

Статья поступила в редакцию 13.11.2020 г.

Катаманова Е.В., Кудяева И.В., Лахман О.Л., Рукавишников В.С., Корчуганова Е.Н., Ещина И.М.
ФГБНУ Восточно-Сибирский институт медико-экологических исследований,
г. Ангарск, Россия

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ИЗМЕНЕНИЯ НЕЙРОФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ И НЕЙРОХИМИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ У СТАЖИРОВАННЫХ РАБОТНИКОВ, ЭКСПОНИРОВАННЫХ РТУТЬЮ И ВИНИЛХЛОРИДОМ

Предмет исследования. Нейрофизиологические и нейрохимические показатели стажированных работников, экспонированных ртутью и винилхлоридом в динамике.

Цель – изучение в динамике изменений нейрофизиологических и нейрохимических показателей у работников, экспонированных ртутью и винилхлоридом.

Методы. Обследованы 131 стажированных работников, экспонированных ртутью и винилхлоридом. Всем пациентам проведены клиническое неврологическое обследование, электроэнцефалография, определение нейрохимических показателей катехоламинов, их метаболитов и нейротрофических факторов в динамике.

Результаты. В ходе динамического наблюдения за стажированными рабочими, контактирующими с ртутью и винилхлоридом, произошло ухудшение клинической симптоматики с нарастанием эмоционально-личностных нарушений, усугубление когнитивного потенциала и этапное вовлечение структур головного мозга в патологический процесс по данным компьютерной электроэнцефалографии. При воздействии ртути на нейрохимические показатели установлено ее преимущественное влияние на изменение уровня норадреналина в динамике обследования, обусловленное, в первую очередь, изменением его биотрансформации в активный метаболит адреналин и неактивный норметанефрин, рост уровня нейротрофического фактора CNTF в динамике обследования и снижение уровней NT-3 и BDNF. При воздействии винилхлорида в динамике отмечено увеличение уровней адреналина и норадреналина, а также коэффициентов биотрансформации последнего.

Область применения: профпатология, неврология, токсикология.

Вывод. При воздействии как ртути, так и винилхлорида, отмечаются изменения в динамике наблюдения в сфере эмоциональных и когнитивных нарушений, а также биоэлектрической активности головного мозга. Кроме того, содержания катехоламинов, в первую очередь, норадреналина, обусловленные модификацией его биотрансформации, более выраженные при экспозиции ртутью. Отклонения в содержании нейротрофических факторов (CNTF, BDNF и NT-3) имеют значение в развитии нарушений и/или компенсаторно-адаптационных реакций только при хроническом влиянии на организм ртути.

Ключевые слова: ртуть; винилхлорид; нейрофизиологические и нейрохимические показатели; компьютерная электроэнцефалография

Katamanova E.V., Kudaeva I.V., Lakhman O.L., Rukavishnikov V.S., Korchuganova E.N., Eshchina I.M.

East-Siberian Institute of Medical and Ecological Research, Angarsk, Russia

COMPARATIVE ANALYSIS OF CHANGE IN NEUROPHYSIOLOGICAL AND NEUROCHEMICAL INDICATORS IN TRAINED WORKERS EXPOSED TO MERCURY AND VINYL CHLORIDE

Objective. Neurophysiological and neurochemical indicators of trainee workers exposed to mercury and vinyl chloride over time.

Purpose – to study the dynamics of changes in neurophysiological and neurochemical parameters in workers exposed to mercury and vinyl chloride.

Methods. 131 trainees exposed to mercury and vinyl chloride were examined. All patients underwent clinical neurological examination, electroencephalography, determination of neurochemical parameters of catecholamines, their metabolites and neurotrophic factors in dynamics.

Results. In the course of dynamic observation of trainee workers in contact with mercury and vinyl chloride, clinical symptoms worsened with an increase in emotional and personal disorders, an aggravation of cognitive potential and a staged involvement of brain structures in the pathological process according to computer electroencephalography. Under the influence of mercury on neurochemical parameters, its predominant effect on the change in the level of norepinephrine in the dynamics of the examination was established, due, first of all, to the change in its biotransformation into an active metabolite of adrenaline and inactive normetanephrine, an increase in the level of neurotrophic factor CNTF in the dynamics of the examination and a decrease in the levels of NT-3 and BDNF. Under the influence of vinyl chloride, an increase in the levels of adrenaline and norepinephrine, as well as the coefficients of biotransformation of the latter, was noted in dynamics.

Корреспонденцию адресовать:

КАТАМАНОВА Елена Владимировна,
665827, Ангарск, Россия, 12а микрорайон, дом 3,
ФГБНУ ВСИМЭИ.
E-mail: katamanova_e_v@mail.ru

Информация для цитирования:

Катаманова Е.В., Кудяева И.В., Лахман О.Л., Рукавишников В.С., Корчуганова Е.Н., Ещина И.М. Сравнительный анализ изменения нейрофизиологических и нейрохимических показателей у стажированных работников, экспонированных ртутью и винилхлоридом // Медицина в Кузбассе. 2020. №4. С. 33-41.

DOI: 10.24411/2687-0053-2020-10037

Field of application: occupational pathology, neurology, toxicology.

Conclusion. When exposed to both mercury and vinyl chloride, changes are noted in the dynamics of observation in the field of emotional and cognitive impairments, as well as bioelectric activity of the brain. In addition, the content of catecholamines, primarily norepinephrine, due to the modification of its biotransformation, is more pronounced upon exposure to mercury. Deviations in the content of neurotrophic factors (CNTF, BDNF, and NT-3) are important in the development of disorders and/or compensatory-adaptive reactions only with chronic effects on the body of mercury.

Key words: mercury, vinyl chloride; neurophysiological and neurochemical parameters; computed electroencephalography

Интерес изучения влияния на нервную систему ртути и винилхлорида возник в силу того, что на территории Иркутской области расположены предприятия химической промышленности, которые используют в ряде производств ртуть и винилхлорид. Несмотря на то, что в настоящее время технологический цикл получения каустической соды переведен на диафрагменный безртутный способ, на территориях промышленной зоны остаются по-прежнему загрязненными парами металлической ртути воздух рабочих помещений и промышленной площадки, а также технологическое оборудование. Производство поливинилхлорида на ОАО «Саянскхимпласт» является одним из наиболее крупнотоннажных, выпускающим чуть меньше половины всей продукции в стране.

