

DOI: <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2020-60-11-834-836>

УДК 613.632: 616.1: 577.1

© Наумова О.В., Дьякович О.А., 2020

Наумова О.В., Дьякович О.А.

Анализ взаимосвязей между биохимическими маркерами эндотелиальной дисфункции при хроническом воздействии ртути

ФГБНУ «Восточно-Сибирский институт медико-экологических исследований», мкрн. 12а, 3, г. Ангарск, Россия, 665827

Введение. Причиной развития эндотелиальной дисфункции (ЭД) и, как следствие, патологии сердечно-сосудистой системы может быть воздействие ртути.

Цель исследования — изучить взаимоотношения между маркерами ЭД у лиц, экспонированных ртутью.

Материалы и методы. Проведено обследование с применением биохимических и статистических методов у лиц, экспонированных ртутью, со стажем работы более пяти лет, и пациентов с хронической ртутной интоксикацией в отдаленном постконтактном периоде.

Результаты. Установлены взаимосвязи биохимических показателей ЭД различной направленности, свидетельствующие о наличии патологических изменений в эндотелии сосудов.

Заключение. Установлены ассоциации между экспозиционной нагрузкой и концентрацией маркеров ЭД у рабочих без профессионального заболевания, что свидетельствует о вкладе производственных факторов в её формирование в период контакта с токсикантом. Результаты исследования корреляционных связей биохимических показателей ЭД указывают на наличие сложных ассоциаций между её маркерами на этапе до формирования профессионального заболевания, и на их разобщенность в отдаленном периоде ХРИ, особенно при наличии ССЗ.

Ключевые слова: ртуть; хроническое воздействие ртути; эндотелиальная дисфункция; маркеры эндотелиальной дисфункции

Для цитирования: Наумова О.В., Дьякович О.А. Анализ взаимосвязей между биохимическими маркерами эндотелиальной дисфункции при хроническом воздействии ртути. *Мед. труда и пром. экол.* 2020; 60(11): 834–836. <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2020-60-11-834-836>

Для корреспонденции: Наумова Ольга Вячеславовна, мл. науч. сотр. лаб. иммуно-биохимических и молекулярно-генетических исследований в гигиене ФГБНУ «Восточно-Сибирский институт медико-экологических исследований». E-mail: Naumova-Olga-V@mail.ru

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Дата поступления: 26.08.2020 / Дата принятия к печати: 19.10.2020 / Дата публикации: 03.12.2020

Olga V. Naumova, Olga A. Dyakovich

Analysis of relationships between biochemical markers of endothelial dysfunction in chronic mercury exposure

East-Siberian Institute of Medical and Ecological Research, 3, microdistrict 12a, Angarsk town, Russia, 665827

Introduction. The cause of the development of endothelial dysfunction (ED) and, as a result, the pathology of the cardiovascular system may be exposure to mercury.

The aim of study is to study the relationship between ED markers in individuals exposed to mercury.

Materials and methods. A survey was carried out using biochemical and statistical methods in persons exposed to mercury with more than five years of work experience, and in patients with chronic mercury intoxication in the long-term post-exposure period.

Results. Relationships of biochemical indicators of ED of various directions have been established, indicating the presence of pathological changes in the endothelium of vessels in which its different links are involved.

Conclusions. Associations were established between the exposition load and the concentration of ED markers in workers without occupational disease, which indicates the contribution of production factors to its formation during contact with the toxicant. The results of the study of the correlation of biochemical indicators of ED indicate the presence of complex associations that form a closed system between its markers at the stage before the formation of occupational disease, and their disunity in the distant period of chronic mercury intoxication, especially in the presence of CVD.

Keywords: mercury; chronic exposure to mercury; endothelial dysfunction; markers of endothelial dysfunction

For citation: Naumova O.V., Dyakovich O.A. Analysis of relationships between biochemical markers of endothelial dysfunction in chronic mercury exposure. *Med. truda i prom. ekol.* 2020; 60(11): 834–836. <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2020-60-11-834-836>

For correspondence: Olga V. Naumova, junior researcher of laboratory for immuno-biochemical and molecular genetic research in hygiene of the East Siberian Institute of Medical and Environmental Research.

