

DOI: <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2020-60-12-904-910>

УДК 613.632+616.8-009.836:577.1+616.8

© Коллектив авторов, 2020

Катаманова Е.В., Корчуганова Е.Н., Сливницына Н.В., Кудяева И.В., Лахман О.Л.

Взаимосвязь нейрофизиологических, психологических и биохимических показателей у пациентов с профессиональной хронической ртутной интоксикацией, страдающих инсомнией

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

Введение. Несмотря на очевидную связь имеющихся неврологических расстройств и изменений со стороны психоэмоциональной сферы с нарушениями сна у пациентов с хронической ртутной интоксикацией (ХРИ), до сих пор эти взаимоотношения остаются наименее изученными в клинике нейроинтоксикаций.

Цель исследования — установить связь между нейрофизиологическими, психологическими и биохимическими показателями у пациентов с профессиональной хронической ртутной интоксикацией, страдающих инсомнией.

Материалы и методы. Обследованы 36 пациентов в отдалённом периоде ХРИ, средний возраст которых составил $50,7 \pm 5,5$ года, со средним стажем работы $14,7 \pm 1,05$ года. Проводилось психологическое обследование с определением уровней депрессии, тревожности и астенического состояния, компьютерная электроэнцефалография (ЭЭГ), когнитивные вызванные потенциалы (КВП), полисомнография, определение уровня нейромедиаторов.

Результаты. Исследование установило, что астенизация при воздействии ртути происходит вследствие снижения активности лимбико-гипоталамо-ретикулярного комплекса (наличие эквивалентных дипольных источников патологической активности в области дiencephalic образований (таламус, гипоталамус) в $56,2 \pm 5,6\%$ случаев. При исследовании выявлено снижение активности коры головного мозга, подтвержденное ослаблением когерентных связей α -диапазона в затылочных, центральных и лобных отведениях по данным когерентного анализа ЭЭГ и изменениями со стороны КВП. Выявленные изменения со стороны медиаторной системы при ХРИ свидетельствовали об угнетении серотонина и норадреналина при повышенном содержании уровня дофамина в крови. Установлена прямая корреляционная зависимость между уровнем общего времени сна и уровнем серотонина ($rs=0,45$), обратная зависимость между уровнем депрессии и уровнем гистамина ($rs=-0,56$).

Заключение. Проведенные исследования позволили установить механизмы инсомнических нарушений при ХРИ, основными из которых является ослабление тонуса коры головного мозга и изменения нейромедиаторного обмена, а также нарушения взаимодействия ретикулярной системы с лимбическими структурами. Данное исследование показало тесную прямую взаимосвязь нейрофизиологических, психологических и биохимических показателей при реализации инсомнии у пациентов с ХРИ.

Ключевые слова: инсомния; профессиональная хроническая ртутная интоксикация; нейрофизиологические; психологические показатели; нейромедиаторы

Для цитирования: Катаманова Е.В., Корчуганова Е.Н., Сливницына Н.В., Кудяева И.В., Лахман О.Л. Взаимосвязь нейрофизиологических, психологических и биохимических показателей у пациентов с профессиональной хронической ртутной интоксикацией, страдающих инсомнией. *Мед. труда и пром. экол.* 2020; 60(12): 904–910. <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2020-60-12-904-910>

Для корреспонденции: Катаманова Елена Владимировна, глав. врач клиники ФГБНУ «Восточно-Сибирский институт медико-экологических исследований», д-р мед. наук, доц. E-mail: katananova_e_v@mail.ru

Финансирование. Финансирование осуществлялось в рамках выполнения Государственного задания по фундаментальным и поисковым научным исследованиям.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Дата поступления: 25.11.2020 / Дата принятия к печати: 08.12.2020 / Дата публикации: 23.12.2020

Elena V. Katamanova, Elena N. Korchuganova, Natalia V. Slivnitsyna, Irina V. Kudaeva, Oleg L. Lakhman

The interrelation of neurophysiological, psychological, and biochemical indicators in patients with occupational chronic mercury intoxication suffering from insomnia

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

Introduction. Despite the apparent connection of the existing neurological disorders and changes in the psycho-emotional sphere with sleep disorders in patients with chronic mercury intoxication (CRI), these relationships remain the least studied in the clinic neurointoxications.

