

УДК 615.9:577.12/121.7

ОСОБЕННОСТИ И ЗАКОНОМЕРНОСТИ НАРУШЕНИЙ БИОХИМИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ У РАБОТАЮЩИХ В УСЛОВИЯХ ВОЗДЕЙСТВИЯ РАЗЛИЧНЫХ ТОКСИКАНТОВ

© 2011 г. И. В. Кудалева, Л. Б. Маснавијева, Л. А. Бударина

Ангарский филиал УРАМН ВСНЦ экологии человека СО РАМН –
НИИ медицины труда и экологии человека, г. Ангарск

Изучение патогенетических механизмов профессиональной и производственно обусловленной патологии является одной из актуальных задач медицины труда. Несмотря на то, что заболевания, вызванные воздействием химического фактора, составляют около 8 % от общего числа профзаболеваний [21], вопросы лечения и реабилитации пострадавших вследствие хронической профессиональной нейроинтоксикации являются особенно сложными [10]. В связи с этим на первый план выходит решение вопросов ранней диагностики нарушений, развивающихся в процессе производственного контакта, их первичной и вторичной профилактики, а также проведение адекватной терапии. Успешное решение данных задач возможно в случае знания механизмов формирования вышеуказанной патологии.

Целью настоящей работы явилось изучение отдельных патохимических изменений в организме работающих в условиях воздействия различных токсических веществ как в донозологической стадии развития нарушений, так и в отдаленном периоде профессиональных интоксикаций — хронической ртутной интоксикации (ХРИ) и последствий острой интоксикации комплексом токсических веществ (ПОИ КТВ), сопровождающихся синдромом энцефалопатии.

Методы

Для реализации поставленной цели были обследованы мужчины, экспонированные разными химическими факторами: рабочие производства каустика — 160 человек, производства винилхлорида (ВХ) и поливинилхлорида (ПВХ) — 195, эпихлоргидрина (ЭХГ) — 196 и бойцы Государственной противопожарной службы — 67. В производстве каустика основным токсикантом явилась ртуть; производстве ВХ и ПВХ — ВХ и дихлорэтан (ДХЭ); ЭХГ — эпихлоргидрин и хлористый аллил (ХА); у сотрудников противопожарной охраны — продукты горения, представляющие собой комплекс токсических веществ (КТВ). Кроме того, были обследованы 36 больных в отдаленном периоде ХРИ и 62 пожарных, участвовавших в ликвидации пожара высшей категории сложности на ОАО «Иркутскабель» в декабре 1992 года в г. Шелехов. В отдаленном периоде им был установлен диагноз профессионального заболевания ПОИ КТВ. В контрольную группу вошли 45 человек, не имеющих в профессиональном маршруте контакта с химическими веществами. Выполненная работа не ущемляла прав и не подвергала опасности обследованных, осуществлялась с их информационного согласия согласно Приказу Минздрава РФ № 266 (19.06.2003), соответствовала этическим нормам Хельсинкской декларации (2000).

В образцах сыворотки крови оценивали уровень оксида азота (NO) по суммарному количеству его стабильных метаболитов (NO_x)

Представлены результаты обследования рабочих химических производств, бойцов противопожарных отрядов и лиц с профессиональной интоксикацией от воздействия химических веществ в отдаленном периоде. Сравнение средних значений количественного, нормально распределенного признака в группах проводили путем однофакторного анализа вариаций после проверки гипотезы о равенстве дисперсии. Апостериорные сравнения групп осуществляли по критерию наименьшей значимой разности. При наличии разности дисперсий сравнение проводили в ANOVA с последующим попарным межгрупповым сравнением величин методом Манна – Уитни. Результаты исследования доказывают, что у работающих в условиях экспозиции разными токсическими веществами профили биохимических показателей имеют определенные закономерности. Нарушения белкового, липидного, нейромедиаторного обменов, снижение мощности антиоксидантной системы играют важную роль в патогенезе профессиональных интоксикаций. Уровни нейротрофических факторов в крови отражают наличие нарушений, протекающих в центральной нервной системе.

Ключевые слова: нейротоксиканты, липидный обмен, белковый обмен, оксидативный стресс, нейромедиаторы, нейротрофические факторы.

с использованием реактива Грисса, предварительно восстанавливая нитрат до нитрита металлическим кадмием в присутствии цинка [5]. Содержание ТБК-реактивных продуктов (ТБК-РП) измеряли спектрофотометрическим методом при взаимодействии малонового альдегида с тиобарбитуровой кислотой (ТБК) [30]. Количество восстановленного глутатиона (ВГ) в цельной крови определяли калориметрическим методом с использованием реактива Элмана [29]. Активность супероксиддисмутазы (СОД) исследовали при помощи метода, основанного на торможении аутоокисления адреналина в Na-карбонатном буфере при pH = 10,2 [26].

