

И.В. Кудасева, Л.А. Бударина

**ИЗМЕНЕНИЕ БИОХИМИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ
ПРИ ВОЗДЕЙСТВИИ ПАРОВ МЕТАЛЛИЧЕСКОЙ РТУТИ****Ангарский филиал ФБГУ «ВСНЦ ЭЧ» СО РАМН – НИИ медицины труда и экологии человека (Ангарск)**

Представленные результаты многолетних исследований касаются изменений биохимических показателей у лиц, экспонированных парами ртути в процессе трудовой деятельности. Выявлены изменения липидного обмена проатерогенной направленности, нарушения белковых фракций и минерального гомеостаза.

Ключевые слова: липидный, белковый и минеральный обмены, ртуть

**BIOCHEMICAL INDEXES MODIFICATION AT EXPOSURE
OF METALLIC MERCURY VAPOURS**

I.V. Kudayeva, L.A. Budarina

Research Institute of Occupational Medicine and Human Ecology FSBE «ESSC HE» SB RAMS, Angarsk

The results of the long standing studies presented deal with the changes of the biochemical indices in the persons exposed to the mercury vapours both in the process of working. The alterations in the lipid metabolism of the proatherogenic trend as well as the disorders in the protein fractions and the mineral homeostasis have been revealed.

Key words: lipid, protein and mineral metabolism, mercury

Влияние вредных производственных факторов приводит к изменениям обменных процессов, участвующих в патогенезе как профессиональных заболеваний, так сопутствующих соматических [10, 12]. Ранее проведенные в нашем институте исследования показали, что при воздействии токсических веществ возникают нарушения липидного обмена, характерные для развития заболеваний сердечно-сосудистой системы [5]. В то же время установлено, что в 65 % случаев у больных с хронической ртутной интоксикацией (ХРИ) отмечается наличие сопутствующей васкулярной патологии [1, 3]. Кроме того, циркулируя в крови в виде альбуминатов и депонируясь в том числе, в костной ткани, ртуть способна вызывать изменения как в белковом, так и в минеральном обменах. В свою очередь, нарушения обмена макро- и микроэлементов могут приводить к развитию патологии нервной системы или усугублять ее течение.

На основании вышеизложенного, целью данной работы явилось выявление дисметаболических изменений, возникающих от воздействия паров металлической ртути в условиях производства.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В условиях клиники Ангарского филиала ВСНЦ ЭЧ СО РАМН в динамике, с интервалом в 4 года, обследованы мужчины, контактировавшие с ртутью. Первая группа состояла из 62 рабочих, со стажем работы во вредных условиях более 5 лет (средний возраст — $44,3 \pm 1,1$ года), во вторую группу вошли 28 больных ХРИ (средний возраст — $49,5 \pm 1,2$ года) в отдаленном постконтактном периоде. Диагноз профессионального заболевания был установлен на основании данных анамнеза, клинической кар-

тины, лабораторного и функционального обследования, с учетом профессионального маршрута и санитарно-гигиенической характеристики рабочего места врачами клиники. Исследования выполнены с информированного согласия обследуемых и соответствуют этическим нормам Хельсинкской декларации (2000) и Приказа Минздрава РФ №266 (от 19.06.2003).

В образцах сыворотки крови определяли содержание общего холестерина (ОХ), холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП), триглицеридов (ТГ), кальция, магния, фосфора на биохимическом анализаторе ферментативными методами с использованием стандартных тест-наборов. Содержание проатерогенных фракций холестерина — липопротеидов низкой и очень низкой плотности (ХС ЛПНП и ХС ЛПОНП соответственно) рассчитывали по формуле Friedwald, индекс атерогенности (ИА) определяли соотношением атерогенных фракций холестерина к неатерогенным. Фракции липопротеидов (ЛП) и белков исследовали электрофоретическим методом на агарозном геле.