The study aimed to establish a connection between neurophysiological, biochemical, and psychopathological indicators in patients with occupational chronic mercury intoxication and insomnia.

Materials and methods. Thirty-six patients took part in the examination in the remote period of CRI. The average age of patients in this group was 50.7 ± 1.05 years, with an average work experience of 14.7 ± 1.05 . The authors carried out a psychological examination to determine the levels of depression, anxiety, asthenic state, computed electroencephalography (EEG), cognitive evoked potentials (CEP), polysomnography, the level of neurotransmitters.

Results. The study showed that asthenization, when exposed to mercury, occurs due to a decrease in the limbic-hypothalamo-reticular complex activity (the presence of equivalent dipole sources of pathological activity in the area of diencephalic formations (thalamus, hypothalamus) in $56.2 \pm 5.6\%$ of cases. The study showed a decrease in activity cerebral cortex, confirmed by weakening the coherent connections of the α -range in the occipital, central and frontal leads according to the data of coherent EEG analysis and changes on the part of the CEP. There was a direct correlation between the level of total sleep time and the serotonin level ($rs=0.45$), an inverse relationship between the level of depression and histamine level ($rs=-0.56$).

Conclusion. The studies carried out to make it possible to establish the mechanisms of insomnia disorders in chronic mercury intoxication, which cause a weakening of the tone of the cerebral cortex and changes in neurotransmitter metabolism, as well as disorders of the reticular system with limbic structures. The study showed a close direct relationship between neurophysiological,

psychological, and biochemical parameters in implementing insomnia in patients with chronic mercury intoxication.

Keywords: *insomnia; occupational chronic mercury intoxication; neurophysiological; psychological indicator; neurotransmitters*

For citation: Katamanova E.V., Korchuganova E.N., Slivnitsyna N.V., Kudaeva I.V., Lakhman O.L. The interrelation of neurophysiological, psychological, and biochemical indicators in patients with occupational chronic mercury intoxication suffering from insomnia. *Med. truda i prom. ekol.* 2020; 60(12): 904–910. <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2020-60-12-904-910>

For correspondence: Elena V. Katamanova, heads doctor of the clinic of the East-Siberian Institute of Medical and Ecological Research, Dr. Sci. (Med.), assistant professor. E-mail: katamanova_e_v@mail.ru

Information about authors: Katamanova E.V. <https://orcid.org/0000-0002-9072-2781>

Korchuganova E.N. <https://orcid.org/0000-0002-9247-4072>

Slivnitsyna N.V. <https://orcid.org/0000-0002-8984-2452>

Kudaeva I.V. <https://orcid.org/0000-0002-5608-0818>

Lakhman O.L. <https://orcid.org/0000-0002-0013-8013>

Funding. Funding was carried out within the framework of the State Assignment for fundamental and exploratory research.

Conflict of interests. The author declares no conflict of interests.

Received: 23.10.2020 / **Accepted:** 08.12.2020 / **Published:** 23.12.2020

Введение. Согласно МКБ-10, под инсомнией, гиперсомнией и нарушениями ритма сна совокупно подразумеваются «первично психогенные состояния с эмоционально обусловленным нарушением качества, длительности или ритма сна». Известно, что особое место среди факторов, вызывающих инсомнии, принадлежит депрессии и тревоге, которые могут быть основными симптомами (сезонная депрессия, генерализованная тревога, панические расстройства и т. д.) и вторичными, сопровождающими неврологические и соматические заболевания. С другой стороны, нарушения цикла «сон-бодрствование» входят во все критерии депрессии [1–3].

В ходе проведенной ранее работы по полисомнографическому обследованию пациентов с хронической ртутной интоксикацией (ХРИ) установлено, что данный характер расстройств применим к выявленным нарушениям сна у обследуемой группы. Клинические проявления хронических нарушений сна у них включают пресомнические, интрасомнические и постсомнические расстройства [4].