Хроническое действие токсических веществ на нервную систему носит всегда фазный (стадийный) характер: первой фазой или стадией нейротоксикоза является функциональное поражение ЦНС, второй — органическое. Функциональная стадия проявляется в форме астенического синдрома с невротическими (неврозоподобными) и вегетативными нарушениями. Чаще всего при хроническом воздействии низких концентраций нейротоксикантов формируются неврозоподобная симптоматика и астенический синдром, которые не всегда вовремя диагностируются врачами [1]. Ключевыми для формирования астении и неврозоподобных расстройств являются изменения, в первую очередь, в сфере мотиваций. Механизмы мотиваций на церебральном уровне, как известно, связаны, прежде всего, с деятельностью лимбико-ретикулярного комплекса, регулирующего адаптивное поведение в ответ на любые виды стресса. При хронической астении происходят изменения активности ретикулярной формации ствола мозга, обеспечивающей поддержание уровня внимания, восприятия, бодрствования и сна,

общей и мышечной активности, вегетативной регуляции. Наблюдается изменение функционирования гипоталамо-гипофизарно-адреналовой системы, являющейся ключевой нейрогормональной системой в реализации стресса, в том числе и при воздействии токсических веществ в высоких концентрациях [2]. Диагностику этих нарушений помогают проведение компьютерной электроэнцефалографии (ЭЭГ), психологического тестирования, вегетативного обеспечения и тонуса и определение нейромедиаторов [3].

При длительном воздействии ртути происходит изменение показателей нейромедиаторного обмена в виде снижения уровня серотонина, норадреналина и дофамина на фоне тенденции к повышению концентрации адреналина в сыворотке крови. У лиц, контактирующих с парами ртути в производственных условиях, наблюдается увеличение содержания серотонина в крови [4]. По данным проведенных исследований биоэлектрической активности головного мозга и зрительных вызванных потенциалов у пациентов с хронической ртутной интоксикацией (ХРИ) установлено наличие активирующего влияния ретикулярной формации на стволовые образования и таламус, что, в свою очередь, вызывает нарушение таламических связей с корково-подкорковыми образованиями мозга. Развитие дегенеративно-дистрофических изменений в лимбико-ретикулярных, стволово-гипоталамических, экстрапирамидных структурах является причиной прогрессирования хронической нейроинтоксикации и психологических нарушений по данным психологического исследования [5].

Изменения на ЭЭГ при длительном воздействии винилхлорида характеризуются нарушением электроэнцефалографического паттерна: ирритативные изменения, нарушения пространственного распределения α -ритма, длительная спонтанная депрессия α -ритма, плоские кривые и кривые с наличием би-

Сведения об авторах:

КАТАМАНОВА Елена Владимировна, доктор мед. наук, доцент, главный врач клиники, ФГБНУ ВСИМЭИ, г. Ангарск, Россия.

E-mail: katamanova_e_v@mail.ru (<http://orcid.org/0000-0002-9072-2781>)

КУДАЕВА Ирина Валерьевна, доктор мед. наук, доцент, зам. директора по научной работе, зав. КДЛ, ФГБНУ ВСИМЭИ, г. Ангарск, Россия.

E-mail: kudaeva_irina@mail.ru (<http://orcid.org/0000-0002-5608-0818>)

ЛАХМАН Олег Леонидович, доктор мед. наук, профессор, профессор РАН, директор, ФГБНУ ВСИМЭИ, г. Ангарск; зав. кафедрой профпатологии и гигиены, ИГМАПО – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, г. Иркутск, Россия. E-mail: lakhman_o_o_l@mail.ru (<https://orcid.org/0000-0002-0013-8013>)

РУКАВИШНИКОВ Виктор Степанович, доктор мед. наук, профессор, чл.-корр. РАН, научный руководитель, ФГБНУ ВСИМЭИ, г. Ангарск, Россия. E-mail: rvs_2010@mail.ru (<http://orcid.org/0000-0003-2536-1550>)

КОРЧУГАНОВА Елена Николаевна, зав. отделением функциональной диагностики, ФГБНУ ВСИМЭИ, г. Ангарск, Россия.

E-mail: kor.052@mail.ru (<http://orcid.org/0000-0002-9247-4072>)

ЕЩИНА Ирина Михайловна, врач невролог, ФГБНУ ВСИМЭИ, г. Ангарск, Россия. E-mail: irinastsl@mail.ru (<https://orcid.org/0000-0003-3229-4560>)

латерально-синхронных вспышек пароксизмальной активности. Все выявленные на ЭЭГ сдвиги свидетельствовали о нарушении функции срединных структур головного мозга (верхнестеволового и диэнцефального уровней центральной нервной системы) [6]. Исследование нейромедиаторного обмена у стажированных рабочих, экспонированных винилхлоридом, обнаружило увеличение среднего уровня норадреналина в крови по сравнению с нормативными показателями [7].

Несмотря на разностороннюю изученность изменений нейрофизиологических и нейрохимических показателей у работников, экспонированных ртутью и винилхлоридом, остается неизученным вопрос динамики формирования патологического процесса в лимбико-ретикулярной и нейромедиаторной системах, как триггерного комплекса в развитии эмоциональных и когнитивных расстройств при нейроинтоксикациях.

Целью исследования являлось изучение в динамике изменений нейрофизиологических и нейрохимических показателей у работников, экспонированных ртутью и винилхлоридом.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведено проспективное когортное (с интервалом 4-5 лет) исследование лиц, работающих в контакте с парами металлической ртути (первая группа) и винилхлоридом (вторая группа). В состав первой группы вошли 69 стажированных работников со средним стажем работы во вредных условиях $17,1 \pm 1,1$ лет и средним возрастом $45,4 \pm 1,1$ лет (на момент первого обследования). Вторая группа была представлена 62 работающими в производстве винилхлорида со средним стажем работы $17,8 \pm 0,9$ лет, средним возрастом $46,9 \pm 0,9$ лет.