У лиц обследуемых когорт также определяли показатели липидного обмена: содержание общего холестерина (ОХ), холестерина (ХС) в липопротеидах (ЛП) высокой плотности (ЛПВП) ферментативными методами. Содержание ХС в липопротеидах низкой плотности (ЛПНП) и очень низкой плотности (ЛПОНП) рассчитывали по формуле Friedwald [27]. Фракции ЛП исследовали электрофоретическим методом на агарозном геле «Hydrogel Lipo+Lp(a) K20». Для оценки состояния белкового обмена в сыворотке крови определяли содержание общего белка и его фракций методом электрофореза. Вышеперечисленные исследования проведены с использованием стандартных тест-наборов («Cormay») на оборудовании того же производителя. Показатели нейромедиаторного обмена: содержание серотонина, гистамина, катехоламинов — адреналина (AD), норадреналина (NAD) и дофамина (DA), а также цилиарного нейротрофического фактора (CNTF) и нейронспецифической енолазы (NSE) определяли твердофазным конкурентным иммуноферментным методом на микропланшетах при помощи тест-наборов Serotonin EIA, Histamine EIA, 3Cat EIA, CNTF и Neuron Specific Enolase (UBI Magiwell) соответственно (LDN, Germany).

Сравнение средних значений количественного, нормально распределенного признака в группах проводили при помощи однофакторного анализа вариаций (ANOVA) после проверки гипотезы о равенстве дисперсий (тест Левена). Апостериорные сравнения групп осуществляли по критерию наименьшей значимой разности. В случае наличия разности дисперсий дальнейшее сравнение проводили в ANOVA Краскела — Уоллиса с последующим попарным межгрупповым сравнением величин U методом Манна — Уитни с применением поправки Бонферрони.

Результаты

Профили биохимических показателей работающих в условиях экспозиции разными токсическими веществами приведены на рис. 1–3.

Одна из приоритетных ролей в патогенезе многих заболеваний отводится оксидативному стрессу, отражающему отсутствие равновесия в системе «оксиданты — антиоксиданты». При исследовании активности одного из ключевых антиоксидантов — СОД у лиц,

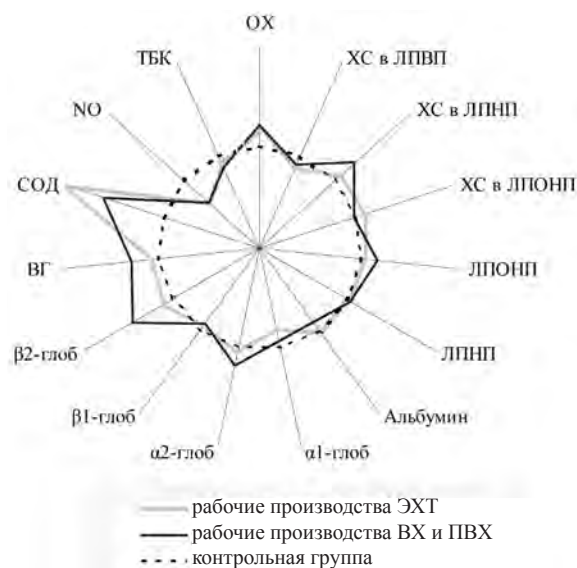


Рис. 1. Профиль биохимических показателей у лиц, контактирующих с хлорорганическими соединениями

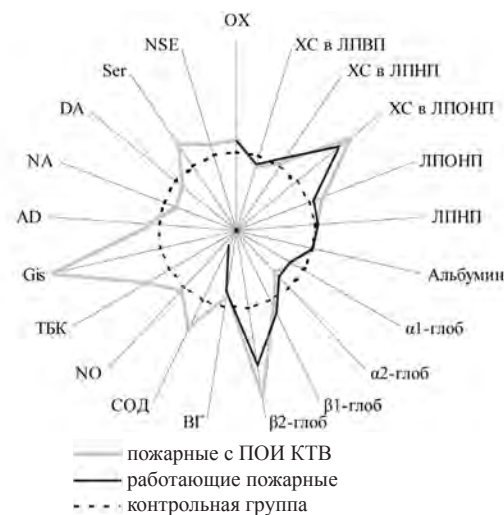


Рис. 2. Профиль биохимических показателей у пожарных

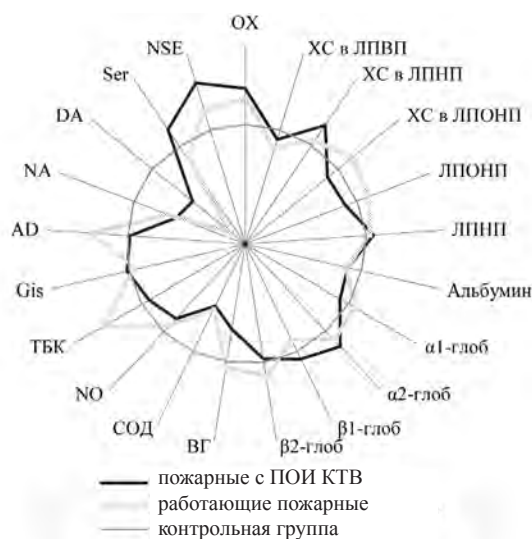


Рис. 3. Профиль биохимических показателей у рабочих, контактирующих с ртутью, и лиц с профессиональной интоксикацией в отдаленном периоде

работающих в контакте с ртутью, и у пожарных, подвергающихся воздействию КТВ, установлено значимое ($p = 0,001$) снижение данного показателя по сравнению со значениями контрольной группы. Противоположный характер изменений изучаемого фермента был отмечен в случае хронической экспозиции в производственных условиях хлорорганическими соединениями. В частности, у рабочих производства ВХ, ПВХ и ЭХГ отмечалось статистически значимое ($p = 0,0001$) увеличение активности СОД по сравнению с контрольными значениями, наиболее выраженное у лиц, экспонированных ЭХГ и ХА. Следует учесть, что активность данного фермента, оставаясь достаточно стабильной (в пределах 16–18 Ед/мг Нб) в группах рабочих производства ЭХГ в период до 14 лет, при дальнейшем увеличении времени контакта с токсикантами повышалась в среднем на 60 % и достигала в отдельных случаях 73,00 Ед/мг Нб [16]. У пациентов с профессиональной интоксикацией (ХРИ и ПОИ КТВ) снижение активности СОД сохранялось и в отдаленном периоде. В случае интоксикации ртутью отмеченное нарушение имело постоянный характер, у пожарных же с ПОИ КТВ спустя 15–18 лет наблюдалось восстановление активности фермента, а в отдельных случаях — его увеличение выше контрольных значений.