Известно, что существенное значение в патогенезе хронических нейроинтоксикаций имеет функциональное состояние системы гипоталамус-гипофиз. Ретикулярная формация и гипоталамус обладают наибольшей чувствительностью нервных элементов к отдельным группам токсических веществ и имеют прямое отношение к состоянию вегетативной нервной системы, терморегуляции, регуляции обменных процессов и цикла «сон-бодрствование», и т. д. [5].

По данным проведенных исследований биоэлектрической активности головного мозга и зрительных вызванных потенциалов у пациентов с 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 [6–9].

В свою очередь, известно, что данные структуры ЦНС являются ответственными за регуляцию цикла «бодрствование — сон» посредством функционирования четырех основных нейрогуморальных механизмов (поддержания бодрствования, фазы медленного сна и фазы быстрого сна, циркадианных и диурнальных ритмов), каждый из которых имеет свою анатомию, физиологию и биохимию [10–13]. Несмотря на очевидную связь имеющихся неврологических расстройств и изменений со стороны психоэмоциональной сферы с нарушениями сна у пациентов с

ХРИ, до сих пор эти взаимоотношения остаются наименее изученными в клинике нейроинтоксикаций. Большинство проведенных исследований носят характер клинических наблюдений, в которых наряду с типичными для нейроинтоксикаций неврологическими изменениями описываются различные расстройства в цикле «сон — бодрствование» [4].

Цель исследования — установить связь между нейрофизиологическими, психологическими и биохимическими показателями у пациентов с профессиональной хронической ртутной интоксикацией, страдающих инсомнией.

Материалы и методы. В исследование было включено 36 пациентов в отдаленном периоде хронической ртутной интоксикации (ХРИ), работавших на химическом предприятии Иркутской области. Средний возраст пациентов этой группы составил $50,7 \pm 5,5$ года, со средним стажем работы — $14,7 \pm 1,05$ года. Контрольную группу условно здоровых мужчин в количестве 30 человек составили лица репрезентативного возраста ($48,2 \pm 5,7$ года) и общего трудового стажа ($14,2 \pm 1,2$ года), не имеющие в профессиональном маршруте контакта с вредными веществами.

Уровень депрессии (УД), определяемый по шкале, основанной на опроснике В.Зунга, адаптированной Т.Н. Балашовой, включал 20 утверждений. Уровень личностной и реактивной тревожности (ЛТ и РТ) устанавливали по методике Спилберга–Ханина, включающей 40 утверждений. Уровень астенического состояния определяли по методике ШАС, разработанной Л.Д. Малковой и адаптированной Т.Г. Чертовой.

Для установления наличия и вида диссомнических нарушений проводилось обследование, включающее: сбор жалоб и анамнеза, а также тестовую оценку характера инсомнии, то есть пациенты заполняли анкету субъективных характеристик сна, которая включала оценку (в баллах): времени засыпания, продолжительности сна, частоты ночных пробуждений, количества сновидений, качества сна и утреннего пробуждения [14].

Регистрация ЭЭГ, когнитивных вызванных потенциалов (ВП), полисомнография осуществлялась на компьютерном многофункциональном комплексе для исследования ЭЭГ и ВП «Нейрон-Спектр-4», ООО «Нейрософт», Россия.

Показатели нейромедиаторного обмена: содержание серотонина (Ser) и катехоламинов (адреналина (AD), норадреналина (NA) и дофамина (DA)) и гистамина определяли в плазме крови, полученной с применением ЭДТА в качестве антикоагулянта, твердофазным конкурентным иммуноферментным методом на микропланшетах при помощи тест-наборов Serotonin ELISA, 3Cat ELISA и

Показатели эмоциональной сферы в обследованных группах, Me (Q1–Q3)
Indicators of the emotional sphere in the surveyed groups, Me (Q1–Q3)

Группы	Депрессия	Личностная тревожность	Реактивная тревожность	Уровень астенического состояния
С ХРИ (n=36)	67,4(59–70)*	58,7(55–62)*	54,7(49–60)*	84,1(78–92)*
Контрольная (n=30)	37,9(32–45)	37,0(31–46)	36,4(29–41)	23,5(19–28)

Примечание: * различия статистически значимы при $p < 0,05$ по сравнению с контрольной группой (U — критерий Манна–Уитни).