Статистическую обработку результатов осуществляли при помощи ППП «Statistica 6.0». Для попарного сравнения связанных выборок применяли тест Вилкоксона. После анализа соответствия изучаемых показателей закону о нормальном распределении (тест Шапиро — Уилка) сравнения групп осуществляли с использованием непараметрического U-критерия Манна — Уитни. Результаты исследований представлены в виде медианы (Med), верхнего (Q25) и нижнего (Q75) квартилей. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В процессе динамического наблюдения установлено, что у работающих в контакте с ртутью наблюдалось статистически значимое ухудшение показателей обмена холестерина (табл. 1). При этом обращает на себя внимание факт значительного роста ИА за счет увеличения концентрации как ОХ, так и разнонаправленных изменений со стороны его фракций — уменьшения ХС ЛПВП и повышения ХС ЛПНП. В отдаленном периоде нейроинтоксикаций отмечалось усугубление нарушений липидного обмена, заключающееся в дальнейшем росте концентрации общего холестерина (5,29 [4,40 – 6,20] моль/л), и снижении уровня ХС ЛПВП (0,99 [0,86 – 1,15] моль/л). Следует отметить, что доля лиц с отклонениями от референтных величин составила для ОХ 44,2 % у работающих и 50,0 % случаев среди больных ХРИ в отдаленном периоде, его фракций — от 15,0 до 50,1 % в первой группе и от 33,3 до 58,3 % случаев во второй (ХС ЛПНП и ХС ЛПВП соответственно). Уровень ТГ выше нормативных значений встречался в 14,0 % случаев среди работающих и 25,1 % случаев среди больных. Нарушения со стороны липидтранспортной системы характеризовались низким содержанием ЛПВП (в 11,0 % и 20,2 % случаев для 1-й и 2-й групп соответственно). Высокие значения ЛПНП среди работающих лиц не встречались, тогда как у больных ХРИ в 17,0 % случаев отмечался рост данных липопротеидов. Доля лиц с гиперлипотеидемией очень низкой плотности в первой группе составила 38 %, во второй — 50,0 %.

Ранее проведенными нами исследованиями было показано, что изменения со стороны липидного обмена у лиц, экспонированных ртутью, протекают на фоне активизации процессов оксидативного стресса и/или ослабления антиоксидантной защиты [4]. В то же время известно, что накопление в интима сосудов окисленных ЛПНП стимулирует экспрессию цитокинов, характерных для иммунновоспалительных процессов (ИЛ-1, фактора некроза опухолей- α , интерферон- γ , ИЛ-8 и других), которая была зарегистрирована в исследованиях у рабочих

химических производств [2, 11]. Отмеченные изменения являются важным звеном в цепи развивающихся реакций от гиперлипотеидемии до формирования атеросклеротического поражения всех сосудов, создавая тем самым угрозу осложнения нарушений, возникающих в результате непосредственного повреждающего воздействия ртути [9]. Действие токсических факторов, кроме того, может приводить к развитию нарушений в печени, которые также «включаются» в патогенез метаболических нарушений липидного и белкового обменов [6].

Анализ изменений показателей белкового обмена у лиц, экспонированных ртутью, при первом обследовании выявил наличие различных видов дисглобулинемий: от 5,7 (гиперальфаглобулинемия) до 20,1 % случаев (гипербетаглобулинемия). Гипоальбуминемия встречалась у 2,8 % рабочих, экспонированных ртутью. Динамическое изучение белковых фракций в связанной выборке показало, что содержание альбумина (рис. 1) в первой группе не изменялось, тогда как у лиц в постконтактном периоде уровень данного белка снижался ($p = 0,094$). Динамическое исследование глобулиновых фракций показало, что в обеих группах статистически значимо увеличивалось содержание β 1-глобулинов ($p = 0,002$ и $p = 0,004$ для 1-й и 2-й групп соответственно) (рис. 2). Анализ содержания α -глобулинов выявил различия в изменении данной фракции белков. Так, в группе стажированных рабочих уровень как альфа-1-, так и альфа-2-глобулинов снижался, и значений выше нормативных не обнаружено, тогда как у больных ХРИ отмечался динамический рост альфа-глобулинов, а в 14,3 % случаев зарегистрированы значения выше референсного уровня.