Существует мнение, что СОД образует с глутатионом своеобразную антиоксидантную систему, в связи с чем взаимодействие ВГ с радикалами эффективно только в условиях удаления O_2^- . С учетом этого факта нами проведено исследование содержания ВГ в цельной крови. Установлено, что динамика изменений данного показателя была аналогична динамике активности СОД в изучаемых группах. Привлекает внимание значимое ($p = 0,001$) снижение исследуемого показателя до $(0,812 \pm 0,245)$ мкмоль/мл в группе работающих в цехе производства каустика. Снижение содержания ВГ было выявлено и в группах работающих пожарных ($p = 0,001$). Увеличение концентрации данного анализа в крови рабочих, экспонированных хлорорганическими соединениями, не имело выраженного характера. В то же время нами установлено влияние продолжительности производственного контакта с токсикантами на изучаемый показатель [19]. В частности, у рабочих производства ЭХГ со стажем работы от 5 до 9 и после 14 лет отмечался подъем концентрации ВГ до $(1,179 \pm 0,234)$ и $(1,035 \pm 0,157)$ мкмоль/мл соответственно. У лиц же, контактирующих с ртутью, выявлено снижение ее до $(0,806 \pm 0,208)$ мкмоль/мл ($p = 0,003$) после 5 лет контакта с токсикантом, достигающее минимальных значений $(0,772 \pm 0,169)$ мкмоль/мл при увеличении стажа. В группе пожарных снижение уровня ВГ наиболее выражено у лиц со стажем более 15 лет [3]. Что касается данного показателя у лиц с диагнозом профессиональной интоксикации, установлено, что у 27 % пожарных с ПОИ и 33 % лиц с диагнозом ХРИ его величина в крови была ниже контрольных

значений. Следует отметить, что у большинства лиц с ртутной интоксикацией в постконтактном периоде происходило восстановление содержания ВГ в крови, а в 21 % случаев отмечалось превышение данного показателя в сравнении с максимальными контрольными значениями. При этом у пожарных не выявлялось ни одного случая с содержанием ВГ, выходящим за верхнюю границу 95 % интервала значений контрольной группы. Следует отметить, что проведенные экспериментальные исследования подтвердили динамику изменений ВГ у лабораторных животных, подвергшихся экспозиции соединениями ртути [20].

Анализ возможных взаимосвязей изучаемых показателей оксидативного стресса в ранее проведенных работах [13] выявил наличие в контрольной группе людей средней силы обратной корреляционной связи между активностью СОД и содержанием NO ($R = -0,41$ $p = 0,006$). С учетом данного факта было определено содержание NO_x у лиц, контактирующих с разными токсическими веществами. Установлено, что в группах рабочих, экспонированных различными химическими веществами, наблюдалось достоверное снижение данного показателя с $(36,7 \pm 16,2)$ мкмоль/л в контрольной группе до $(31,5 \pm 16,6)$ мкмоль/л ($p = 0,03$) у рабочих производства каустика, до $(29,9 \pm 12,2)$ мкмоль/л ($p = 0,003$) при контакте с ЭХГ и ХА и до $(27,5 \pm 12,1)$ мкмоль/л ($p = 0,001$) — у контактирующих с ВХ и ДХЭ. Необходимо отметить, что у рабочих производства ВХ и ЭХГ изменение концентрации NO_x происходило уже в первые 5 лет производственного стажа, что свидетельствует о вовлеченности NO в формирование патологии у лиц данных групп. У пациентов с установленным диагнозом ПОИ КТВ и ХРИ концентрация NO_x , превышающая контрольные значения, отмечалась менее чем в 20 % случаев. В то же самое время у 25 % обследуемых пожарных с диагнозом ПОИ содержание NO_x выходило за нижнюю границу контрольных величин, а у лиц с ХРИ уровень ниже контроля выявлялся лишь в 9 % случаев.

Нами не выявлено значимой разницы в содержании вторичных продуктов перекисного окисления липидов в сыворотке крови рабочих химических производств по сравнению с лицами, не имеющими контактов с токсическими веществами. Тем не менее количество случаев, в которых концентрации ТБК-РП превышали верхнюю границу референтных значений, составило 25 и 31 % для пожарных с ПОИ КТВ и лиц с диагнозом с ХРИ соответственно.

Учитывая, что активация оксидативного стресса может приводить к окислительной модификации ЛП атерогенных фракций и белков [9], мы исследовали показатели липидного и белкового обменов.