Note: * the differences are statistically significant at $p < 0.05$ compared with the control group (U — Mann–Whitney test).

Значения индексов ритмов ЭЭГ, Me (Q1–Q3)
EEG rhythm indices, Me (Q1–Q3)

Группы	α -ритм	β 1-ритм	Δ -ритм	Θ -ритм	β 2-ритм
С ХРИ (n=36)	26,3(20–32)*	20,4(15–28)	21,7(15–26)*	9,0(4–12)	1,9(1–2,3)
Контрольная (n=30)	48,3(42–63)	25,1(19–32)	14,5(9–18)	8,2(2–10)	1,2(0–1,6)

Примечание: * различия статистически значимы при $p < 0,05$ по сравнению с контрольной группой (U — критерий Манна–Уитни).

Note: * the differences are statistically significant at $p < 0.05$ compared with the control group (U — Mann–Whitney test).

Histamine ELISA соответственно (LDN, Germany) на иммуноферментном ридере BioTek (США) при длине волны 450 нм и референстной длине 630 нм. Содержание нейромедиаторов рассчитывали по калибровочной кривой, построенной методом Сплайна.

Статистическая обработка результатов исследования осуществлялась с использованием пакета прикладных программ «Statistica 6.0» в среде Windows (лицензия № AXXR004E642326FA, правообладатель лицензии — ФГБНУ ВСИМЭИ). Для показателей рассчитывалась медиана (Me) и интерквартильный размах (25-й и 75-й процентиля).

Обследование пациентов проходило в соответствии с этическим стандартом Хельсинской декларации всемирной ассоциации «Этические принципы 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. У пациентов с профессиональной ХРИ I стадия заболевания регистрировалась в $8,4 \pm 2,6\%$ случаев, II стадия — в $89,3 \pm 9,7\%$ и III стадия в $2,3\%$ случаев. Частота токсической энцефалопатии составила $91,6 \pm 9,9\%$, органического расстройства личности и когнитивных нарушений — $80,5 \pm 9,2\%$. Астеническое расстройство и вегетативная дисфункция были выявлены в $55,6 \pm 5,7\%$ случаев, гиперкинетический синдром у $22,2 \pm 4,3\%$, полиневропатия конечностей у $5,6 \pm 2,7\%$, вестибуло-координаторные нарушения у $33,4 \pm 4,7\%$, пирамидный синдром у $5,6 \pm 2,2\%$ пациентов. Пациенты с энцефалопатией токсического генеза чаще предъявляли жалобы на головные боли, головокружения несистемного характера, шум в ушах или голове, снижение памяти на текущие события, а также большое количество жалоб, связанных с психоэмоциональной сферой. В 100% случаев регистрировались жалобы на нарушения сна.

Согласно анкетным данным субъективных характеристик сна, снижение суммарной оценки наблюдалось в 100% случаев. Пациенты предъявляли жалобы на: нарушения засыпания в 90% случаев, трудности поддержания

сна в 93%, раннее окончательное пробуждение — в 53%, утренние головные боли и тяжесть в голове — в 60%, снижение работоспособности — в 27% случаев.

У пациентов контрольной группы в 36% случаев регистрировалась вертеброгенная патология, заболевания органов зрения (миопия, гиперметропия) у 40%, заболевания желудочно-кишечного тракта (хронический гастрит) у 36% обследованных. Согласно анкетным данным субъективных характеристик сна, снижение суммарной оценки наблюдалось в 6,6% случаев. Жалобы на затрудненное засыпание предъявляло 13,3% пациентов.

