

ОБРАЗ ЖИЗНИ. ЭКОЛОГИЯ

© РУСАНОВА Д.В., КУДАЕВА И.В., ЛАХМАН О.Л. — 2011

УДК: 615.9(546.49) : 577.1

СОСТОЯНИЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ОКИДАТИВНОГО СТРЕССА У ЛИЦ С ДЕМИЕЛИНИЗИРУЮЩИМИ НАРУШЕНИЯМИ, ПОДВЕРГАВШИХСЯ ХРОНИЧЕСКОМУ ВОЗДЕЙСТВИЮ МЕТАЛЛИЧЕСКОЙ РТУТИ

Дина Владимировна Русанова², Ирина Валерьевна Кудяева², Олег Леонидович Лахман^{1,2}

(¹Иркутский государственный институт усовершенствования врачей, ректор — д.м.н., проф. В.В. Шпрах, кафедра профпатологии и гигиены, зав. — д.м.н., проф. О.Л. Лахман; ²Ангарский филиал НИИ медицины труда и экологии человека, директор — чл.-корр. РАМН, проф. В.С. Рукавишников, клиника института, гл. врач — д.м.н., проф. О.Л. Лахман, лаборатория биохимии, клиничко-диагностическая лаборатория, зав. — к.м.н., доц. И.В. Кудяева)

Резюме. Были обследованы стажированные рабочие, экспонированные парами ртути, и больные в отдаленном периоде хронической ртутной интоксикации, не работающие на момент обследования. Проводилась стимуляционная электронейромиография, исследовались показатели оксидативного стресса. Значимые различия последних отмечались как в группе лиц с демиелинизирующими нарушениями, так и без таковых и характеризовались снижением содержания восстановленного глутатиона и активности супероксиддисмутазы по сравнению с контрольными значениями. Корреляционный анализ сопряженности электронейромиографических и биохимических показателей показал возможную роль оксидативного стресса в формировании демиелинизирующих нарушений, особенно при наличии профессиональной интоксикации ртутью.

Ключевые слова: оксидативный стресс, периферические нервы, электронейромиография, хроническая ртутная интоксикация.

INDEX STATE OF OXIDATIVE STRESS IN PERSONS WITH DEMYELINIZING DISORDERS EXPOSED TO CHRONIC METALLIC MERCURY EFFECTS

Dina Vladimirovna Russanova², Irina Valeryevna Kudaeva², Oleg Leonidovich Lakhman¹

(¹Irkutsk State Institute of Postgraduate Medical Education;

² Institute of Occupational Health and Human Ecology ESSC HE SB RAMN)

Summary. The worker with the long-term working period exposed to the metallic mercury vapours as well as the patients in the postponed period of the chronic mercury intoxication who didn't work at the examination moment have been examined. The stimulation electroneuromyography was performed, the induced of the oxidative stress were studied. The considerable differences in the latter were considered to be both in the persons group with the demyelinating disorders and in the workers without these disorders and they were characterized by the reduction in the content of the reduced glutathione and the superoxide dismutase activity compared with the control data. The analysis of the correlation between the electroneuromyographic and biochemical indices has shown a possible role of the oxidative stress in forming the demyelination disorders, especially in the presence of the occupational mercury intoxication.

Key words: oxidative stress, peripheral nerves, electroneuromyography, chronic mercury intoxication.

В ходе исследований, выполненных в клинике НИИ медицины труда и экологии человека в процессе динамического наблюдения за больными с хронической ртутной интоксикацией (ХРИ), было установлено, что после прекращения производственного контакта с ртутью наблюдается ухудшение функционального состояния периферического нейромоторного аппарата, эффективно оцениваемого при помощи электронейромиографии (ЭНМГ) [5]. У стажированных рабочих, экспонированных парами неорганической ртути, отмечалось локальное демиелинизирующее поражение локтевого нерва, увеличивалась резидуальная латентность (РЛ) срединного нерва. У больных с ХРИ выявлялся демиелинизирующий тип поражения большеберцового, срединного и локтевого нервов на различных уровнях [10].

