

УДК 613. 632: 546. 49: 612. 017. 1

СВЯЗЬ МЕЖДУ ПОКАЗАТЕЛЕМ УРОВНЯ АУТОАНТИТЕЛ К БЕЛКУ S-100 И НАРУШЕНИЕМ КОГНИТИВНОЙ ФУНКЦИИ У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ РТУТНОЙ ИНТОКСИКАЦИЕЙ

© 2011 г. **Г. М. Бодиенкова, Е. В. Катаманова, Ю. В. Иванова, О. И. Шевченко**

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

Динамическое наблюдение за пациентами с профессиональными нейроинтоксикациями с применением современных методов нейровизуализации позволяет обнаружить в большинстве случаев стойкое прогрессирование поражений центральной нервной системы, которое связано не только с сосудистыми, метаболическими нарушениями, но и с нейроиммунными расстройствами [2]. В предыдущих исследованиях нами показан нарастающий дисбаланс в иммунной системе больных с хронической ртутной интоксикацией (ХРИ), появлением в сыворотке крови антител к мозгоспецифическим белкам (МСБ) [4].

Мозгоспецифические кальцийсвязывающие белки S-100 являются важнейшими регуляторами интегративной деятельности мозга и принимают участие в реализации фундаментальных базовых функций нервной системы – генерации и проведения нервного импульса [6], а также в механизмах обучения и памяти [7]. В настоящее время пока неизвестны низкомолекулярные лиганды, которые могут регулировать активность белка S-100, однако воздействие на белок S-100 осуществляется моноклональными антителами к нему [8]. Поэтому актуальным является поиск новых критериев диагностики профессиональных нейроинтоксикаций.

С учетом вышесказанного целью работы являлось выявление связи между показателем уровня аутоантител к белку S-100 и изменениями нейрофизиологических характеристик зрительных вызванных потенциалов.

Методы

Проведено лабораторно-иммунологическое обследование больных (45 лиц мужского пола) с ХРИ, находящихся на обследовании и лечении в клинике НИИ медицины труда и экологии человека г. Ангарска. Первую группу составили 36 пациентов в отдаленном периоде профессиональной ХРИ, которые ранее работали в производстве каустика методом ртутного электролиза (возраст $(49,2 \pm 1,2)$ года, стаж $(14,7 \pm 1,1)$ года). Ведущим клиническим проявлением в этой группе была токсическая энцефалопатия. Во вторую группу вошли 9 работающих с впервые установленным диагнозом ХРИ (возраст $(45,8 \pm 2,9)$ года, стаж $(15,7 \pm 1,7)$ года). Ведущим клиническим проявлением являлось астеническое расстройство с вегетативной дисфункцией.

Выявление аутоантител (ААТ) к МСБ S-100 проводили методом иммуноферментного анализа с помощью диагностических тест-систем производства Сибмедкомплекта (г. Новосибирск).

Регистрация ЭЭГ, зрительных вызванных потенциалов проводилась на базе электроэнцефалографа DX-NT 32. V 19 (производитель «DX-Complexes» LTD, г. Харьков) по стандартной методике (Гнездицкий В. В., 1997, 2004). В качестве стимула использовалась световая

Проведено клинко-иммунологическое обследование пациентов с профессиональной хронической ртутной интоксикацией (ХРИ). Выявлены связи между уровнем аутоантител (ААТ) к белку S-100 и временными показателями зрительных вызванных потенциалов. Установленное увеличение времени ответа на вспышку свидетельствует о более выраженном нарушении таламических связей с корково-подкорковыми образованиями мозга в группе больных с высокими уровнями ААТ к белку. Выполненные исследования подтверждают вовлеченность ААТ к белку S-100 в нарушение процессов высшей нервной деятельности у больных с ХРИ. Уровни ААТ к белку S-100 могут служить дополнительным маркером риска развития и течения нейроинтоксикации у работающих при воздействии ртути.

Ключевые слова: иммунологические исследования, ртутная интоксикация, аутосенсibilизация.

вспышка от газоразрядной импульсной лампы длиной волны 640 нм с подачей стимула монокулярно при закрытых глазах пациента. Эпоха анализа — 500 мс, число усреднений — 100.