E-mail: Naumova-Olga-V@mail.ru

Information about authors: Naumova O.V., <http://orcid.org/0000-0002-5353-2268>

Dyakovich O.A. <http://orcid.org/0000-0002-4903-1401>

Funding. The study has no funding.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

Received: 26.08.2020 / Accepted: 19.10.2020 / Published: 03.12.2020

Введение. Результаты исследований последних десятилетий подтверждают важнейшую роль ЭД в развитии различных заболеваний, в том числе, в патогенезе сердечно-сосудистой системы. ЭД рассматривается в качестве

одного из ключевых этапов развития таких сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) как артериальная гипертензия (АГ), ишемическая болезнь сердца (ИБС) и др. Причиной её развития и, как следствие, патологии ССЗ может

быть воздействие ртути [1, 2]. При этом не изученными остаются вопросы о роли производственных факторов в формировании ЭД при воздействии ртути.

Цель исследования — изучить взаимоотношения между маркерами ЭД у лиц, экспонированных ртутью.

Материалы и методы. В условиях клиники ФГБНУ «Восточно-Сибирский институт медико-экологических исследований» были обследованы 155 человек, контактировавших в профессиональной деятельности с парами металлической ртути. Из них 113 человек без профессионального заболевания имели стаж работы во вредных условиях труда более 5 лет (стажированные рабочие) и 42 пациента с установленным диагнозом хроническая ртутная интоксикация (ХРИ). Каждая когорта обследованных была разделена на группы без ССЗ и с таковыми (АГ или ИБС). У пациентов с ХРИ представленной II и III стадией период разобщения с токсикантом на момент обследования составлял более 5 лет (далее ХРИотд.). Возраст, стаж, экспозиционная нагрузка в изучаемых группах представлены в **таблице**. Расчет экспозиционной нагрузки ртутью проводился в соответствии с «Руководством по гигиенической оценке факторов рабочей среды и трудового процесса».

В сыворотке крови проводили определение показателей липидного обмена (общий холестерин (ХС), ХС ЛПНП, ХС ЛПВП, индекс атерогенности (ИА), триглицериды (ТГ), фосфолипиды) с применением тест-наборов («Human», Германия) на биохимическом анализаторе Labio 200. Маркеры ЭД (эндотелин-1, серотонин, гистамин, ангиотензин II, hsCRP, гомоцистеин, фактор Виллебранда, sICAM-1, sVCAM-1, VEGF, антитела к окисленному ЛПНП (АТ к окЛПНП)) определяли методом иммуноферментного анализа при помощи соответствующих тест-систем — Biomedica ENDOTELIN(1–21) (BIOMEDICA GRUPPE, Австрия); Serotonin EIA и Histamine ELISA (LDN, Германия); Human Angiotensin II ELISA Kit (RayBiotech, Inc, США); hsCRP ELISA (BIOMERICA, США); Homocysteine EIA (Axis, Великобритания); vWF: Ag ELISA (Technoclone, Австрия); Human sICAM-1 Platinum ELISA и Human sVCAM-1 Platinum ELISA (eBioscience, Австрия); VEGF-ИФА-БЕСТ (ВЕКТОР БЕСТ, Россия); IMTEC-oxLDL-Antibodies Ig(GM) (HUMAN GmbH, Германия) на ИФА-ридере (BioTek, США). Суммарное содержание стабиль-

ных метаболитов оксида азота (NOx) определяли спектрофотометрическим методом с использованием реактива Грисса.

Исследования выполнены с информированного согласия обследуемых, и соответствуют этическим нормам Хельсинской декларации (2000) и Приказа Минздрава РФ № 266 (от 19.06.2003).