Обсуждая полученные результаты исследований белковых фракций, можно предположить, что уменьшение количества α 1-глобулинов может быть связано со снижением опсонизирующей и/или фагоцитарной функции микро- и макроцитов, являющихся основными поставщиками протеолитических ферментов, в ответ на выработку которых

Таблица 1
Состояние липидного обмена в процессе динамического обследования у работающих, экспонированных ртутью Med (Q25–Q75)

Показатель	Референтные значения	Обследование 1 $n = 62$	Обследование 2 $n = 62$	p
Общий холестерин, ммоль/л	3,0–5,2	4,9 (4,0–5,6)	5,1 (4,5–5,8)	0,000
ХС ЛПВП, моль/л	не менее 0,9	1,08 (0,94–1,24)	0,97 (0,81–1,14)	0,003
ХС ЛПНП, моль/л	не более 3,8	3,23 (2,52–3,72)	3,53 (2,99–4,07)	0,000
ХС ЛПОНП, моль/л	0,18–0,82	0,48 (0,35–0,76)	0,48 (0,38–0,68)	0,530
Индекс атерогенности	2,0–4,0	3,3 (2,4–4,3)	4,4 (3,6–5,4)	0,000
Триглицериды, моль/л	0,41–1,82	1,06 (0,77–1,66)	1,07 (0,82–1,49)	0,450
ЛПВП, %	21,3–53,1	33,1 (25,3–39,1)	29,6 (23,3–35,3)	0,072
ЛПНП, %	38,0–69,2	47,1 (41,1–49,8)	48,0 (42,4–52,3)	0,230
ЛПОНП, %	4,1–23,1	18,9 (12,7–28,0)	18,8 (12,3–26,8)	0,800

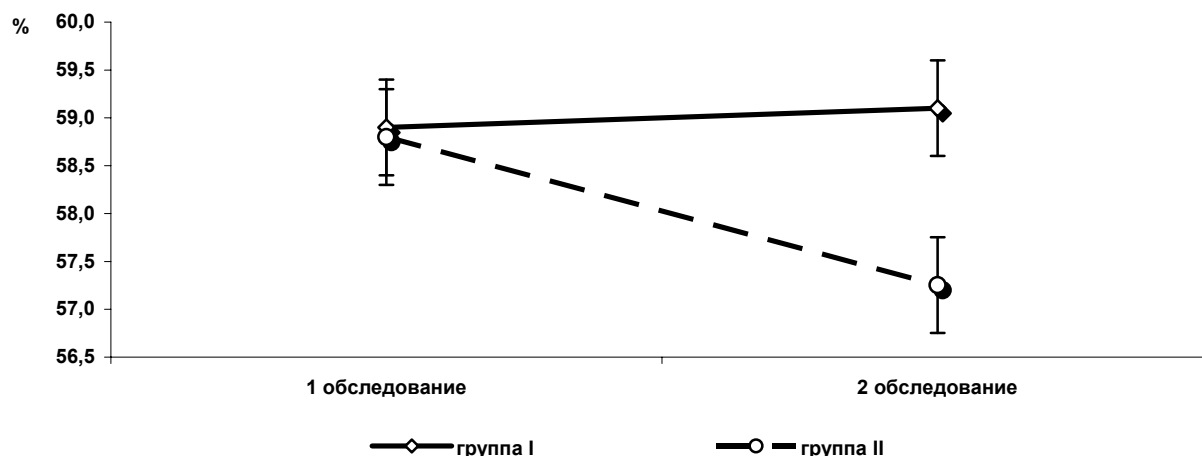


Рис. 1. Динамика содержания альбумина сыворотки крови в группах обследуемых.