Экспериментально-психологическое исследование включало изучение состояния кратковременной и долговременной памяти (по А. Лурия), уровней депрессии, определяемых по шкале, основанной на опроснике В. Зунга, личностной и реактивной тревожности, устанавливаемой по методике Спилбергера — Ханина [1].

Статистическая обработка результатов проводилась с помощью пакета прикладных программ Statistica 6. Для всех имеющихся выборок проверялась гипотеза нормальности распределения по критерию Шапиро — Уилка. Для оценки значимости различий между группами применяли непараметрический U-критерий Манна — Уитни. Проводился корреляционный анализ с определением коэффициента линейной корреляции Спирмана.

Результаты

Первая группа была представлена больными с ХРИ преимущественно II и III стадии. Среди жалоб преобладали выраженная общая слабость, значительное снижение работоспособности, как физической, так и психической, затруднения при выполнении профессиональной деятельности. Были выявлены эффекторно-волевые расстройства (апатогипобулия, снижение фрустрационной толерантности). Больных беспокоили прогрессирующее расстройство памяти в виде частой забывчивости; повышенное общее потоотделение, усиливавшееся при малейшем физическом усилии, волнении; пароксизмы головокружения, нарушение походки в виде шаткости при ходьбе («забрасывает в стороны»). Практически всех тревожили бессонница («невозможность быстро заснуть», сон беспокойный, кратковременный, порой по 2–3 часа в сутки, с большим количеством ночных пробуждений), низкое качество сна и самочувствия после утреннего пробуждения. Отмечалось существенное сужение круга интересов на фоне замедления психомоторных реакций. Такие больные снижены в социальном плане, дезадаптированы, из них 80 % — инвалиды II и III группы, нигде не работают. Основным проявлением органического расстройства при ХРИ в постконтактном периоде являются выраженные нарушения в личностной сфере. Данные изменения характеризуются развитием личностных и эмоционально-волевых расстройств с преобладанием аффективных синдромов «депрессивного» и «тревожного» ряда, приводящих к нарушению психической адаптации в условиях фрустрации по сенситивному, тревожно-мнительному типу и на фоне когнитивных расстройств. Аффективные нарушения сочетаются также с пароксизмальными вегетативно-сосудистыми расстройствами. Одним из симптомов ХРИ II и III стадии в постконтактном периоде являлся тремор. Дрожательный гиперкинез с интенционным

компонентом всегда усиливался при эмоциональном стрессе. Кроме того, у наблюдаемых нами пациентов первой группы была зарегистрирована высокая доля эпилептических расстройств, проявляющихся в виде приступов амбулаторного автоматизма и/или псевдоабсансов. При этом частота фокальных приступов за период наблюдения увеличилась в 4 раза. Эпилептический характер приступов подтверждали данные компьютерного анализа ЭЭГ.

Вторая группа была представлена преимущественно больными с I стадией ХРИ. Пациенты предъявляли полиморфные жалобы астенического характера, возникающие не только при нагрузке, но и без нее и не проходящие после отдыха. Их беспокоили головная боль различной локализации, преимущественно пароксизмального типа; головокружение несистемного характера; повышенное потоотделение, нарастающее при волнении; постоянное ощущение общей слабости, усиливающееся при любом виде нагрузки; снижение работоспособности более чем на 50 %; нарушение сна; повышенная раздражительность; снижение памяти на текущие события. Отмечались эмоциональные расстройства в виде чувства внутреннего напряжения, тревоги, лабильности и/или постоянного снижения настроения, гиперестезии в форме повышенной чувствительности к свету, звуку, невозможность адаптации в присутствии посторонних лиц. В клинко-неврологическом аспекте диагностировались эмоционально-лабильное (астеническое) расстройство с субдепрессивными проявлениями (дистимия, дисфория, гипотимия), вегетативная дисфункция с симпатoadреналовой направленностью.