В результате были выявлены статистически значимые различия в содержании фракций ХС ЛПВП и ХС ЛПНП в сыворотке крови обследуемых по сравнению с контрольными и референтными вели-

чинами. Основные отличия состояли в превышении концентрации ОХ пределов верхней границы нормы ($5,2$ ммоль/л) при параллельном снижении содержания ХС ЛПВП и его увеличении во фракции ЛПНП у рабочих всех производств. Наиболее выраженный рост концентрации ОХ обнаружен у рабочих производства ВХ и ПВХ — ($5,67 \pm 1,03$) ммоль/л. В этой же группе отмечалось превышение значений верхнего референтного диапазона уровня ХС ЛПНП — ($3,99 \pm 0,91$) ммоль/л (оптимальный уровень до $3,80$). Нарушения в соотношении ЛП у рабочих данного производства были обусловлены ростом относительно количества ЛПОНП до ($25,2 \pm 11,4$) % при нормативном уровне до $23,1$ %. Отклонения от оптимальных значений показателей липидного обмена в группе работающих пожарных были также достаточно выражены. Так, увеличение показателя ОХ отмечалось в 56 % случаев, ХС ЛПОНП — 28 %, ХС ЛПНП — 42 %; снижение показателя ХС ЛПВП установлено в 28 % случаев. Уровень триглицеридов, превышающий референтные границы, также встречался у 28 % пожарных. Исследование липидного обмена у лиц с установленным диагнозом профессионального заболевания в отдаленном постконтактном периоде выявило наличие статистически значимых различий в распространенности отклонений показателей от референтных величин. Высокие значения ХС ЛПНП и низкие уровни ХС ЛПВП встречались достоверно чаще ($p = 0,01$) у пациентов с ХРИ. Отмеченные изменения сопровождались значимым снижением ($p = 0,006$) среднегрупповой концентрации ХС ЛПВП по отношению к аналогичному показателю у стажированных рабочих производства каустика и контрольному уровню. Нарушения в липидтранспортной системе у пациентов с диагнозом ХРИ были обусловлены повышенным содержанием ЛПОНП. Характеризуя показатели липидного обмена у пожарных с диагнозом ПОИ КТВ, следует отметить отсутствие достоверной разницы по показателям, характеризующим обмен ХС, в сравнении с контрольными уровнями. В то же время по уровню ЛПНП данная группа значимо ($p = 0,001$) отличалась от остальных групп сравнения более высокими цифрами.

Анализ показателей белкового обмена обнаружил наличие зависимости модификации соотношения белковых фракций от токсического агента. В группах лиц, подвергавшихся воздействию нейротоксичных веществ (производство каустика и ВХ+ПВХ), отмечались более низкие значения уровня альбуминов в сравнении с таковыми у рабочих производства ЭХГ ($p_{\text{дисп.}} = 0,051$). Аналогичная направленность изменений в группах выявлена и в отношении содержания $\alpha 1$ -глобулинов ($p_{\text{дисп.}} = 0,021$). Следует отметить, что данная модификация частично компенсировалась за счет изменения относительного количества $\alpha 2$ -глобулинов ($p_{\text{дисп.}} = 0,094$). Не было выявлено закономерности изменения в содержании фракций β -глобулинов в зависимости от вида воздействующего токсиканта. Так, влияние

ртути выражалось в достоверном увеличении уровня $\beta 1$ -глобулинов — ($7,8 \pm 1,7$) % ($p_{\text{дисп.}} = 0,0001$) в сравнении со значениями остальных групп. Особенность влияния ВХ+ДХЭ на белковый обмен проявилась в значимом ($p_{\text{дисп.}} = 0,001$) повышении относительного количества $\beta 2$ -глобулинов — ($4,3 \pm 1,2$) %. У сотрудников противопожарных служб отмечалось значимое ($p_{\text{дисп.}} = 0,01$) снижение содержания в крови $\alpha 1$ - и $\alpha 2$ -глобулинов. Ранее проведенные исследования [4] позволили установить, что у лиц с большей стажевой нагрузкой эти изменения являлись более выраженными. Следует отметить, что уменьшение концентрации фракций α -глобулинов у работающих пожарных наблюдалось не только в пределах референтных значений, в 17 % случаях оно выходило за границы нормы. Данные изменения сопровождались увеличением среднегрупповых величин $\beta 1$ - и $\beta 2$ -глобулинов. При этом превышение нормальных значений наблюдалось в 63 % случаях для $\beta 1$ - и в 37 % — для $\beta 2$ -глобулинов. У лиц с установленным диагнозом профессионального заболевания также были отмечены межгрупповые особенности в показателях белкового обмена. В частности, у больных с ХРИ характерным являлось снижение относительного количества альбуминов и повышение содержания глобулинов. У пожарных же с интоксикацией КТВ отмечались противоположные изменения. Фракционный состав глобулинов в группах обследуемых также менялся разнонаправленно: у пациентов с диагнозом ПОИ КТВ отмечались более низкие уровни γ -, $\alpha 1$ - и $\alpha 2$ -глобулинов и более высокое содержание $\beta 1$ - и $\beta 2$ -глобулинов по сравнению с обследованными больными с диагнозом ХРИ ($p = 0,02$). Следует отметить, что в первом случае низкие значения $\alpha 1$ -, $\alpha 2$ - и γ -глобулинов выявлялись в 3 – 17 % случаев, в то время как у обследованных больных с интоксикацией ртутью в отдаленном периоде подобные изменения отсутствовали. Более того, в данной группе наблюдались случаи (6 – 14 %) превышения нормативных значений показателей. Лица с высоким содержанием как $\beta 1$ -, так и $\beta 2$ -фракций выявлялись в обеих группах, однако распространенность гипербетаглобулинемии была значимо ($p = 0,03$) выше в случае интоксикации КТВ.