Критериями включения в обследование служили: согласие обследуемого на включение в исследование (с подписанием информированного согласия), стаж работы в условиях экспозиции парами ртути или винилхлоридом 5 лет и более. Критерии исключения включали присутствие в анамнезе осложнений в виде перенесенного инфаркта миокарда, инсульта, онкопатологии.

Регистрация ЭЭГ осуществлялась на компьютерном многофункциональном комплексе для исследования ЭЭГ и ВП «Нейрон-Спектр-4», ООО «Нейрософт».

Плазму крови для изучения концентрации нейрохимических показателей получали после отбора крови при помощи вакуумных систем с ЭДТА, посредством центрифугирования образцов при 3000 об/мин. Далее плазму аликвотировали и хранили при -70°C . Определение нейрохимических показателей катехоламинов (дофамина (DA), норадреналина (NA), адреналина (AD)), их метаболитов (норметанефрина (NMN), метанефрина (MN)), серотонина (SER), гистамина (HIST), нейротрофических факторов – нейротрофического фактора головного мозга (BDNF), нейротрофического фактора 3 (NT-3), цилиарного нейротрофического фактора (CNTF) и нейронспецифической енолазы (NSE) проводили с помощью твердофазного конкурентного иммуноферментного анализа с применением соответствующих тест-наборов («LDN»). Считывание результатов осуществляли на ридере BioTek.

Расчет экспозиционной нагрузки нейротоксикантами проводился в соответствии с «Руководством по гигиенической оценке факторов рабочей среды и трудового процесса» [8].

Проверку нормальности распределения количественных показателей выполняли с использованием критерия Шапиро–Уилка. Для сравнения количественных признаков в двух связанных выборках был применен Wilcoxon Matched Pairs Test. Сравнение количественных признаков в независимых группах осуществляли с использованием непараметрического U-критерия Mann–Whitney. Анализ вида зависимостей возраста, экспозиционной нагрузки и стажа проводился методом множественной нелинейной регрессии с прямой пошаговой процедурой включения признаков. Критический уровень значимости p при проверке всех вышеперечисленных статистических гипотез принимался равным 0,05. В тексте, таблицах и рисунках результаты представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха (25-й и 75-й процентиля).

Обследование пациентов проходило в соответствии с этическим стандартом Хельсинкской декларации всемирной ассоциации «Этические принципы

Information about authors:

KATAMANOVA Elena Vladimirovna, doctor of medical sciences, docent, chief physician of the clinic, East-Siberian Institute of Medical and Ecological Research, Angarsk, Russia. E-mail: katamanova_e_v@mail.ru (<http://orcid.org/0000-0002-9072-2781>)

KUDAEVA Irina Valerievna, doctor of medical sciences, docent, deputy director for research, head of the CDL, East-Siberian Institute of Medical and Ecological Research, Angarsk, Russia. E-mail: kudaeva_irina@mail.ru (<http://orcid.org/0000-0002-5608-0818>)

LAKHMAN Oleg Leonidovich, doctor of medical sciences, professor, professor of the RAS, director, East-Siberian Institute of Medical and Ecological Research, Angarsk; head department of occupational pathology and hygiene, Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education, Irkutsk, Russia. E-mail: lakhman_o_l@mail.ru (<https://orcid.org/0000-0002-0013-8013>)

RUKAVISHNIKOV Viktor Stepanovich, doctor of medicine, professor, corresponding member of the RAS, scientific supervisor, East-Siberian Institute of Medical and Ecological Research, Angarsk, Russia. E-mail: rvs_2010@mail.ru (<http://orcid.org/0000-0003-2536-1550>)

Elena Nikolaevna KORCHUGANOVA, head of the department of functional diagnostics, East-Siberian Institute of Medical and Ecological Research, Angarsk, Russia. E-mail: kor.052@mail.ru (<http://orcid.org/0000-0002-9247-4072>)

ESCHINA Irina Mikhailovna, neurologist, East-Siberian Institute of Medical and Ecological Research, Angarsk, Russia. E-mail: irinasts@mail.ru (<https://orcid.org/0000-0003-3229-4560>)

проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2000 г. и «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утвержденными Приказом Минздрава РФ № 266 от 19.06.2003 г. Все обследуемые подписали информированное согласие на участие в исследовании.

РЕЗУЛЬТАТЫ

По данным клинического обследования, при повторном наблюдении лиц первой группы в динамике достоверно возросло количество пациентов с органическим расстройством личности с $8,5 \pm 2,7$ % до $26,0 \pm 5,1$ % и когнитивными нарушениями до $47,8 \pm 6,9$ %, увеличилось число лиц с вестибуло-координаторными расстройствами (табл. 1).

Наблюдение за пациентами, контактирующими на производстве с винилхлоридом, выявило отрицательную динамику в клинической симптоматике. Отмечено статистически значимое нарастание органического расстройства личности и когнитивных нарушений (табл. 1). У 1 пациента данной группы прогрессирование клинической симптоматики и ее специфика позволили установить профессиональную интоксикацию винилхлоридом. Пациенту было рекомендовано направление на МСЭК с целью определения процента утраты трудоспособности, проведено лечение в стационаре клиники, даны рекомендации по дальнейшей терапии, динамическое наблюдение продолжается.

По данным ЭЭГ при первичном обследовании пациентов, экспонированных ртутью, общемозговые изменения были выявлены в 100 % случаев, представленные общей дезорганизацией альфа-ритма и различной степенью доминирования медленных волн. Наиболее часто регистрировалась диффузная

асинхронная медленноволновая активность дельта- и тета-диапазона, отражающая широко распространенные структурные изменения, включающие и поражение подкорковых структур мозга. На фоне общемозговых изменений выявлялась очаговая патологическая активность с локализацией в височных, лобных и затылочно-теменных отведениях и пароксизмальная активность с преобладанием в височной области. В динамике отмечено усугубление диффузных изменений биоэлектрической активности головного мозга с увеличением медленноволновой активности, уменьшением индекса альфа-волн (табл. 2).