Статистическую обработку результатов проводили с использованием пакета прикладных программ STATISTICA 6.0 Stat_Soft® Inc. (правообладатель лицензии — ФГБНУ ВСИМЭИ). Использовали критерий Шапиро–Уилка, анализ ANOVA Краскела–Уоллиса ($p \leq 0,05$), метод U-критерия Манна–Уитни с поправкой Бонферрони. Для выявления зависимостей между изучаемыми показателями использовали корреляционный анализ с применением коэффициента ранговой корреляции Спирмена (R Spearman, $p \leq 0,05$).

Результаты и обсуждение. В результате ранее проведенных нами исследований маркеров ЭД у лиц, экспонированных ртутью, были установлены выраженные изменения в регуляции сосудистого тонуса (снижение синтеза оксида азота, увеличение продукции ангиотензина II, эндотелина-1, гистамина), в содержании медиаторов воспаления (hsCRP и гомоцистеина) и липидного обмена [3].

Результаты изучения зависимостей между маркерами ЭД и производственными факторами у стажированных работников без ССЗ (1 группа) показали сопряженность уровней фактора роста эндотелия сосудов VEGF и ИА с количеством отработанных лет ($R=0,30$, $p=0,02$ и $R=0,22$, $p=0,047$ соответственно). У стажированных рабочих с ССЗ (2 группа), была выявлена связь уровня АТ к окЛПНП с экспозиционной нагрузкой и количеством отработанных лет ($R=0,66$, $p=0,000$ и $R=0,57$, $p=0,004$ соответственно). В 3 группе ХРИотд. без ССЗ была зарегистрирована сопряженность уровня ТГ с экспозиционной нагрузкой и количеством отработанных лет ($R=-0,46$, $p=0,05$ и $R=-0,47$, $p=0,05$ соответственно). В 4 группе ХРИотд. с ССЗ не было выявлено корреляционных связей биохимических показателей с производственными факторами.

В 1 группе были выявлены взаимодействия показателей регуляции сосудистого тонуса с показателями липидного обмена и воспаления сосудов. Отрицательные корреляционные связи установлены между концентрацией ангиотен-

Таблица / Table

Характеристика обследуемых групп; Med (Q_{25} – Q_{75})
Characteristics of the examined groups; Med (Q_{25} – Q_{75})

Группы	Возраст, лет	Стаж, лет	Экспозиционная нагрузка, мг
1 Группа Стажированные без ССЗ, $n=83$	37 33–47	11 9–14	0,9 0,6–1,4
2 Группа Стажированные с ССЗ, $n=30$	52* 44–55	17* 11–28	2* 1–3
3 Группа ХРИотд. без ССЗ, $n=18$	55* 51–56	15 11–19	4*^ 3–7
4 Группа ХРИотд. с ССЗ, $n=24$	55* 50–58	16 11–20	4*^ 3–6
p	0,000	0,99	0,99

Примечание: p — уровень статистической значимости по ANOVA Краскела–Уоллиса ($p < 0,05$); * — различия статистически значимы по U-критерий Манна–Уитни ($p < 0,008$) по сравнению с группой 1; ^ — различия статистически значимы по U-критерий Манна–Уитни ($p < 0,008$) по сравнению с группой 2.

Note: p — the level of statistical significance for the Kruskal–Wallis ANOVA ($p < 0,05$); * — differences are statistically significant for the Mann–Whitney U-test ($p < 0,008$) compared to group 1; ^ — differences are statistically significant for the Mann–Whitney U-test ($p < 0,008$) compared to group 2.

зина II и уровнями NOx , серотонина, ХС ЛПВП и фосфолипидов. Содержание NOx , в свою очередь было связано с концентрацией ХС ЛПВП, а уровень серотонина с содержанием гистамина, который был ассоциирован с концентрацией маркера воспаления гомоцистеина. Уровень последнего коррелировал с содержанием ХС ЛПНП. При этом были получены положительные корреляционные связи между содержанием ангиотензина II и ХС ЛПНП, серотонина с фосфолипидами и $sVCAM-1$, уровень которого был взаимосвязан с содержанием АТ к окЛПНП. Все выявленные корреляционные связи в 1 группе имели слабую ($R \leq 0,29$) или среднюю силу связи ($R \leq 0,69$).