При исследовании зрительных вызванных потенциалов в обеих группах наблюдались изменения показателей в виде удлинения латентностей основных пиков и уменьшения амплитуды ответа, в большей степени у больных первой группы. В первой группе установлено достоверное удлинение латентности пика N1 в затылочном отведении справа относительно группы с нормальным содержанием антител к S-100. Привлекает внимание факт удлинения латентности пика P2 в затылочном отведении у лиц с повышенным содержанием ААТ к белку S-100 относительно больных с нормальным содержанием данных ААТ. Изменение параметров зрительных вызванных потенциалов отражает задержку ответа в группе больных с повышенными уровнями ААТ к белку S-100 (табл. 1).

Регистрируемые вызванные потенциалы на вспышку света характеризуют различные свойства систем мозга и позволяют оценить процессы высшей нервной деятельности, связанные с активирующими и тормозными влияниями на кору со стороны ретикулярной формации мозга. Изменения зрительных вызванных потенциалов у больных с ХРИ подтверждают нарушение активирующего влияния ретикулярной формации на стволовые образования и таламус, что, в свою очередь, вызывает нарушения таламических связей с корково-подкорковыми образованиями мозга. Клини-

чески изменение активности ретикулярной формации проявляется в ослаблении внимания, памяти, восприятия, нарушении в сфере мотивации [4].

Таблица 1

Изменения показателей зрительных вызванных потенциалов головного мозга в зависимости от уровня аутоантител к S-100 у больных в отдаленном периоде хронической ртутной интоксикации

Показатель	Больные		р
	с уровнем ААТ к S-100 в пределах нормы	с уровнем ААТ к S-100 выше нормы	
Латентность зрительных вызванных потенциалов, мс			
N1 слева	172,4±98,1	147,3±34,8	0,83
P2 слева	319,22±108,10	314,3±55,3	0,89
P3 слева	417,0±104,1	433,3±114,8	0,9
N1 справа	151,3±107,3	351,4±148,3	0,02
P2 справа	325,7±89,7	454,6±106,2	0,04
P3 справа	425,69±111,30	568,0±120,0	0,09
Асимметрия	7,0±5,4	25,5±88,2	0,6

Подтверждением полученных результатов могут служить данные корреляционного анализа (табл. 2). При его проведении в группах больных с ХРИ установлены прямые связи между уровнями ААТ к белку S-100 и временем ответа регистрируемых зрительных вызванных потенциалов на вспышку света. Установлено, что в обеих группах при увеличении ААТ к белку S-100 происходит задержка ответа на раздражитель. В группе пациентов с впервые установленным диагнозом выявлена связь между уровнями ААТ к S-100 и задержкой ответа в затылочном отведении справа и слева. В группе больных с ХРИ в отдаленном периоде повышение ААТ к белку S-100 происходило при увеличении латентности в затылочном отведении справа. Заслуживает внимания факт более выраженной корреляционной связи между уровнями ААТ к белку S-100 и временными показателями зрительных вызванных потенциалов у пациентов с впервые установленным диагнозом.

Таблица 2

Корреляционные связи между уровнем аутоантител к S-100 и зрительными вызванными потенциалами

Группа обследованных	Задержка ответа, затылочное отведение (слева)	Задержка ответа, затылочное отведение (справа)
Пациенты с впервые установленной ХРИ	$r=0,78; p<0,05$	$r=0,43; p<0,05$
Пациенты с ХРИ в отдаленном периоде	$r=0,76; p<0,05$	$r=0,2; p<0,05$

Психологическое тестирование группы больных с ХРИ в отдаленном периоде выявило высокую долю лиц с повышенным уровнем личностной тревожности (95 %), депрессии (64 %); у 96 % обследованных отмечались высокие и очень высокие уровни невротизации. При анализе основных показателей, характеризующих эмоциональную сферу в зависимости от степени аутоенсибилизации к МСБ, в исследуемых группах выявлены значимые различия (табл. 3).

Таблица 3

Показатели, характеризующие эмоциональную сферу больных с хронической ртутной интоксикацией в отдаленном периоде, в зависимости от уровня аутоантител к мозгоспецифическому белку (M ± m)

Показатель, балл	Уровень ААТ к МСБ нормальный или ниже нормы	Уровень ААТ к МСБ выше нормы
Уровень депрессии	63,50±2,12*	73,4±4,5*
Реактивная тревожность	58,8±1,9	63,10±3,02
Личностная тревожность	58,6±1,9	63,7±2,2

Примечание. * – различия значимы при $p < 0,01$ между 1-й и 2-й группами.