Важную роль в установлении патогенетически значимых звеньев профессиональных заболеваний, сопровождающихся поражением нервной системы, имеют нейрохимические исследования. Так, изучение показателей нейромедиаторного обмена позволило установить, что у лиц с диагнозом ХРИ в отдаленном периоде наблюдалось достоверное снижение концентрации DA в крови ($43,91 \pm 5,83$) пг/мл в сравнении с показателями рабочих без такового диагноза — ($59,26 \pm 5,22$) пг/мл ($p < 0,05$). При этом у 50 % обследуемых без клинических признаков интоксикации уровень DA был ниже 50 пг/мл. В группе лиц с выраженными клиническими проявлениями токсического влияния ртути аналогичный процент соответствовал

65. Отмеченное изменение концентрации DA сопровождалось также уменьшением среднегруппового уровня NAD до $(77,13 \pm 23,06)$ пг/мл ($p < 0,05$). Кроме того, в данной когорте у 14 % обследуемых зарегистрирован уровень AD, превышающий верхний референтный интервал. Следует отметить снижение в плазме крови обследуемых с энцефалопатией токсического генеза концентрации серотонина до $(84,30 \pm 12,93)$ нг/мл в сравнении с показателями рабочих $(115,72 \pm 9,14)$ нг/мл. Разница среднегрупповых цифр была обусловлена тем, что у 40 % рабочих уровень серотонина в крови был выше 100 нг/мл, в то время как среди пациентов с ХРИ относительное количество подобных случаев не превышало 22 %. Более того, максимальный уровень данного нейромедиатора у работающих в контакте с парами ртути составил 200 нг/мл, минимальный — 63 нг/мл. Соответствующая концентрация серотонина в крови у лиц с диагнозом профессионального заболевания, не контактирующих с токсикантом, равнялись 160 и 31 нг/мл. Уровень серотонина, превышающий нормативные значения, был зарегистрирован у 33 % пожарных, что в 5 раз больше, чем у пациентов с ртутной интоксикацией. Концентрация гистамина у пожарных, подвергшихся воздействию КТВ, превышала референтные значения в 67 % случаев, в то время как у лиц с диагнозом ХРИ — в 28 %. Примечателен факт, что у лиц с нейроинтоксикацией в отдаленном периоде содержание в крови НСЕ, отражающее степень поражения нервной системы, было выше референтных значений. У пожарных с диагнозом ПОИ КТВ превышение данного показателя отмечалось в 100 % случаев, у лиц с последствиями интоксикации ртутью — в 78 %.

На следующем этапе наших исследований изучалось содержание CNTF в сыворотке крови у лиц, проработавших в производственных условиях в контакте с парами металлической ртути более 5 лет. У пациентов с диагнозом ХРИ было установлено увеличение содержания CNTF в сыворотке крови. Отмеченное нами изменение наблюдалось у 55 % лиц в отдаленном периоде ХРИ и у 75 % обследуемых с вновь установленным диагнозом. В то же время только 22 % рабочих, контактирующих с парами ртути на момент обследования, имели отличные от нулевых значений уровня CNTF.

Обсуждение результатов

Проанализировав полученные результаты, можно сделать несколько предположений в отношении наблюдаемых изменений изучаемых показателей у рабочих, контактирующих с разными химическими веществами.

В контрольной группе установлена обратная корреляционная связь между активностью СОД и концентрацией NO [13]. Одним из объяснений данного факта можно считать наличие конкуренции между ними за супероксидный радикал, реализуемой на разных уровнях [7]. Ее ослабление, отмеченное при

воздействии неорганической ртути [14], свидетельствует либо о нарушении компенсаторных механизмов антиоксидантной защиты, либо об увеличении продукции активных метаболитов кислорода и повышенной необходимости в их нейтрализации. В пользу первого предположения свидетельствует появление обратной корреляционной связи между уровнем ТБК-РП и активностью СОД, прямой — между концентрацией NO_x и конечных продуктов ПОЛ и стажем, а также обратной взаимосвязи стажа и активности СОД [14]. При этом если у лиц без патологических нарушений данные изменения можно рассматривать как нарушения физиологических механизмов защиты организма от повышенного образования продуктов перекисного окисления, то у обследуемых с диагнозом ХРИ и пожарных с ПОИ КТВ — скорее всего как признаки развития дисрегуляторной патологии. Необходимо отметить, что уровень активности СОД вошел в состав информативных показателей для дифференциальной диагностики профессиональных хронических интоксикаций КТВ от ртутных интоксикаций [10].

Снижение уровня ВГ у лиц, контактирующих с ртутью, свидетельствует о непосредственном активном вовлечении данной системы в инактивацию токсического агента [28]. Увеличение концентрации ВГ у рабочих, экспонированных хлорорганическими соединениями, можно связать с его участием в инактивации повышенных концентрации перекиси водорода в процессе реакций, реализуемых СОД [7].

У лиц, экспонированных хлорорганическими веществами, была установлена зависимость между стажем работы с данными соединениями и концентрацией NO_x [19], что можно рассматривать как фактор риска развития сердечно-сосудистых заболеваний вследствие нарушения регуляции тонуса сосудов за счет снижения синтеза NO. Являясь эндотелиальным расслабляющим фактором, NO вызывает расширение сосудов и угнетение агрегации тромбоцитов, препятствует формированию тромбоцитарных агрегатов, задерживает перекисную модификацию ЛПНП [7]. В то же время перекисно-модифицированные ЛПНП задерживают образование или инактивируют закись азота [9].