Одновременно было показано, что в процессе хронической экспозиции ртутью рабочих, у больных в отдаленном периоде ХРИ, а также в экспериментальных исследованиях при хроническом воздействии соединениями ртути происходит изменение показателей оксидативного статуса, обусловленное увеличением концентрации свободных радикалов и вторичных продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ) [3,4,7,11]. Учитывая, что при токсическом поражении ртутью развиваются патологические состояния в нервной системе, отмечаются отдельные признаки нейродегенеративных процессов (демиелинизация, активация выработки аутоантител к структурам нейронов), возможно применение подходов к оценке отдельных звеньев патогенеза

данного заболевания по аналогии с нейродегенеративной патологией [9]. В этой связи оксидативный стресс рассматривается как один из наиболее значимых факторов в формировании патологии центрального и периферического отделов нервной системы.

Исходя из вышеизложенного, **целью** работы явилось изучение показателей оксидативного стресса у лиц, экспонированных ртутью, в зависимости от выраженности функциональных изменений в состоянии периферических нервов по данным ЭНМГ.

Материалы и методы

В условиях клиники НИИ медицины труда и экологии человека были обследованы стажированные рабочие производства каустика методом ртутного электролиза (средний возраст — 49,2±4,4 лет, средний стаж — 18,1±5,6 лет) с субъективными нарушениями, характерными для ранних проявлений профессиональной нейроинтоксикации; с компенсированными формами заболеваний центральной и периферической нервной системы, а также рабочие со стажем работы в условиях превышения ПДК по ртути более 5 лет [5]. Также были обследованы больные (средний возраст — 42,7±4,3 года, средний стаж — 12,3±2,7 лет) в отдаленном периоде ХРИ, не работающие во вредных условиях труда на момент обследования на протяжении 8,5±2,6 лет. Результаты сравнивались с данными обследования мужчин, не имевших контакта с токсическими химическими веществами, средний возраст 42,7±6,8 лет.

Показатели оксидативного стресса
в зависимости от наличия демиелинизирующих
нарушений Med (Q25-Q75)

Показатель, ед. измерения	Группа 1 без демиели- низирующих нарушений (n=33)	Группа 2 с демиели- низирующими наруше- ниями (n=41)	Группа 3 Контроль (n=44)	p Kruskal- Wallis ANOVA
ВГ, мкМ/мл	0,9 (0,7-1,1) ^{1/3*}	0,8 (0,7-0,9) ^{2/3**}	1,0 (0,9-1,1)	0,0002
NO _x , мкМ/л	36,0 (29,4-42,6)	33,2 (26,2-42,0)	36,7 (26,6-43,1)	0,7000
ТБК-РАП, мкМ/л	3,5 (2,3-4,4)	3,9 (2,7-6,9)	4,5 (3,0-4,8)	0,1400
СОД, Ед/мг Нb	10,7 (7,9-12,7) ^{1/3*}	11,3 (8,6-13,5) ^{2/3**}	14,0 (12,9-16,7)	0,0001
ЦП, мг/дл	33,4 (29,3-37,4) ^{1/3*}	35,7 (31,9-38,9)	38,5 (33,1-45,3)	0,0190

Примечание: 1. Статистически значимые различия между показателями в группах обследованных, U-test Mann-Whitney, обозначены звездочками, соответственно: * — при p<0,017; ** — при p<0,001. 2. Цифрами обозначены номера групп, между показателями которых выявлена статистически значимая разница.

Исследования выполнены с информированного согласия обследуемых и соответствуют этическим нормам Хельсинкской декларации (2000) и Приказа Минздрава РФ №266 (от 19.06.2003). Все больные подписывали добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Стимуляционная ЭНМГ проводилась по общепринятой методике с помощью электронейромиографа «Нейро-ЭМГ-Микро» фирмы «Нейрософт» (г.Иваново). Изучались показатели моторного компонента, полученные при тестировании срединного и локтевого нервов на верхних конечностях и большеберцового — на нижних при стандартном наложении поверхностных пластинчатых электродов [8]. Исследование биохимических показателей осуществляли в цельной крови и сыворотке, полученной путем центрифугирования не более чем через 0,5 часа после взятия. Содержание церулоплазмينا (ЦП) оценивали иммунотурбидиметрическим методом с помощью тест-набора «Sentinel» (Италия). Содержание суммарного количества стабильных метаболитов оксида азота — нитритов и нитратов (NO_x), ТБК-реактивных продуктов (ТБК-РАП), восстановленного глутатиона (ВГ) и активность супероксиддисмутазы (СОД) исследовали с помощью методов, описанных ранее [3,4].