При сравнительном анализе выявлен высокий уровень депрессии в обеих исследуемых группах. Значимо выше данный показатель в группе с высокими уровнями ААТ к МСБ. В этой же группе отмечены более высокие показатели личностной и реактивной тревожности, но данные различия не имели статистической значимости ($p < 0,05$).

Мозгоспецифический белок – это комплексный белок, состоящий из нейроспецифических белков – биологически активных протеинов, специфичных к нервным тканям. За последние 30 лет охарактеризовано более 60 различных антигенов мозга. К настоящему моменту выделена и идентифицирована группа МСБ, определяющих особенности нервной ткани в реализации физиологических функций нервной системы [5]. Мозгоспецифические белки принимают участие в генерализации проведения нервного импульса, установлении межклеточных контактов в нервной ткани, регуляции проницаемости ионных каналов, механизмах обучения и формирования памяти и т. д. И. П. Ашмариным с соавт. [7] установлена связь между повышенным образованием МСБ и развитием нервно-психических заболеваний. Одновременное определение ААТ сразу к нескольким конкретным МСБ позволило бы дать конкретное и полное представление об очаге поражения и характере нарушения функций нервной системы.

Также нами были проанализированы корреляционные связи между изменениями показателей, характеризующих эмоциональное состояние больных с ХРИ, и уровнями ААТ к антигенам из нервной ткани. Выявлены обратные корреляционные связи между уровнями личностной и реактивной тревожности и концентрациями белка S-100 в сыворотке крови ($r = -0,56$ и $r = -0,55$ соответственно). Установлено, что снижение выработки МСБ S-100 сопровождается повышением уровней личностной и реактивной тревожности.

Результаты исследований подтверждают полученные нами данные о снижении уровней ААТ к белку S-100 при усугублении патологического процесса. При анализе основных показателей, характеризующих эмоциональную сферу в зависимости от степени аутоенсибилизации к белку S-100, в исследуемых группах значимые различия не выявлены.

Проведенный корреляционный анализ выявил взаимосвязь показателей, характеризующих память

и эмоциональное состояние с уровнями ААТ к МСБ, ДНКд, ДНКн, и концентрации белка S-100 у стажированных работающих. Установлена положительная связь между уровнями ААТ к белку S-100 и объемом вербальной кратковременной ($r = 0,53$) и долговременной ($r = 0,45$) памяти. Отмечена прямая корреляционная связь между уровнем ААТ к белку S-100 и уровнем личностной тревожности ($r = 0,42$).

Обсуждение результатов

Проведенные нами исследования позволили выявить связи между уровнем ААТ к белку S-100 и временными показателями зрительных вызванных потенциалов: при нарастании ААТ к белку S-100 происходит удлинение латентности P200 зрительных вызванных потенциалов. Установленное увеличение времени ответа на вспышку свидетельствует о более выраженном нарушении таламических связей с корково-подкорковыми образованиями мозга в группе больных с высокими уровнями ААТ к белку.

Исследования подтверждают вовлеченность ААТ к белку S-100 в нарушение процессов высшей нервной деятельности, отражающих эмоциональную и когнитивную ее составляющую, у больных с ХРИ.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о тесной взаимосвязи нервной и иммунной систем, проявляющейся определенным параллелизмом изменений со стороны нервной системы и сывороточной иммунореактивности к нейроантигенам. Нашими исследованиями подтверждены сложные функциональные связи между нервной и иммунной системами и вовлеченность ААТ к белку S-100 в процессы высшей нервной деятельности, в том числе когнитивную функцию. Уровни ААТ к белку S-100 могут служить дополнительным маркером риска развития и течения нейроинтоксикации, индуцированной воздействием ртути у работающих. Кроме того, полученные результаты наглядно демонстрируют то, что психические расстройства невротического регистра взаимосвязаны с изменениями в системе гуморального иммунитета. По всей вероятности, эти изменения следует рассматривать в качестве своеобразных характеристик единого психоиммунологического процесса, что требует дальнейшего изучения дегенеративного пути патогенеза нарушений в иммунной и нервной системах при профессиональных нейроинтоксикациях.