Во 2 группе обнаруженные корреляционные связи имели большую силу, чем в 1 группе без ССЗ. Патологическое снижение концентрации NOx у данных пациентов было сопряжено с показателями липидного обмена (ТГ, ХС ЛПОНП, АТ к окЛПНП), при этом уровень АТ к окЛПНП был взаимосвязан с содержанием ангиотензина II, $sVCAM-1$ и гистамина. Концентрации ХС ЛПОНП и ТГ были положительно ассоциированы с уровнем $sVCAM-1$, связанным с содержанием гомоцистеина и серотонина, между которыми была выявлена положительная корреляция. Также в данной группе были обнаружены корреляции между уровнем эндотелина-1 и $VEGF$, который, в свою очередь, был связан с содержанием ХС ЛПВП в ассоциации с фактором Виллебранда. Полученные результаты взаимосвязей биохимических показателей ЭД различной направленности свидетельствуют о наличии патологических изменений в эндотелии сосудов у стажированных рабочих, в которые вовлечены разные звенья ЭД, при этом у лиц с ССЗ данные связи имеют большую силу.

У лиц 3 группы были установлены связи маркеров ре-

гуляции сосудистого тонуса с показателями липидного обмена и воспаления сосудов. Это проявлялось в наличии положительной ассоциации уровней эндотелина-1 и ангиотензина II, которые коррелировали с показателями липидного обмена — триглицеридами и ХС ЛПОНП, в свою очередь, связанными с уровнем маркера сосудистого воспаления $hsCRP$. Также была установлена положительная сопряженность уровня серотонина с содержанием гистамина и гомоцистеина. В 4 группе были установлены патологические взаимосвязи: сильные положительные — между содержанием оксида азота и ангиотензина II, гистамина и VWF , а отрицательная связь — между уровнями ХС ЛПВП и ангиотензина II. Как и в 3 группе без ССЗ у лиц ХРИотд. с ССЗ были выявлены положительные корреляции уровня $hsCRP$ с содержанием триглицеридов и ХС ЛПОНП. Таким образом, у лиц в отдаленном периоде ХРИ наблюдается наименьшее число корреляций, вовлеченных в процесс развития ЭД и их разобщенность при наличии ССЗ.

Заключение. Установлено наличие ассоциации между экспозиционной нагрузкой и концентрацией маркеров ЭД у рабочих, подвергшихся воздействию ртути без профессионального заболевания, что свидетельствует о вкладе производственных факторов в её формирование в период контакта с токсикантом, в то время как в постконтактном периоде данная связь отсутствует. Корреляционные связи между биохимическими показателями ЭД различной направленности указывают на наличие сложных ассоциаций, образующих замкнутую систему между её маркерами на этапе до формирования профессионального заболевания, в то время как в отдаленном периоде ХРИ наблюдается их разобщенность, особенно при наличии ССЗ.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Clarkson T.W., Magos, L., Myers, G.J. The toxicology of mercury-current exposures and clinical manifestations. *N. Engl. J. Med.* 2003; 349(18): 1731–37.
- Hylander L.D., Goodsite M.E. Environmental costs of mercury pollution. *Sci. Total Environ.* 2006; 368(1): 352–70.
- Наумова О.В., Кудяева И.В., Маснавиева Л.Б., Дьякович О.А. Маркеры сосудистого тонуса и воспаления у лиц, экспонированных ртутью. *Гигиена и санитария.* 2019; 98 (10): 1079–84.
- Naumova O.V., Kudaeva I.V., Masnavieva L.B., Dyakovich O.A. Markers of vascular tone and inflammation in persons exposed to mercury. *Gigiyena i sanitariya.* 2019; 98 (10): 1079–84 (in Russian).