Поскольку лидирующим клиническим проявлением ХРИ являлось органическое расстройство личности и в клинике преобладали психоэмоциональные нарушения депрессивного характера и типичные жалобы, которые тесно связаны с нарушениями сна [15–17], были проведены психологические тесты на выявление депрессии, тревожности и астенического состояния. Результаты группового тестирования выявили наличие депрессии, личностной и реактивной тревожности в группе, а также высокий уровень астенического состояния, в контрольной группе средние показатели эмоциональной сферы находились в нормативных пределах (табл. 1).

Картина ЭЭГ пациентов с ХРИ характеризовалась общемозговыми изменениями, представленными общей дезорганизацией альфа-ритма, превалированием медленно-волновой активности (Δ — ритма) (табл. 2), усилением инверсии частотно-пространственной структуры альфа-ритма и снижением нормированной регулярности альфа-ритма. На фоне общемозговых изменений часто регистрируется пароксизмальная разрядная активность, представленная наличием патологических комплексов «острая-медленная волна», «спайк-волна» с склонностью к билатерально-синхронному распространению вспыхивающей активности длительностью до 3 минут. В контрольной группе эпилептиформной активности по ЭЭГ выявлено не было.

Для детализации изменений структур церебральной функциональной патологической системы проводился когерентный анализ ЭЭГ и определение трехмерной локализации эквивалентных дипольных источников патологических составляющих биоэлектрической активности. В

Таблица 3 / Table 3

Средние показатели латентности (мс) и амплитуды (мкВ) P300 у пациентов обследованных групп, Me (Q1–Q3)
Average indicators of latency (ms) and amplitude (μ V) P300 in patients of the examined groups, Me (Q1–Q3)

Группы	Латентность (мс)		Амплитуда (мкВ)		P300 _л /P300 _а
	Слева	Справа	Слева	Справа	
С ХРИ ($n=36$)	432,3(390–459)*	431,7(400–460)*	2,5(2–3,2)*	2,5(2–3)*	151,8(130–170)*
Контрольная ($n=30$)	305,4(270–315)	302,1(270–316)	5,2(4,5–6)	6,3(5–7)	59,7(58–70)

Примечание: * различия статистически значимы при $p<0,05$ по сравнению с контрольной группой (U — критерий Манна–Уитни).

Note: * the differences are statistically significant at $p<0.05$ compared with the control group (U — Mann–Whitney test).

Таблица 4 / Table 4

Средние показатели нейромедиаторов у обследованных, Me (Q1–Q3)
Average indices of neurotransmitters in the surveyed group, Me (Q1–Q3)

Группы	Гистамин, нг/мл	Норадреналин, пг/мл	Дофамин, пг/мл	Серотонин, нг/мл
Группа с ХРИ ($n=36$)	0,97(0,5–1,2)	77,13(75–82)*	49,1(45–69)	90,1(82–110)*
Нормативные значения	0,8(0,5–1,4)	95–450	45,5(40,5–65,0)	125,0(90–220,0)

Примечание: * различия статистически значимы при $p<0,05$ по сравнению с контрольной группой (U — критерий Манна–Уитни).

Note: * the differences are statistically significant at $p<0.05$ compared with the control group (U — Mann–Whitney test).

результате когерентного анализа ЭЭГ были выявлены изменения со стороны меж- и внутриполушарных связей в группе с ХРИ.

В группе пациентов с хронической ртутной интоксикацией наблюдалось ослабление когерентных связей α -диапазона в затылочных, центральных и лобных отведениях, что говорит о снижении тонуса коры головного мозга (рис. 1). Снижение когерентности в затылочных, центральных и лобных областях выявляется при поражении диэнцефальных структур, более резкое падение когерентности в передних отделах сопряжено с поражением гипоталамуса [18].