При обследовании пациентов, экспонированных винилхлоридом, в динамике на ЭЭГ наблюдалось усугубление дезорганизации биоэлектрической активности и статистически значимое нарастание медленных волн тета-диапазона, что говорит об органическом поражении головного мозга, вовлечении средних структур и нарушении корково-подкорковых связей (табл. 2).

Локализация эквивалентных дипольных источников патологической активности в группе стажированных пациентов, контактирующих с ртутью, была приурочена к подкорковым ядрам мозга (поясная извилина, скорлупа, прозрачная перегородка) – $62,5 \pm 6,7$ %, к мозжечковым образованиям – $37,5 \pm 4,2$ %, диэнцефальным отделам мозга (таламус, гипоталамус) – $50 \pm 5,2$ %, образованиям лимбической системы (гиппокамп, лобные доли) – $24,7 \pm 3,2$ %, правым височным отделам – $18,7 \pm 3,1$ %, стволовым структурам (продолговатый мозг) – $6,2 \pm 2,1$ %. Выявленные патологические очаги коррелировали с клинической симптоматикой пациентов данной группы – это наличие эмоционально-лабильного расстройства с легким когнитивным дефицитом вследствие вовлечения лимбической системы, наличие гиперкинетического синдрома вследствие поражения подкорковых структур, ве-

Таблица 1
Распространённость клинических синдромов среди стажированных рабочих, контактирующих с ртутью и винилхлоридом в динамике обследования, % (на 100 пациентов), Med (Q25–Q75)

Table 1
The prevalence of clinical syndromes among trained workers in contact with mercury and vinyl chloride in the dynamics of examination, % (per 100 patients), Med (Q25–Q75)

Наименование синдрома	Стажированные работающие, экспонированные ртутью (n = 69)		Стажированные работающие, экспонированные винилхлоридом (n = 62)	
	Обследование 1	Обследование 2	Обследование 1	Обследование 2
Астеническое (эмоционально лабильное) расстройство	69,5 (66,0-71,2)	73,0 (69,0-77,5)	50,0 (47,0-52,5)	46,5 (43,0-47,0)
Органическое расстройство личности	8,5 (7,0-10,0)	26,0 (22,0-28,5)*	5,0 (4,0-6,0)	14,0 (11,0-16,0)*
Энцефалопатия	8,5 (7,0-10,0)	8,5 (7,0-10,0)	-	-
Когнитивные нарушения	21,0 (19,0-23,0)	46,5 (41,0-48,0)*	15,5 (13,5-17,0)	41,5 (40,0-44,0)*
Дрожательный гиперкинез	14,5 (13,0-15,5)	16,5 (14,0-17,5)	-	-
Вегетативная дисфункция	55,0 (51,0-59,0)	60,0 (55,0-63,0)	44,5 (42,0-51,0)	41,5 (40,0-44,0)
Пирамидная недостаточность	-	4,3 (2,5-4,5)	-	-
Вестибуло-координаторный	2,5 (2,0-3,0)	8,5 (7,0-10,0)*	-	-
Профессиональная интоксикация	-	-	-	5,0 (4,0-6,5)

Примечание: * – различия статистически значимы при $p < 0,05$.

Note: * – the differences are statistically significant at $p < 0.05$.

Таблица 2

Средние показатели индексов основных ритмов ЭЭГ (%) стажированных рабочих, контактирующих с ртутью и винилхлоридом, в динамике обследования, Med (Q25-Q75)

Table 2

Average indices of the indices of the main EEG rhythms (%) of trained workers in contact with mercury in the dynamics of the survey, Med (Q25-Q75)

Ритмы ЭЭГ	Стажированные работающие, экспонированные ртутью (n = 69)		Стажированные работающие, экспонированные винилхлоридом (n = 62)	
	Обследование 1	Обследование 2	Обследование 1	Обследование 2
α - ритм	32,5 (27,5-34,7)	22,0 (18,0-24,0)*	31,2 (22,0-41,0)	28,1 (24,0-42,0)
β1 - ритм	38,0 (31,5-41,5)	34,0 (31,0-36,0)	20,7 (17,0-21,3)	23,3 (19,0-25,0)
β2 - ритм	2,0 (0-2,0)	2,4 (0-2,5)	1,2 (1,0-1,3)	1,7 (1,0-2,0)
Δ - ритм	14,0 (12,0-16,5)	19,0 (15,5-21,0)	21,8 (19,2-24,1)	22,4 (21,0-24,2)
Θ - ритм	10,0 (8,5-11,0)	12,0 (9,5-14,0)	7,0 (6,0-7,8)	10,1 (8,0-11,0)*

Примечание: * – различия статистически значимы при $p < 0,05$.

Note: * – the differences are statistically significant at $p < 0.05$.

стибуло-координаторных нарушений из-за вовлечения в патологический процесс образований мозжечка. В динамике локализация эквивалентных дипольных источников патологической активности сосредоточилась в области мозжечка – $57,1 \pm 5,8$ %, гиппокампа – $42,8 \pm 4,8$ %, диэнцефальных отделов – $42,8 \pm 4,8$ %, лобных долей – $28,5 \pm 3,7$ %, подкорковых ядер (поясная извилина) – $14,2 \pm 3,1$ % и ствола мозга (продолговатый мозг) – $14,2 \pm 3,1$ %. Клиническая симптоматика также соответствовала выявленным очагам по ЭЭГ – астеническое эмоционально-лабильное расстройство с вегетативными нарушениями, легким когнитивным дефицитом (диэнцефальные образования, ствол мозга), гиперкинетический синдром (подкорковые ядра), координаторные нарушения (мозжечок).

В группе стажированных пациентов, контактирующих с винилхлоридом, эквивалентные дипольные источники патологической активности располагались в височных отделах мозга – $46,2 \pm 4,7$ %, в области лимбической системы (таламус, лобные доли) – $30,6 \pm 4,2$ %, стволовых структурах (средний мозг) – $23 \pm 3,2$ %, затылочных отделах мозга – $23 \pm 3,2$ %, диэнцефальных образованиях (гипоталамус) – $23 \pm 3,2$ %, подкорковых структурах (поясная извилина) – $15,3 \pm 2,7$ %, мозолистом теле – $15,3 \pm 2,7$ %. Клинически превалировала симптоматика поражения лимбической системы мозга. В динамике на первый план вышла локализация эквивалентных дипольных источников патологической активности в области лимбической системы (таламус, лобные доли) – $55,2 \pm 5,5$ %, на второй – в стволовых структурах (средний мозг) – $46,2 \pm 4,7$ %.