Список литературы [References]

1. *Akhmedzhanov E. R.* Psikhologicheskie testy [Psychological Tests]. М.: Svetoton, 1995. 320 s. [in Russian]
2. К вопросу о лечении и реабилитации больных с профессиональными нейроинтоксикациями [About Treatment and Rehabilitation of Patients with Occupational Neurointoxications] / E. V. Katamanova, O. L. Lakhman, O. K. Andreeva, O. I. Shevchenko // *Byulleten' VSNTs SO RAMN.* 2009. N 1(650). S. 35–39 [in Russian]
3. *Neirofiziologicheskie metody diagnostiki professional'nykh porazhenii nervnoi sistemy (prilozhenie s zadachami i otvetami) : uchebnoe posobie* [Neurophysiological Methods

of Diagnostics of Nervous System Occupational Injuries (Supplement with Tasks and Answers) : Study Guide] / O. L. Lakhman, V. S. Rukavishnikov, E. V. Katamanova i dr. Irkutsk: RIO IGIUV, 2008. 108 s. [in Russian]

4. Rol' autoimmunnogo komponenta v formirovanii patologii nervnoi sistemy u likvidatorov pozhara na ekologicheskii opasnykh proizvodstvakh [Role of Autoimmune Component in Formation of Nervous System Pathology in Liquidators of Fires at Ecologically Dangerous Plants] / G. M. Bodienkova // *Zhurnal nevrologii i psikhiiatrii.* 2001. N 5. S. 62–63. [in Russian]

5. *Chekhonin V. P., Lebedev S. V., Gurina O. I.* Eliminatsiya neirospetsificheskikh belkov iz TsNS (patogeneticheskie i metodicheskie aspekty) [Elimination of Neurospecific Proteins from CNS (Pathogenetic and Methodical Aspects)] // *Vestnik RAMN.* 2006. N 6. S. 3–12. [in Russian]

6. S-100 proteins: structure, functions and pathology / C. W. Heizmann // *Front Biosci.* 2002. Vol. 7. P. 1356–1368.

7. Fear and anxiety: animal models and human cognitive psychophysiology / P. J. Lang, M. Davis, A. Onman // *J. Affect Dis.* 2000. Vol. 61. P. 137–159.

8. *Sanger D. S., Perrault G., Morel E., et al.* Animal models and recent developments in the search for novel anxiolytics // *Animal models in psychopharmacology.* Adv. Pharmacol. Sci. / eds. B. Oliver, J. Mos, J. Slander. Basel: Birkhauser Verlag, 1991. P. 3–14.

RELATION BETWEEN LEVEL INDICES OF AUTOANTIBODIES TO PROTEIN S-100 AND DISORDERS OF COGNITIVE FUNCTION IN PATIENTS WITH CHRONIC MERCURY INTOXICATION

G. M. Bodienkova, E. V. Katamanova, Yu. V. Ivanova, O. I. Shevchenko

Institute of Occupational Health & Human Ecology – Branch of Russian Academy of Medical Sciences, East-Siberian Scientific Centre of Human Ecology, Siberian Division of the Russian Academy of Medical Sciences, Angarsk

Clinical-immunological examinations of patients with occupational chronic mercury intoxication have been performed. Relations have been revealed between the indices of autoantibody levels to protein S-100 and temporary indices of visual induced potentials. Prolongation of response time to flashes can testify a more expressed disorder of the thalamic connections with the brain crust-undercrust formations in the patient group with high levels of autoantibody to protein. The performed study has proved involvement of the autoantibodies to protein S-100 into disorders of the processes of the highest nervous activity in the patients with chronic mercury intoxication. The levels of autoantibodies to protein S-100 can serve as an additional risk marker of development and course of neurointoxications.

Keywords: immunological examination, mercury intoxication, autosensibilization

Контактная информация:

Катманова Елена Владимировна – кандидат медицинских наук, зам. главного врача клиники НИИ медицины труда и экологии человека ГУ НЦМЭ ВСНЦ СО РАМН
Адрес: 665827, Иркутская область, г. Ангарск-27, а/я 1154
E-mail: krisla08@rambler.ru