Выявленные изменения в системе белкового обмена свидетельствуют о ее напряженности. Известно, что в состав отдельных фракций белкового спектра входят главные и минорные протеины, осуществляющие различные функции в организме [6]. Так, комплекс $\alpha 1$ -глобулинов составляют ЛПВП и антипротеолитические белки, $\alpha 2$ -глобулинов — белки острой фазы воспаления [25] и транспортные протеины, основными представителями $\beta 1$ -глобулиновой фракции являются трансферрин и гемопексин, а $\beta 2$ — ЛПНП и компоненты системы комплемента [8]. Учитывая это, можно предполагать, что изменения в составе белковых фракций, выявленные в результате данного исследования, не были вызваны нарушениями в системе белоксинтезирующей функции печени,

главным маркером которых является снижение количества общего белка и альбумина [8]. Уменьшение количества α 1-глобулинов у представителей всех групп может быть вызвано снижением опсонизирующей и/или фагоцитарной функции микро- и макроцитов, являющихся основными поставщиками протеолитических ферментов, в ответ на выработку которых в организме синтезируются белки антипротеолитической системы — α 1-антитрипсин, орозомукоид, α 1-антихемотрипсин [11]. Отсутствие изменений в системе ЛПВП обследуемых групп позволяет отрицать наличие связи между имеющимися нарушениями в количестве α 1-глобулинов и синтезом апо-белка А, входящих в состав вышеуказанных липидов. В то же время повышенное содержание β 1-глобулинов у профессиональных пожарных и рабочих, контактирующих с ртутью, позволяет предполагать наличие у данной когорты лиц повышенной потребности в транспортных белках [6], осуществляющих функции переноса в организме железа и гема, т. е. наличия компенсаторной активации системы эритропоэза. Косвенным подтверждением данного предположения является наличие у представителей данной группы ретикулоцитоза. Имеющиеся отклонения от нормы уровня β 2-глобулинов у пожарных с диагнозом ПОИ и рабочих производства ВХ, возможно, связаны с увеличением апо-белков, осуществляющих перенос атерогенных фракций ХС. Данные изменения зарегистрированы для высокостажированных рабочих всех химических производств [12].

Установлено, что статистически значимые отклонения касались изменения соотношения атерогенных и антиатерогенных фракций ХС у лиц, контактирующих с ВХ и ДХЭ, а также с металлической ртутью. Отмеченная модификация протекала параллельно с активизацией процессов оксидативного стресса и/или ослабления антиоксидантной защиты, описанной выше. Следовательно, в случае воздействия химических веществ создаются «благоприятные» условия для накопления атерогенных фракций ХС и ЛП на фоне снижения антиатерогенных форм при параллельном нарушении соотношения в системе «перекисное окисление липидов — антиоксидантная защита». Следует отметить, что накопление в интимах 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], что является важным звеном в цепи развивающихся реакций от гиперлипидотемии до формирования атеросклеротического поражения. Данные факторы способствуют повреждению эндотелия всех сосудов, включая сосуды головного мозга, создавая тем самым угрозу осложнения нарушений, возникающих в результате непосредственного повреждающего воздействия нейротоксических факторов. Кроме того, следует отметить, что действие токсических факторов может

приводить к развитию нарушений в печени, которые также «включаются» в патогенез метаболических нарушений [17].

Для пожарных, помимо интоксикации токсическими продуктами горения, одним из вредных профессиональных факторов является психоэмоциональный стресс. Известно, что главный адаптивный эффект стресс-реакции — мобилизация энергетических и структурных ресурсов организма, которая обеспечивает «срочную» адаптацию организма к стрессорной ситуации, т. е. является адаптивным фактором. Однако в условиях затянувшейся интенсивной стресс-реакции, когда не происходит увеличения мощности системы энергообеспечения, интенсивная мобилизация ресурсов перестает быть адаптивным фактором и приводит к истощению организма. При этом энергетический обмен с углеводного типа переключается на липидный, вызывая зачастую накопление проатерогенных липидных фракций. В связи с этим первым патогенетическим звеном участия стресса в патогенезе ишемической болезни сердца являются стрессорная гиперхолестеринемия и атерогенная дислипидотемия. [24]. Аналогичные нарушения отмечены нами у сотрудников противопожарных отрядов.

В экспериментальных исследованиях было выявлено, что ингаляционное воздействие ВХ вызывает нарушения в содержании нейромедиаторов в ткани головного мозга [15, 18], что подтверждает результаты клинических исследований, представленные в данной работе. Известно, что ДА является нейротрансмиттером, осуществляющим контроль движений, настроения и эмоций [1]. Увеличение его концентрации при развитии патологических состояний посредством стимуляции D_2 -рецепторов приводит к дезорганизации ЦНС, развитию агрессивных состояний [23]. Церебральное действие NAD и AD вызывает стимуляцию нейрональных структур, повышает общий тонус неокортекса, усиливает психическую активность [23]. Серотонин участвует в модуляции передачи в проводящих путях спинного мозга, а также влияет на активность спинальных интернейронов и мотонейронов и, следовательно, на общую двигательную активность [1]. Кроме того, данный нейромедиатор, являясь одним из ведущих в обеспечении когнитивных функций, при изменении концентрации может вызывать развитие дегенеративных процессов в нервной системе [23].