Локализация эквивалентных дипольных источников патологической активности в группе с профессиональной хронической ртутной интоксикацией располагалась в области диэнцефальных образований — (таламус, гипоталамус) — $56,2\pm 5,6\%$, мозолистого тела — $37,5\pm 4,2\%$, гиппокамп — $31,2\pm 3,9\%$, мозжечка — $25\pm 4,1\%$, ствола мозга (средний мозг, мост) — $25\pm 4,1\%$, правых височных отделов — $18,7\pm 3,1\%$, подкорковых структур (поясная извилина, прозрачная перегородка) — $12,5\pm 2,7\%$ (рис. 2).

В контрольной группе локализация эквивалентных дипольных источников патологической активности была приурочена к правым височным отделам — $18,7\pm 3,1\%$, диэнцефальным отделам мозга (таламус, гипоталамус) — $6,2\pm 2,1\%$, стволовым структурам (продолговатый мозг) — $6,2\pm 2,1\%$.

Анализ результатов КВП в исследуемых группах показал увеличение соотношения латентного периода с амплитудой и уменьшение амплитуды P300 у пациентов с профессиональной ХРИ (табл. 3). Снижение амплитуды P300 и соотношения латентного периода с амплитудой указывает на снижение объема оперативной памяти и процессов направленного внимания, особенно если оно сопровождается удлинением латентности [19].

Результаты полисомнографического обследования пациентов с ХРИ выявили изменения как

качественных, так и количественных показателей структуры ночного сна: увеличение времени засыпания (35 (30,5–47) мин. при норме менее 30 мин.); уменьшение продолжительности сна (общее время сна, 339,5 (305–374) мин при норме 360–540 мин.); увеличение общего времени бодрствования внутри сна (18,7 (11,3–23,5)% от времени периода сна (ВПС) при норме 5–10%) и количества активаций (микробоуджений) (2,9 (1,9–3,6)% от общего времени сна (ОВС) при норме менее 2%); снижение индекса эффективности сна (70,95 (60,7–78,2)% при норме 85–100%) и увеличение интегративного индекса качества сна — ИКС (17,8 (13,4–27,5) при норме 1–9), уменьшение количества циклов сна (3 (2–4), при норме 4–6). Поскольку нарушения сна в контрольной группе регистрировались с небольшой частотой, полисомнографическое обследование данным пациентам не проводилось.

Для более детального изучения механизмов нарушения сна у пациентов с ХРИ изучалось содержание медиаторов

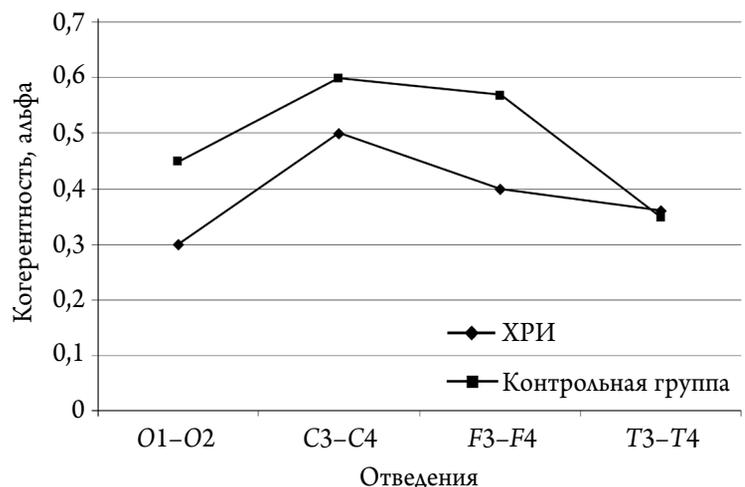


Рис. 1. Изменение межполушарных отношений в исследуемых группах (O1–O2 — затылочные, C3–C4 — центральные, F3–F4 — лобные и E3–E4 — височные отведения).

Fig. 1. Changes in interhemispheric relationships in the studied groups (O1–O2 — occipital, C3–C4 — central, F3–F4 — frontal and E3–E4 — temporal leads).