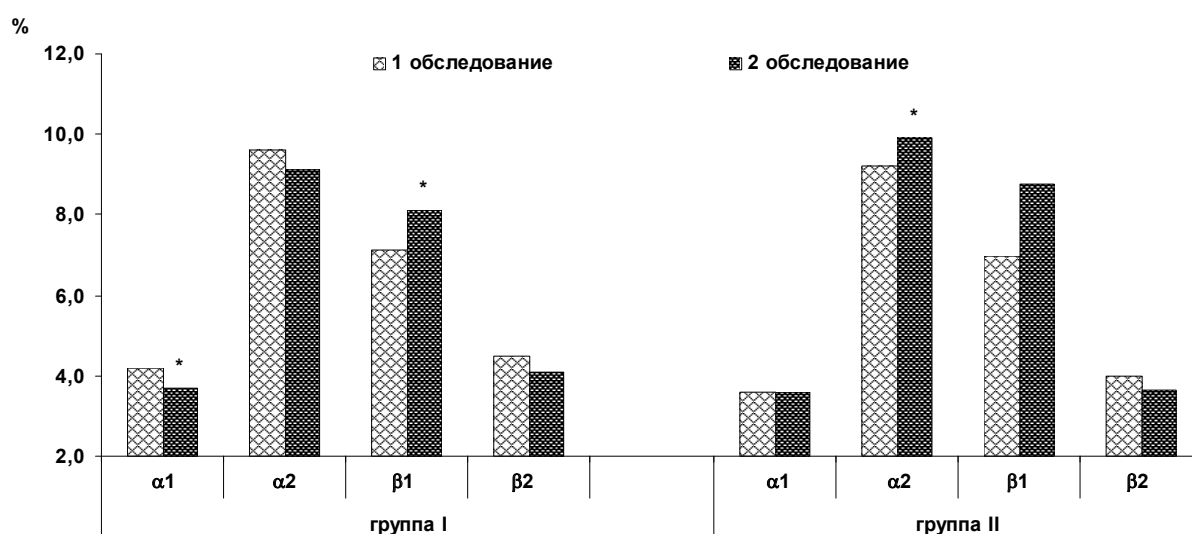


Рис. 2. Динамика содержания глобулиновых фракций в сыворотке крови в обследуемых группах. Примечание: * – различия статистически значимы между 1-м и 2-м обследованием.

в организме синтезируются белки антипротеолитической системы — α 1-антитрипсин, орозомукоид, α 1-антихемотрипсин [7]. В то же время, увеличение содержания β 1-глобулинов у рабочих, контактирующих с ртутью, может быть вызвано повышенной потребностью в транспортных белках, осуществляющих функции переноса в организме железа и гема, т.е. компенсаторной активации системы эритропоэза. Косвенным подтверждением данного предположения является наличие ретикулоцитоза у представителей данной группы. Кроме того, потребность в белках β -фракции часто увеличивается при вторичных гиперлипидемиях и патологии печени. Следовательно, отмечаемые при воздействии ртути нарушения в липидном обмене проатерогенного характера сопровождаются увеличением количества транспортных белков, необходимых для переноса ХС ЛПНП и ХС ЛПОНП.

Учитывая, что в условиях экспонирования людей ртутью изменения в минеральном обмене могут приводить к более выраженным проявлениям нарушений в нервной системе, вызванных накоплением

ионов ртути [7], было проведено проспективное исследование содержания кальция, магния и фосфора. В результате этого было установлено, что соотношение случаев с гипокальциемией составило 14 % и 17 % (для 1-й и 2-й групп соответственно), с гиперкальциемией — 19 % и 21 % соответственно. Необходимо отметить, что все случаи гиперкальциемии у лиц, экспонированных ртутью, сопровождались другими нарушениями изучаемых показателей. Наиболее распространенным видом изменений, сопровождающих повышение кальция, являлась гипомагниемия. На втором месте находилась гиперфосфатемия. Обращает на себя внимание тот факт, что количество обследуемых среди больных с хронической ртутной интоксикацией с увеличением концентрации фосфора в сыворотке крови выше референсной границы составляло 31 %, в то время как в группе рабочих не превышало 9 %. Количество случаев снижения уровня данного микроэлемента ниже нормативного не различалось между группами и ставило 24 и 21 % для 1-й и 2-й когорт соответственно. Исследования концентрации

магния выявило, что гипомагниемия встречалась в 76 и 79%, гипермагниемия — в 14 и 7% случаев для групп 1 и 2, соответственно.

В обсуждении полученных результатов следует уточнить, что одной из причин гипокальциемии является недостаточность магния. Данные изменения могут быть связаны с нарушением функционирования желудочно-кишечного тракта, тиреотоксикозом, артериальной гипертензией, сопровождаемой патологией почек, а также нарушением метаболизма костной ткани. Все перечисленные нарушения представляют собой сопутствующую патологию при хронической интоксикацией ртутью [3].

Избыточное накопление в организме кальция может сопровождаться проявлениями его нейротоксичности, а фосфор является важным элементом, необходимым для нормального функционирования нервной системы. Магний участвует в формировании каталитических центров и в стабилизации регуляторных сайтов многочисленных ферментов нервной и глиальной тканей. В связи с этим магний содержащие ферменты и ионы магния обеспечивают поддержание разнообразных пластических и энергетических процессов в нервной ткани, нарушения которых установлены в экспериментальных исследованиях воздействия ртути на ЦНС [8]. Одним из возможных механизмов их развития может быть гипомагниемия, приводящая и/или характеризующая снижение содержания магния в нервной ткани. Следует отметить, что магний участвует также в регулировании баланса фракций липопротеидов высокой плотности и триглицеридов, снижает содержание холестерина в крови и тканях и предупреждает отложение его в стенке артерий, чем препятствует развитию атеросклероза [7], а снижение его может выступать фактором риска развития данных нарушений.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В целом можно сказать, что при воздействии ртути в организме возникают сложные биохимические изменения, затрагивающие липидный, белковый, минеральный обмены. Выявленные метаболические нарушения тесно взаимосвязаны между собой, сопровождают и/или приводят к развитию патологических состояний органов и систем у лиц, экспонированных ртутью.