Статистическую обработку результатов осуществляли при помощи ППП «Statistica 6.0». Проверку нулевой гипотезы об отсутствии различий групп проводили при помощи рангового анализа вариаций Kruskal-Wallis ANOVA. Для дисперсионного анализа различия считали статистически значимыми при p<0,05. Последующие попарные сравнения групп осуществляли с использованием непараметрического U-критерия Mann-Whitney, применяя поправку Бонферрони при оценке значения p. В этом случае различия считали статистически значимыми при p<0,017. Корреляционная связь между количественными признаками оценивалась при помощи коэффициента ранговой корреляции Spearman. Результаты исследований представлены в виде медианы и межквартильных интервалов.

Результаты и обсуждение

Для достижения поставленной цели все лица, подвергшиеся хронической экспозиции ртути, были разделены на 2 группы в зависимости от отсутствия (1 группа) или наличия (2 группа) процессов демиелинизации моторного компонента периферических нервов. Следует отметить, что и у стажированных рабочих, и у больных в отдаленном периоде ХРИ с признаками демиелинизирующих поражений наблюдались сходные изменения ЭНМГ показателей, заключающиеся в снижении скорости проведения импульса (СПИ) в дистальных отделах нервов, более выраженные на нижних конечностях. Различия состояли в степени выраженности изменений: у стажированных лиц наблюдалось субпороговое снижение скоростных показателей, в то время как у больных с ХРИ эти значения были ниже нормативных значений. Также не было установлено статистически значимых различий по изучаемым показателям оксидативного стресса между стажированными рабочими и больными с ХРИ. Все вышесказанное позволило нам сформировать когорты с наличием демиелинизирующих процессов и без таковых из вышеуказанных когорт.

В результате проведенных исследований было установлено (таб.), что у всех лиц, экспонированных ртутью, отмечалось статистически значимое снижение уровня СОД и ВГ (p<0,001) по сравнению с контрольными значениями. Наиболее выраженное снижение концентрации последнего отмечалось в случае наличия демиелинизирующих нарушений. Обращает на себя

внимание факт более низкого уровня ЦП в группе обследуемых без признаков демиелинизации в сравнении с контрольной группой (p<0,017) и значениями 2 группы, не достигавшее в последнем случае уровня статистической значимости. Уровень ТБК-РАП и NO_x в обеих группах не претерпевал статистически значимых изменений по сравнению с контролем.

Далее нами были изучены корреляционные связи биохимических показателей и данных регистрации ЭНМГ. Следует отметить, что у лиц без демиелинизирующих признаков поражения периферических нервов корреляционные взаимозависимости отсутствовали. В то же время, анализ данных у лиц второй группы подтвердил возможную роль оксидативного стресса в формировании демиелинизирующих нарушений. Свидетельством этого являлась обратная корреляционная связь уровня ТБК-РАП и СПИ по нервам верхних конечностей (R=-0,583; p<0,001). Вторым доказательством рассматриваемого нами предположения служила прямая сопряженность между концентрацией ВГ и показателями СПИ, количество и сила которых увеличивалась в процессе формирования ХРИ (R=0,66; p<0,02 у стажированных рабочих с признаками демиелинизирующей патологии и R=0,63; p<0,001 — у больных с ХРИ).