Развитие нарушений в ЦНС могут отражать концентрация CNTF и уровень HSE в сыворотке крови. Учитывая, что они вырабатываются в основном клетками ЦНС и при наличии целостного гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) не могут диффундировать в кровь, содержание их в сыворотке в норме либо не диагностируется совсем, либо находится вблизи нулевых значений. Увеличение же их концентрации в данном биосубстрате может служить признаком той или иной степени повреждения ГЭБ. В то же время высокие концентрации CNTF могут косвенно

свидетельствовать и о протекании в ЦНС компенсаторных, защитных механизмов, противостоящих гибели нейронов [22].

Таким образом, проведенные исследования доказывают, что у работающих в контакте с разными токсическими веществами изменения биохимических показателей имеют определенные закономерности и особенности, проявляющиеся в период формирования патологии и сохраняющиеся в отдаленном периоде профессиональных нейротоксикаций. Нарушения белкового, липидного, нейромедиаторного обменов, снижение мощности антиоксидантной системы, приводящее к развитию окислительного стресса, играют важную роль в патогенетических механизмах профессиональных интоксикаций. Уровни HSE и CNTF в крови отражают процессы нарушений, протекающие в ЦНС.

Список литературы

1. Ашмарин И. П. Нейрохимия в таблицах и схемах / И. П. Ашмарин, Н. Д. Ещенко, Е. П. Каразеева. — М. : Экзамен, 2007. — 143 с.
2. Бодиенкова Г. М. Состояние иммунореактивности организма работающих в условиях воздействия различных нейротоксикантов / Г. М. Бодиенкова // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. — 2009. — № 1. — С. 93–98.
3. Бударина Л. А. Оценка изменений биохимических показателей при формировании производственно-обусловленной патологии у пожарных : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Бударина Лидия Александровна. — Иркутск, 2008. — 22 с.
4. Бударина Л. А. Риск развития производственно обусловленных нарушений здоровья у пожарных при остром и хроническом воздействии вредных веществ / Л. А. Бударина, В. С. Рукавишников, И. В. Кудалева, Н. В. Ефимова // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. — 2007. — № 6. — С. 13–17.
5. Голиков П. П. Метод определения нитрита/нитрата (NO_x) в сыворотке крови / П. П. Голиков, Н. Ю. Николаева // Биомедицинская химия. — 2004. — № 1. — С. 79–85.
6. Дати Ф. Белки. Лабораторные тесты и клиническое применение / Ф. Дати, Э. Метцманн. — М. : Лабора, 2007. — 560 с.
7. Зенков Н. К. Окислительный стресс: биохимические и патофизиологические аспекты / Н. К. Зенков, В. З. Ланкин, Е. Б. Меньщикова. — М. : МАИК «Наука/Интерпериодика», 2001. — 343 с.
8. Камышников В. С. Справочник по клинико-биохимическим исследованиям и лабораторной диагностике. — М. : МЕДпресс-информ, 2004. — 920 с.
9. Климов А. Н. Обмен липидов и липопротеидов и его нарушения / А. Н. Климов, Н. Г. Никульчева. — СПб. : Питер Ком, 1999. — 512 с.
10. Клиника, диагностика нарушений в отдаленном периоде профессиональных нейротоксикаций / О. Л. Лахман, Е. В. Катаманова, Д. В. Русанова и др. — Иркутск : РИО ИГИУВа, 2010. — 72 с.
11. Клиническая биохимия / под ред. А. Я. Цыганенко. — М. : Трида-Х, 2002. — 504 с.
12. Кудалева И. В. Биохимические критерии развития производственно-обусловленных заболеваний у пожарных / И. В. Кудалева, Л. А. Бударина // Медицина труда и промышленная экология. — 2007. — № 6. — С. 32–37.
13. Кудалева И. В. Влияние химических веществ различной природы на показатели окислительного стресса / И. В. Кудалева, Л. Б. Маснабиева // Медицина труда и промышленная экология. — 2008. — № 1. — С. 17–24.
14. Кудалева И. В. Изменения показателей оксидативного стресса у рабочих, обусловленные хроническим воздействием паров металлической ртути / И. В. Кудалева, Л. Б. Маснабиева, Л. А. Бударина, В. А. Мещерягин // Труды XVI международной конференции «Новые информационные технологии в медицине, биологии, фармакологии и экологии», Украина, Крым, г. Ялта — Гурзуф, 31 мая — 9 июня 2008 г. — Ялта ; Гурзуф, 2008. — С. 369–371.
15. Кудалева И. В. Клинико-экспериментальные параллели биохимических изменений при действии нейротоксикантов различной природы / И. В. Кудалева, Л. Б. Маснабиева // Материалы II Санкт-Петербургского международного экофорума. — СПб., 2008. — С. 150–152.
16. Кудалева И. В. Роль оксидативного стресса в патогенезе профессиональных заболеваний, возникших от воздействия токсических веществ / И. В. Кудалева // Вестник новых медицинских технологий. — 2009. — № 1. — С. 253–255.
17. Кудалева И. В. Состояние органов желудочно-кишечного тракта у лиц, контактирующих с хлорированными углеводородами / И. В. Кудалева, М. П. Демидова, Л. А. Бударина, Л. Б. Маснабиева // Экология человека. — 2009. — № 3. — С. 9–12.
18. Кудалева И. В. Состояние показателей нейромедиаторного обмена у крыс после хронической интоксикации винилхлоридом / И. В. Кудалева, Л. Б. Маснабиева // Бюллетень ВСНЦ. — 2009. — N 1. — С. 244–248.
19. Маснабиева Л. Б. Влияние хлорорганических соединений на уровень оксида азота у лиц, работающих на химических предприятиях / Л. Б. Маснабиева, И. В. Кудалева, Л. А. Бударина // Материалы международной научной конференции «Проблемы биоэкологии и пути их решения», г. Саранск, 15–18 мая 2008 г. — 2008. — С. 302–303.
20. Маснабиева Л. Б. Изменения содержания стабильных метаболитов оксида азота и восстановленного глутатиона у крыс при хроническом воздействии паров металлической ртути / Л. Б. Маснабиева, И. В. Кудалева // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. — 2007. — № 1. — С. 97–100.
21. О состоянии профессиональной заболеваемости в Российской Федерации в 2007 году : информационный сборник статистических и аналитических материалов / под ред. А. И. Верещагина. — М. : ФГУЗ «Федеральный центр гигиены и эпидемиологии» Роспотребнадзора, 2008. — 67 с.
22. Одинак М. М. Факторы роста нервной ткани в центральной нервной системе / М. М. Одинак, Н. В. Цыган. — СПб. : Наука, 2005. — 157 с.
23. Степанченко А. В. Нейрохимические системы / А. В. Степанченко, А. А. Марьяновский. — М. : Медицина, 2005. — 112 с.
24. Фокин А. С. Нейрогенная гиперхолестеринемия и атеросклероз / А. С. Фокин. — ЭЛБИ-СПб., 2001. — 192 с.
25. Шевченко О. П. Электрофорез в клинической лаборатории. Т. 2. Белки крови, ликвора, мочи / О. П. Шевченко, В. В. Долгов, Г. А. Олефиренко. — М. : Реафарм, 2008. — 158 с.
26. Fridovich J. Superoxide Dismutase: Improved assays and an assay applicable to acrylamid gels / J. Fridovich, C. Beauchamp // Anal. Biochem. — 1971. — Vol. 44. — P. 276–278.