Анализ нейрохимических показателей позволил установить, что у лиц, экспонированных ртутью, в динамике обследования статистически значимо увеличилось содержание норадреналина – в 1,4 раза ($-0,2$; $6,1$) и CNTF – в 6,7 раз ($6,4$; $6,8$) (табл. 3). Увеличение уровня норадреналина в динамике обследования привело к повышению коэффициентов, отражающих степень его метаболизма: NA/AD и

NA/(AD+NMN). Необходимо отметить, что уровень дофамина и норметанефрина также подвергался росту в динамике обследования, не достигшему, однако, уровня статистической значимости. Обращает на себя внимание факт снижения почти в 2 раза концентрации BDNF и NT-3.

У работающих, экспонированных ВХ, было зарегистрировано статистически значимое увеличение уровня адреналина в 4 раза ($0,07$ – $17,8$) и норадреналина – в 2,5 раза ($0,9$ – $8,6$) (табл. 3). При этом уровень их метаболитов (MN и NMN) не подвергался изменению в динамике обследования. В то же время, более чем в 10 раз увеличилось значение коэффициента, отражающего степень метаболизма норадреналина (NA/NMN), и эквивалентно снизился уровень коэффициента DA/NA. Уровень нейротрофических факторов статистически значимо не изменялся в динамике обследования.

Сравнительный анализ нейрохимических показателей между группами стажированных работников, экспонированных разными токсикантами, показал, что у работающих в контакте с винилхлоридом уровень адреналина, дофамина и метанефрина был ниже при первом ($p < 0,039$, $p < 0,06$ и $p < 0,0001$ соответственно) и повторном ($p < 0,048$, $p < 0,049$ и $p < 0,0001$ соответственно) обследовании, а концентрация норметанефрина – выше ($p < 0,04$) по сравнению с данными, зарегистрированными у лиц, контактирующих с ртутью. Кроме межгрупповых различий в содержании самих катехоламинов, была установлена разница в значениях коэффициентов, отражающих путь их биотрансформации. У лиц, контактирующих с ВХ, уровень отношения AD/MN был статистически значимо выше, а NA/NMN – ниже, чем у работников производства каустика. Межгрупповые различия между значениями двух других коэффициентов, отражающих превращение дофамина в норадреналин и норадреналина в адреналин, имели разнонаправленный характер. Исследование нейротрофических факторов в обследуемых группах показало, что концентрация BDNF находилась в одном диапазоне значений у

Таблица 3

Изменения нейрохимических показателей в сыворотке крови в динамике обследования стажированных лиц, экспонированных ртутью и винилхлоридом, Med (Q25-Q75)

Table 3

Changes in neurochemical parameters in blood serum in the dynamics of examination of trainees exposed to mercury and vinyl chloride, Med (Q25-Q75)

Показатель, ед. изм.	Стажированные работающие, экспонированные ртутью (n = 69)		Стажированные работающие, экспонированные винилхлоридом (n = 62)		p* M-U
	Обследование 1	Обследование 2	Обследование 1	Обследование 2	
NSE, нг/мл	5,9 (5,1-9,1)	6,3 (4,4-10,1)	9,1 (6,8-8,7)	7,9 (7,8-8,7)	0,08/0,6
p Wilcoxon Test		0,9		0,5	
ГИСТАМИН, нг/мл	0,99 (0,81-1,22)	1,1 (0,84-1,46)	1,21 (0,90-1,56)	1,91 (0,96-4,80)	0,1/0,07
p Wilcoxon Test		0,3		0,3	
СЕРОТОНИН, нг/мл	94,2 (58,1-141)	61,8 (15,9-116)	83,6 (46,3-146,9)	36,1 (20,2-80,3)	0,7/0,09
p Wilcoxon Test		0,4		0,1	
DA, пг/мл	102 (34,1-311)	242 (88,1-344)	52,1 (30,5-233,8)	43,9 (27,0-56,1)	0,6/0,049
p Wilcoxon Test		0,08		0,1	
NA, пг/мл	105 (35,1-179)	227 (126-628)	73,8 (23,9-102,2)	221,2 (104,0-324,1)	0,6/0,7
p Wilcoxon Test		0,0009		0,003	
AD, пг/мл	82 (34,5-116)	60,1 (14-121)	12,9 (3,7-24,7)	38,4 (25,8-61,7)	0,039/0,048
p Wilcoxon Test		0,5		0,04	
NMN, пг/мл	8,4 (0,61-30,6)	40,5 (6,8-53,3)	56,2 (50,8-65,2)	51,8 (48,5-80,3)	0,04/0,7
p Wilcoxon Test		0,07		0,5	
MN, пг/мл	5,2 (1,06-46,7)	17,7 (1,52-39)	0,004 (0,002-0,010)	0,003 (0,001-0,144)	0,001/0,001
p Wilcoxon Test		0,9		0,2	
AD/MN	5,1 (2,4-33)	3,2 (1,16-13,3)	1286,7 (611,1-7800,0)	12811,1 (288,0-25833,3)	0,0001/0,0001
p Wilcoxon Test		0,9		0,06	
NA/NMN	5,5 (3,3-25,7)	24,4 (5,9-31,1)	0,38 (0,21-1,82)	5,0 (3,8-11,5)	0,001/0,01
p Wilcoxon Test		0,7		0,043	
DA/NA	0,95 (0,29 - 3,42)	0,63 (0,20-2,36)	1,61 (1,01-3,08)	0,16 (0,08-0,32)	0,06/0,049
p Wilcoxon Test		0,7		0,008	
NA/AD	1,33 (0,85 - 3,37)	6,84 (1,65-21,17)	3,51 (1,50-21,62)	3,95 (3,10-6,85)	0,049/0,052
p Wilcoxon Test		0,007		0,6	
NA/(AD+NMN)	0,85 (0,56-1,07)	6,05 (2,53-11,46)	0,28 (0,20-1,70)	2,60 (2,01-3,29)	0,08/0,07
p Wilcoxon Test		0,008		0,2	
BDNF нг/мл	9,2 (6,1-11,1)	4,9 (4,0-7,2)	8,0 (5,8-10,5)	6,8 (3,7-13,3)	0,8/0,6
p Wilcoxon Test		0,004		0,8	
NT-3 пг/мл	352 (153-627)	186 (48,7-262)	732,0 (376,0-1304,1)	333,2 (52,3-602,3)	0,041/0,036
p Wilcoxon Test		0,049		0,5	
CNTF, пг/мл	4 (4-4,1)	30,5 (30,1-31,3)	-	-	-
p Wilcoxon Test		0,001		-	