ЛИТЕРАТУРА

1. Андреева О.К., Колесов В.Г., Лахман О.Л. Поражение нервной системы в отдаленном пе-

риоде ртутной интоксикации // Бюлл. ВСНЦ СО РАМН. — 2002. — № 3. — С. 72—75.

2. Бодиевская Г.М. Состояние иммунореактивности организма работающих в условиях воздействия различных нейротоксикантов // Бюлл. ВСНЦ СО РАМН. — 2009. — № 1. — С. 93—98.

3. Катаманова Е.В. Нарушения функциональной активности мозга при профессиональном воздействии нейротоксикантов: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — Иркутск, 2012. — 47 с.

4. Кудяева И.В., Маснавиева Л.Б. Влияние химических веществ различной природы на показатели окислительного стресса // Мед. труда и пром. экология. — 2008. — № 1. — С. 17—24.

5. Кудяева И.В., Рукавишников В.С., Бударина Л.А. Нарушения обмена липидов при воздействии токсических соединений различной природы как фактор риска развития производственно-обусловленных сердечно-сосудистых заболеваний у работающих // Матер. Всероссийской конф. «Медицина труда: Реализация Глобального плана действий по здоровью работающих на 2008—2017 гг.», г. Москва, 24—26 июня, 2008 г. / под ред. акад. РАМН Н.Ф. Измерова. — М.: МГИУ, 2008. — С. 162—164.

6. Панченко Л.Ф., Маев И.В., Гуревич К.Г. Клиническая биохимия микроэлементов. — М.: ГОУ ВУНМЦ МЗ РФ, 2004. — 368 с.

7. Ребров В.Г., Громова О.А. Витамины и микроэлементы. — М.: АЛЕВ-В, 2003. — 670 с.

8. Соседова Л.М., Титов Е.А., Катаманова Е.В. и др. Биомоделирование ртутной нейроинтоксикации: морфологические и нейрохимические аспекты // Мед. труда и пром. экология. — 2009. — № 1. — С. 37—42.

9. Трахтенберг И.М., Иванова Л.А. Современные представления о воздействии ртути на клеточные мембраны // Гигиена и санитария. — 1984. — № 5. — С. 59—63.

10. Salonen J.T., Seppanen K., Nyyssonen K. et al. Intake of mercury from fish, lipid peroxidation, and the risk of myocardial infarction and coronary, cardiovascular, and any death in Eastern Finnish men // Circulation. — 1995. — Vol. 91, N 3. — P. 645—655.

11. Van der Goes A., Brouwer J., Hoekstra K. et al. Reactive oxygen species are required for the phagocytosis of myelin by macrophages // J. Neuroimmunol. — 1998. — Vol. 92, № 1—2. — P. 67—75.

12. Yoshizawa K., Rimm E.B., Morris J.S. et al. Mercury and the risk of coronary heart disease in men. The New England // J. of Med. — 2002. — Vol. 347, N 22. — P. 1755—1760.

Сведения об авторах

Кудяева Ирина Валерьевна — кандидат медицинских наук, доцент, заведующая клинико-диагностической лабораторией, руководитель лаборатории биохимии Ангарского филиала ФГБУ «ВСНЦ экологии человека» СО РАМН — Научно-исследовательский институт медицины труда и экологии человека (665827, г. Ангарск, а/я 1170; тел.: (3955) 55-96-63; e-mail: kudiaeva_irina@mail.ru)

Бударина Лидия Александровна — кандидат медицинских наук, врач клинической лабораторной диагностики Ангарский филиал ФГБУ «ВСНЦ экологии человека» СО РАМН — Научно-исследовательский институт медицины труда и экологии человека (665827, г. Ангарск, а/я 1170; тел.: (3955) 55-40-86)