27. *Friedwald W. T.* Estimation of the concentration of low density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge / W. T. Friedwald, R. I. Levy, D. S. Fredrickson // *Clin. Chem.* — 1972. — N 18. — P. 499–502.

28. *Kudayeva I. V.* Metallic mercury effect on the indices of oxidative stress in persons with neurological disorders / I. V. Kudayeva, L. B. Masnavieva, L. A. Budarina // *European Journal of Natural History.* — 2008. — N 3. — P. 54–55.

29. *Sedlak J.* Estimation of total, protein-bound, and nonprotein sulfhydryl groups in tissue with Ellman's reagent / J. Sedlak, R. H. Lindsay // *Analyt. Biochem.* — 1968. — Vol. 25. — P. 192–205.

30. *Uchiyama M.* Determination of malonaldehyde precursor in tissues by thiobarbituric acid test / M. Uchiyama, M. Michara // *Anal. Biochem.* — 1978. — Vol. 86, N 1. — P. 271–278.

PECULIARITIES AND LAWS OF ABNORMALITIES IN BIOCHEMICAL PROCESSES IN WORKING PERSONS UNDER IMPACT OF DIFFERENT TOXICANTS

I. V. Kudaeva, L. B. Masnavieva, L. A. Budarina

*Institute of Occupational Health and Human Ecology -
Branch of Establishment of Russian Academy of Medical
Sciences East-Siberian Scientific Centre of Human
Ecology, Siberian Division of Russian Academy of Medical
Sciences, Angarsk*

The results of examination of workers of chemical productions (caustic, epichlorhydrin, vinyl chloride, polyvinyl chloride) as well as of fire fighters and persons with

occupational intoxication after exposure to chemical substances in the long-term period have been presented in this paper. Comparison of average values of the quantitative, normally distributed sign in the groups was performed with the use of a single-factor analysis of variations after testing of a hypothesis on dispersion equality. Aposterior comparisons of the groups have been performed using the criterion of the least important difference. In the case of dispersion presence in the compared groups, further comparison was performed using Kruskal-Wallis ANOVA with a subsequent pairwise intergroup comparison of the values using the Mann-Whitney U test and the Bonferroni Correction. The studies performed proved that the profiles of the biochemical indices may have certain laws and peculiarities in the workers under exposure to different toxic substances. Disorders of protein, lipid, neuromediator metabolism, decreased power of the antioxidant system were found to play an important role in the pathogenetic mechanisms of occupational intoxications. The NSE and CNTF levels in blood displayed disorders in the central nervous system.

Key words: neurotoxicants, lipid metabolism, protein metabolism, oxidative stress, neuromediators, neurotrophic factors.

Контактная информация:

Кудеева Ирина Валерьевна — кандидат медицинских наук, доцент, руководитель лаборатории биохимии, зав. клинико-диагностической лабораторией Ангарского филиала УРАМН ВСНЦ экологии человека СО РАМН — НИИ медицины труда и экологии человека

Адрес: 665827, Иркутская область, г. Ангарск-27, а/я 1170

Тел. 8 (3955) 55-96-63

E-mail: Kudaeva_irina@mail.ru