Примечание: * p – уровень статистической значимости межгрупповых различий при первом/повторном обследовании.

Note: * p is the level of statistical significance of intergroup differences during the first/repeated examination.

работников, экспонированных и ртутью, и винилхлоридом. В то же время, уровень NT-3 был статистически значимо выше у работников, контактировавших с ВХ как при первом, так и при повторном обследовании (табл. 3).

На следующем этапе был проведен анализ данных, позволяющий установить наличие детерминированности концентрации изучаемых нейрохимических показателей стажем и/или экспозиционной нагрузкой токсическими веществами (таблица 4). У лиц, работающих в контакте с ртутью, экспозиционная нагрузка токсикантом самостоятельно или в сочетании со стажем и возрастом выступала в качестве предиктора уровня серотонина, норадреналина и коэффициента, отражающего биотрансформацию

последнего в норметанефрин. Стаж и возраст детерминировали концентрацию гистамина и CNTF. Необходимо отметить, что коэффициент детерминации во всех случаях находился на уровне 0,98-0,99, что указывает на сильную связь между факторами регрессии и зависимой переменной (табл. 4).

У работников производства винилхлорида степень детерминированности нейрохимических показателей варьировала в диапазоне 0,40-0,60, достигая значений 0,88 и 0,98 для NT-3 и NSE соответственно. При этом экспозиционная нагрузка винилхлоридом входила в перечень предикторов для концентрации дофамина, норметанефрина, коэффициента NA/NMN, нейротрофических факторов NT-3, BDNF, а также для NSE (табл. 4).

ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ полученных результатов свидетельствовал о том, что в ходе динамического наблюдения за стажированными рабочими, контактирующими с ртутью, произошло ухудшение клинической симптоматики с нарастанием эмоционально-личностных нарушений, вестибуло-координаторных расстройств, усугубление когнитивного потенциала. Органическая природа нарастания неврологического дефицита подтверждалась ухудшением параметров компьютерной ЭЭГ, с этапным вовлечением в патологический процесс образований головного мозга. Первичным звеном изменений на ЭЭГ является вовлечение подкорковых структур (поясная извилина, скорлупа, прозрачная перегородка) – у стажированных пациентов при первичном обследовании статистически значимо чаще ($p < 0,05$) выявлялись эквивалентные дипольные источники патологической активности ЭЭГ в этой зоне по сравнению с обследованием в динамике. Затем присоединяются изменения со стороны гиппокампа, лобных отделов полушарий и ствола, и клинически мы видим нарастание эпилептизации головного мозга, а также нарушение мыслительных процессов – выявлено достоверное увеличение эквивалентных дипольных источников патологической активности ЭЭГ в этих областях в группе пациентов при повторном обследовании в динамике ($p < 0,05$).

В отношении воздействия ртути на нейрохимические показатели установлено ее преимущественное влияние на изменение уровня норадреналина в динамике обследования, обусловленное, в первую очередь, изменением его биотрансформации в активный метаболит адреналин и неактивный норметанефрин. При этом ранее было показано, что данный катехоламин занимает определяющее положение в системе взаимоотношений нейрохимических показателей у стажированных рабочих без признаков нарушений в нервной системе [9]. Кроме того, необходимо отметить, что изменение концентрации норадреналина является одним из важных патогенетических факторов развития нарушений в нервной системе при хронической интоксикации ртутью [10]. Результаты проведенных исследований согласуются с единичными данными литературы, в которых показано, что на ранних сроках контакта с ртутью у рабочих, наряду с повышением выделения норадреналина, в состоянии покоя отмечается снижение функциональной активности симпатoadrenalовой системы в ответ на введение инсулина [11]. Отмеченный факт свидетельствует о ее дисбалансе и возможном формировании в условиях воздействия ртути хронического стресса, что требует дополнительного проведения исследований в отношении определения кортизола.

Среди нейротрофических факторов обращает на себя внимание рост уровня CNTF в динамике обследования. Имеются данные о том, что он способствует выживанию нейронов разных отделов головного мозга (гиппокампа, тонких пластинок прозрач-

Таблица 4
Результаты регрессионного анализа, отражающие связь предикторов и детерминируемых нейрохимических показателей при воздействии ртути и винилхлорида
Table 4
Results of regression analysis reflecting the relationship between predictors and determinable neurochemical parameters under the influence of mercury and vinyl chloride

Детерминируемый нейрохимический показатель	Предиктор	R ²	p
Стажированные работники, экспонированные ртутью			
Гистамин	Стаж	0,98	0,02
	Возраст		
Серотонин	Стаж	0,99	0,001
	ЭН		
Норадреналин	Стаж	0,98	0,047
	ЭН		
NA/NMN	Стаж	0,99	0,0002
	Возраст		
CNTF	Стаж	0,96	0,009
	Возраст		
Стажированные работники, экспонированные винилхлоридом			
Дофамин	Стаж	0,60	0,002
	ЭН		
Норметанефрин	Стаж	0,40	0,01
	ЭН		
NA/NMN	Стаж	0,53	0,02
	Возраст		
NT-3	Стаж	0,88	0,002
	Возраст		
BDNF	Стаж	0,42	0,049
	ЭН		
NSE	Стаж	0,98	0,0002
	ЭН		
	Возраст		

Примечание: ЭН – экспозиционная нагрузка.