Существуют исследования, доказывающие влияние NO на процессы электрогенеза миелинизированных и немиелинизированных нервных волокон [2]. В частности, установлено, что NO укорачивает потенциал действия и уменьшает длительность следовой деполаризации. В представленных исследованиях отмеченный факт нашел подтверждение в виде корреляционной связи у больных с демиелинизирующими признаками между уровнем NO_x и показателями ЭНМГ на руках (R=0,68; p<0,001 для СПИ; R=-0,48; p<0,02 для амплитуды М-ответа). В то же время предполагают, что продукция NO увеличивает цитотоксическую способность макрофагов и моноцитов. По мнению A. Van der Goes et al. [12], свободные радикалы выполняют главную роль в процессе запуска фагоцитоза миелина при демиелинирующих процессах, при этом авторы отметили, что различные антиоксидантные механизмы по-разному влияют на этот процесс. Так, блокирование продукции свободных радикалов НАДФ-Н-оксидазой предупреждало фагоцитоз миелина, удаление H₂O₂ каталазой его уменьшало, в то время как активность СОД, ингибирующей супероксид O₂⁻, не имела эффекта [12]. Данная особенность нашла отражение в результатах наших исследований: увеличение активности СОД у лиц с демиелинизирующими нарушениями по сравнению с 1 группой не способствовало защите периферических нервов на руках от нарушений их функциональной активности, что подтверждалось отрицательной корреляционной связью между активностью СОД и показателями ЭНМГ: амплитудой М-ответа по срединному и локтевому нервам (R=-0,49 и R=-0,57 соответственно;

$p < 0,01$) и СПИ по срединному нерву ($R = -0,45$; $p < 0,01$). В то же время, выявлена прямая сопряженность активности СОД со СПИ в дистальных отделах большеберцового нерва ($R = 0,43$; $p < 0,05$), что позволяет предположить, что механизмы формирования нарушений на верхних и нижних конечностях у обследуемых лиц различаются и нуждаются в уточнении.

Учитывая мнение ряда авторов о том, что токсичность O_2^- невысока, и его удаление при помощи СОД необходимо для защиты от окисления глутатиона [1], можно предположить, что увеличение активности СОД на фоне снижения уровня ВГ (табл.) у больных с демиелинизирующими нарушениями не способствует защите последнего от окисления. Данный факт относится к числу проявлений дисрегуляторной патологии. Следует также отметить возможную прооксидантную роль ЦП в

изучаемых процессах, подтверждаемую отрицательной корреляционной связью между его концентрацией и амплитудой М-ответа по срединному и локтевому нервам ($R = -0,47$ и $R = -0,57$ соответственно; $p < 0,01$). Выступая в качестве прооксиданта, ЦП способен усиливать окисление аскорбиновой кислоты, катехоламинов, серотонина, гомоцистеина, ВГ и других соединений, способствуя дальнейшей активации окислительных процессов.

Таким образом, в процессе развития демиелинизирующей патологии у лиц, экспонированных ртутью, происходит изменение показателей, характеризующих интенсивность окислительного стресса. Отмеченные нарушения сопровождаются формированием патологической системы, а также являются признаками проявления дисрегуляторной патологии и требуют дальнейшего изучения.