Note: EN – exposure load.

ной перегородки, симпатических ганглиев, мотонейронов и сенсорных нейронов) [12]. В связи с этим, увеличение уровня данного фактора у стажированных рабочих в контакте с ртутью, а также ассоциация его концентрации со стажем, может свидетельствовать о компенсаторных механизмах, направленных на сохранение нейронов.

В отношении NT-3 имеются данные, что данный фактор обладает способностью модулировать синоптическую передачу от мышечных волокон к мотонейронам и в спинном мозге [13]. Учитывая данный факт, можно предполагать, что снижение уровня NT-3 в динамике обследования способствует развитию полинейропатии у лиц, подвергшихся воздействию ртути [14]. Полученные в отношении динамики изменений уровня BDNF результаты подтверждают имеющиеся в литературе данные о его роли

в качестве маркера развития заболеваний нервной системы, проводимого внешнесредовыми факторами [15].

Динамическое наблюдение за стажированными рабочими, имеющими производственный контакт с винилхлоридом, подтвердило тропность токсиканта к нервной системе. При длительном воздействии винилхлорид вызывает органическое поражение головного мозга с вовлечением корково-подкорковых структур, нарастанием медленноволновой активности по ЭЭГ, ослаблением когнитивного потенциала и изменениями в эмоционально-волевой сфере. Компьютерный анализ ЭЭГ выявил также этапное вовлечение структур головного мозга в патологический процесс: на первом этапе изменения происходят в височных отделах мозга, затем в области лимбической системы (таламус, лобные доли) и затем в стволовых структурах (средний мозг), что также клинически проявляется усугублением эмоционально-волевых расстройств и когнитивного дефицита.

Отмеченные нарушения сопровождаются изменением в динамике уровня адреналина и норадреналина, а также коэффициентов биотрансформации последнего. Полученные данные подтверждают результаты экспериментальных исследований на животных, свидетельствующие, что поражение отдельных отделов головного мозга при воздействии винилхлорида протекает с нарушением нейроморальных взаимоотношений в организме и изменением обмена медиаторов симпатического отдела нервной системы. При этом катехоламины у лиц с нарушениями в нервной системе представлены, в основном, норадреналином [16].

В то же время, данные нарушения при воздействии винилхлорида имеют менее выраженный характер, чем при экспозиции ртутью, что подтверждается результатами сравнительного анализа.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При воздействии как ртути, так и винилхлорида отмечаются изменения в динамике наблюдения в сфере эмоциональных и когнитивных нарушений, а также биоэлектрической активности головного мозга. В динамике наблюдения выявляются изменения в содержании катехоламинов, в первую очередь, норадреналина, обусловленные модификацией его биотрансформации, более выраженные при экспозиции ртутью. Отклонения в содержании нейротрофических факторов (CNTF, BDNF и NT-3) имеют значение в развитии нарушений и/или компенсаторно-адаптационных реакций только при хроническом влиянии на организм ртути.

Информация о финансировании и конфликте интересов

Исследование не имело спонсорской поддержки. Работа выполнена в рамках государственного задания, включающего поисковые научные исследования.

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES:

1. Lucchini R, Albini E, Cortesi I. Assessment of neurobehavioral performance as a function of current and cumulative occupational lead exposure. *Neurotoxicology*. 2000; 21: 805-811.
2. Ramos A, Jardim SR, Silva-Filho JF. Solvent-related chronic toxic encephalopathy as a target in the worker's mental health research. *An Acad Bras Cienc*. 2004; 76(4): 757-769.
3. Kosarev VV, Babanov SA. Occupational diseases of the nervous system: practical guide. М., 2014. Russian (Косарев В.В., Бабанов С.А. Профессиональные заболевания нервной системы: практическое руководство. М., 2014.)
4. Kudaeva IV, Masnavieva LB, Popkova OV, Dyakovich OA. Changes in neurochemical parameters in persons exposed to mercury vapor. *Russian Journal of Occupational Health and Industrial Ecology*. 2015; 4: 11-15. Russian (Кудаева И.В., Маснавиева Л.Б., Попкова О.В., Дьякович О.А. Изменение нейрохимических показателей у лиц, экспонированных парами ртути // Медицина труда и промышленная экология. 2015. № 4. С. 11-15.)
5. Katamanova EV, Shevchenko OI, Lakhman OL. Some results of the study of neuropsychological characteristics of persons exposed to chronic exposure to mercury in a chemical industry. *Russian Journal of Occupational Health and Industrial Ecology*. 2010; 1: 19-23. Russian (Катаманова Е.В., Шевченко О.И., Лахман О.Л. Некоторые итоги изучения нейropsychологических особенностей лиц, подвергавшихся хроническому воздействию ртути в условиях химического производства // Медицина труда и промышленная экология. 2010. № 1. С. 19-23.)
6. Katamanova EV, Konstantinova TN, Andreeva OK, Brezhneva IA. Neurophysiological criteria for the diagnosis of neurointoxication. *Izvestia of Samara Scientific Center of the RAS*. 2011; 13(1-7): 1706-1709. Russian (Катаманова Е.В., Константинова Т.Н., Андреева О.К., Брежнева И.А. Нейрофизиологические критерии диагностики нейроинтоксикаций // Известия Самарского научного центра Российской академии наук. 2011. Т. 13, № 1-7. С. 1706-1709.)
7. Katamanova EV, Dyakovich MP, Kudaeva IV, Shevchenko OI. Clinical and neurophysiological features of workers' health disorders depending on the exposure load with vinyl chloride. *Hygiene and Sanitation*. 2016; 95(12): 1167-1171. Russian (Катаманова Е.В., Дьякович М.П., Кудаева И.В., Шевченко О.И., Ещина И.М. Клинические и нейрофизиологические особенности нарушений здоровья работников в зависимости от экспозиционной нагрузки винилхлоридом // Гигиена и санитария. 2016. Т. 95, № 12. С. 1167-1171.)

1. Lucchini R, Albini E, Cortesi I. Assessment of neurobehavioral performance as a function of current and cumulative occupational lead exposure. *Neurotoxicology*. 2000; 21: 805-811.
2. Ramos A, Jardim SR, Silva-Filho JF. Solvent-related chronic toxic encephalopathy as a target in the worker's mental health research. *An Acad Bras Cienc*. 2004; 76(4): 757-769.
3. Kosarev VV, Babanov SA. Occupational diseases of the nervous system: practical guide. М., 2014. Russian (Косарев В.В., Бабанов С.А. Профессиональные заболевания нервной системы: практическое руководство. М., 2014.)
4. Kudaeva IV, Masnavieva LB, Popkova OV, Dyakovich OA. Changes in neurochemical parameters in persons exposed to mercury vapor. *Russian Journal of Occupational Health and Industrial Ecology*. 2015; 4: 11-15. Russian (Кудаева И.В., Маснавиева Л.Б., Попкова О.В., Дьякович О.А. Изменение нейрхимических показателей у лиц, экспонированных парами ртути // Медицина труда и промышленная экология. 2015. № 4. С. 11-15.)
5. Katamanova EV, Shevchenko OI, Lakhman OL. Some results of the study of neuropsychological characteristics of persons exposed to chronic exposure to mercury in a chemical industry. *Russian Journal of Occupational Health and Industrial Ecology*. 2010; 1: 19-23. Russian (Катаманова Е.В., Шевченко О.И., Лахман О.Л. Некоторые итоги изучения нейropsychологических особенностей лиц, подвергавшихся хроническому воздействию ртути в условиях химического производства // Медицина труда и промышленная экология. 2010. № 1. С. 19-23.)
6. Katamanova EV, Konstantinova TN, Andreeva OK, Brezhneva IA. Neurophysiological criteria for the diagnosis of neurointoxication. *Izvestia of Samara Scientific Center of the RAS*. 2011; 13(1-7): 1706-1709. Russian (Катаманова Е.В., Константинова Т.Н., Андреева О.К., Брежнева И.А. Нейрофизиологические критерии диагностики нейроинтоксикаций // Известия Самарского научного центра Российской академии наук. 2011. Т. 13, № 1-7. С. 1706-1709.)
7. Katamanova EV, Dyakovich MP, Kudaeva IV, Shevchenko OI. Clinical and neurophysiological features of workers' health disorders depending on the exposure load with vinyl chloride. *Hygiene and Sanitation*. 2016; 95(12): 1167-1171. Russian (Катаманова Е.В., Дьякович М.П., Кудаева И.В., Шевченко О.И., Ещина И.М. Клинические и нейрофизиологические особенности нарушений здоровья работников в зависимости от экспозиционной нагрузки винилхлоридом // Гигиена и санитария. 2016. Т. 95, № 12. С. 1167-1171.)
8. Dyakovich MP, Meshchakova NM, Kazakova PV, Solovieva IYu. The influence of long-term mercury load on the dynamics of chronic mercury intoxication of professional genesis. *Bulletin of the All-Russian Scientific Center of the SB of the RAMS*. 2010; 1: 36-40. Russian (Дьякович М.П., Мещачкова Н.М., Казакова П.В., Соловьева И.Ю. Влияние стажевой ртутной нагрузки на динамику хронической ртутной интоксикации профессионального генеза // Бюллетень ВШЦ СО РАМН. 2010. № 1. С. 36-40.)
9. Kudaeva IV, Naumova OV, Dyakovich OA, Masnavieva LB. Questions of the pathogenetic relationship of neurochemical indicators in chronic exposure to mercury. *Hygiene and Sanitation*. 2020; 99(10): 1127-1131. Russian (Кудаева И.В., Наумова О.В., Дьякович О.А., Маснавиева Л.Б. Вопросы патогенетических взаимоотношений нейрхимических показателей при хроническом воздействии ртути // Гигиена и санитария. 2020. Т. 99, № 10. С. 1127-1131.)
10. Katamanova EV, Kudaeva IV, Lakhman OL, Masnavieva LB, Popkova OV. Method for differential diagnosis of initial manifestations and the first degree of chronic mercury intoxication. Patent for invention RU 2513299 C1; 2014. Russian (Катаманова Е.В., Кудаева И.В., Лахман О.Л., Маснавиева Л.Б., Попкова О.В. Способ дифференциальной диагностики начальных проявлений и первой степени хронической ртутной интоксикации. Патент на изобретение RU 2513299 C1; 2014.)
11. Atchison WD. Is chemical neurotransmission altered specifically during methylmercury-induced cerebellar dysfunction. *Trends Pharm Sci*. 2005; 26: 549-557.
12. Hudgins SN, Levison SW. Ciliary neurotrophic factor stimulates astroglial hypertrophy in vivo and in vitro. *Exp Neurol*. 1998; 150(2): 171-182. doi:10.1006/exnr.1997.6735.
13. Arvanian VL, Horner PJ, Gage FH, Mendell LM. Chronic neurotrophin-3 strengthens synaptic connections to motoneurons in the neonatal rat. *J. Neurosci*. 2003; 23(25): 8706-12. doi:10.1523/JNEUROSCI.23-25-08706.2003.
14. Rusanova DV, Lakhman OL. Assessment of the pathways of peripheral nerves in patients with chronic mercury intoxication. *Russian Journal of Occupational Health and Industrial Ecology*. 2008; 8: 17-22. Russian (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.)
15. Lang UE, Vajbouj M, Gallinat J, Hellweg R. Brain-derived neurotrophic factor serum concentrations in depressive patients during vagus nerve stimulation and repetitive transcranial magnetic stimulation. *Psychopharmacology (Berl)*. 2006; 187(1): 56-59. doi: 10.1007/s00213-006-0399-y.
16. Kudaeva IV, Masnavieva LB. The state of indicators of neurotransmitter metabolism in rats after chronic intoxication with vinyl chloride. *Bulletin of the East Siberian Scientific Center of the SB of the RAMS*. 2009; 1(65): 244-247. Russian (Кудаева И.В., Маснавиева Л.Б. Состояние показателей нейромедиаторного обмена у крыс после хронической интоксикации винилхлоридом // Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра СО РАМН. 2009. № 1(65). С. 244-247.)