ЛИТЕРАТУРА

- 1.Зенков Н.К., Ланкин В.З., Меньщикова Е.Б. Окислительный стресс. — М.: МАИК «Наука / Инетрпериодика», 2001. — 343с.
- 2.Зефирова А.Л., Катамылов Л.Л., Усмендеева И.В., Халиуллина Р.Р. Изменение электрогенеза миелинизированных и немиелинизированных нервных волокон под влиянием экзогенного оксида азота // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. — 2001. — Т.131, №6. — С. 604-607.
- 3.Кудаева И.В., Маснабиева Л.Б. Влияние химических веществ различной природы на показатели окислительного стресса // Медицина труда и промышленная экология. — 2008. — № 1. — С. 17-24.
4. Кудаева И.В. Роль окислительного стресса в патогенезе профессиональных заболеваний, возникших от воздействия токсических веществ // Вестник новых медицинских технологий. — 2009. — № 1. — С.253-255.
- 5.Лахман О.Л., Рукавишников В.С., Катаманова Е.В. и др. Нейрофизиологические методы диагностики профессиональных поражений нервной системы (с приложением задач и ответов): Учеб. пособие. — Иркутск: РИО ИГИУВ, 2008. — 108 с.
- 6.Лахман О.Л., Катаманова Е.В., Русанова Д.В. и др. Клиника, диагностика нарушений в отдаленном периоде профессиональных нейроинтоксикаций: Учеб. пособие. — Иркутск, 2010. — 71 с.
- 7.Маснабиева Л.Б., Бударина Л.А., Кудаева И.В. Показатели антиоксидантной защиты и перекисного окисления липидов у лиц с нейроинтоксикацией в отдаленном периоде // Бюлл. ВСНЦ СО РАМН. — 2010. — № 4 (74). — С. 115-118.
- 8.Николаев С.Г. Практикум по клинической электроэнцефалографии. — Иваново: ИГМА, 2003. — 264 с.
9. Рассеянный склероз и другие демиелинизирующие заболевания / Под. ред. Е.И. Гусева, И.А. Завалишина, А.Н. Бойко. — М.: Миклош, 2004. — 540с.
- 10.Русанова Д.В., Лахман О.Л. Оценка проводящих путей периферических нервов у больных с хронической ртутной интоксикацией // Медицина труда и промышленная экология. — 2008. — № 8. — С. 17-22.
- 11.Соседова Л.М., Кудаева И.В., Титов Е.А. и др. Биомоделирование ртутной нейроинтоксикации: морфологические и нейробиохимические аспекты // Медицина труда и промышленная экология. — 2009. — № 1. — С. 37-42.
12. 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.

Информация об авторах: 665827, г.Ангарск-27, а/я 1124, клиника НИИ медицины труда и экологии человека.

Тел. 8 (3955) 557554, 559663. E-mail: kudaeva_irina@mail.ru

Русанова Дина Владимировна — научный сотрудник, к.б.н.

Кудаева Ирина Валерьевна — руководитель лаборатории, к.м.н., доцент

Лахман Олег Леонидович — главный врач, д.м.н., профессор

© АБРАМАТЕЦ Е.А., ЕФИМОВА Н.В. — 2011

УДК 616.211-002-056.43-053.2-02:614.72:312.6(571.53)

НЕКОТОРЫЕ ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ АЛЛЕРГОПАТОЛОГИИ У ПОДРОСТКОВ ПРОМЫШЛЕННЫХ ЦЕНТРОВ

Елена Александровна Абраматец^{1,2}, Наталья Васильевна Ефимова¹

(¹Ангарский филиал Восточно-Сибирского научного центра экологии человека Сибирского отделения РАМН, директор — чл.-корр. РАМН, д.м.н., проф. В.С.Рукавишников; ²Иркутский государственный институт усовершенствования врачей, ректор — д.м.н., проф. В.В. Шпрах, кафедра гигиены и профпатологии, зав. — д.м.н., проф. О.Л. Лахман)

Резюме. Работа посвящена изучению эпидемиологических особенностей аллергического ринита (АР) и бронхиальной астмы (БА) среди подростков. Приведены результаты скринингового аллергологического обследования. Встречаемость аллергических заболеваний у родителей подростков с установленными диагнозами АР и БА составила 21,2 % и 23 % в Ангарске и Саянске, соответственно. Установлено, что по данным анкетирования аллергопатология у подростков Ангарска встречается чаще, чем в Саянске, что не подтвердилось результатами обследования. Процент активного и пассивного курения школьников двух городов не имеет различий, но вносит значимый вклад в распространенность аллергопатологии.

Ключевые слова: аллергические заболевания, распространенность, подростки, факторы риска.

SOME EPIDEMIOLOGICAL ASPECT OF ALLERGOPATHOLOGY IN TEEN-AGERS LIVING IN INDUSTRIAL CENTRES

E.A.Abramatets^{1,2}, N.V.Efimova¹

(¹Institute of Occupational Health and Human Ecology ESSC HE SB RAMS, Angarsk;

²Irkutsk State Institute of Postgraduate Medical Education)