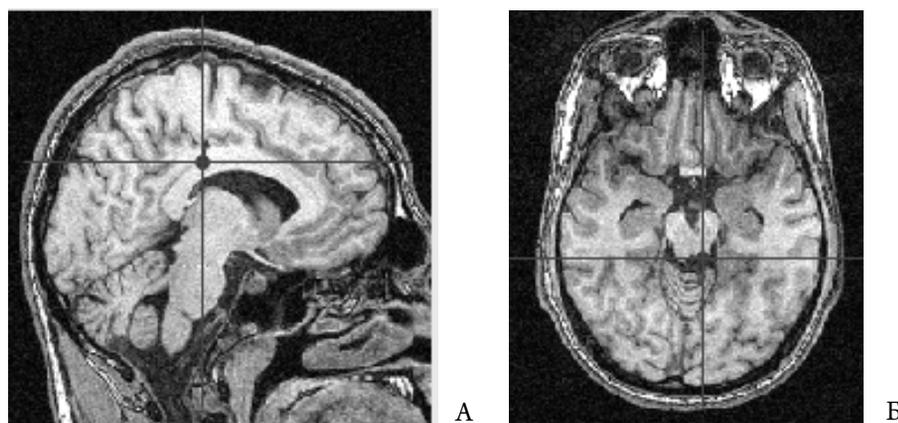


Рис. 2. Локализация эквивалентных дипольных источников патологической активности в области А — диэнцефальных образований и Б — мозолистого тела.

Fig. 2. Localization of equivalent dipole sources of pathological activity in the area A — diencephalic formations and B — the corpus callosum.

Считают, что дофамин является медиатором интернейронов симпатических ганглиев. Норадреналин осуществляет медиаторную функцию в периферических нервных окончаниях и центральной нервной системе. Группы норадренергических нейронов имеются в среднем мозге, мосту мозга, продолговатом и промежуточном мозге. Нервные клетки, содержащие серотонин (серотонинергические нейроны), найдены в коре головного мозга, гиппокампе, гипоталамусе, стволе мозга, спинном мозге. В нервной системе серотонин накапливается в цитоплазме нервных окончаний, выделяясь из синаптических пузырьков под влиянием нервных импульсов и взаимодействуя со специфическими рецепторами (серотонинергические рецепторы) [11, 20].

Некоторое количество гистамина содержится в ЦНС, где, как предполагают, он играет роль нейромедиатора (или нейромодулятора). Не исключено, что седативное действие некоторых липофильных антагонистов гистамина (проникающих через гематоэнцефалический барьер противогистаминных препаратов) связано с их блокирующим влиянием на центральные гистаминовые рецепторы [21].

В отношении показателей нейромедиаторного обмена следует отметить статистически значимое ($p=0,05$) снижение серотонина и норадреналина в крови в группе пациентов с ХРИ по сравнению с нормативными значениями (табл. 4).

Для изучения взаимосвязи между показателями биоэлектрической активности мозга, вызванных потенциалов, психологических данных, а также нейромедиаторов был проведен корреляционный анализ.

В группе пациентов с профессиональной хронической ртутной интоксикацией были установлены обратная зависимость между уровнем депрессии и уровнем гистамина ($r_s=-0,56$), показателем астенического состояния и амплитудой КВП ($r_s=-0,48$). Прямая корреляционная зависимость выявлена между уровнем депрессии и латентностью КВП ($r_s=0,4$), общим временем сна и уровнем серотонина ($r_s=0,45$).

Обсуждение. Ключевыми для формирования астении и неврозоподобных расстройств являются изменения, в первую очередь, в сфере эмоций. Механизмы эмоциональных нарушений и сна на церебральном уровне, как известно, связаны, прежде всего, с деятельностью лимбико-ретикулярного комплекса и коры головного мозга, регулирующего адаптивное поведение в ответ на любые виды стресса [15–17]. Проведенное исследование показало, что астенизация при воздействии ртути происходит вследствие снижения активности лимбико-гипоталамо-ретикулярного комплекса (наличие эквивалентных дипольных источников патологической активности в области диэнцефальных

образований (таламус, гипоталамус) в $56,2\pm 5,6\%$ случаев. Лимбико-гипоталамо-ретикулярный комплекс, в свою очередь, имеет тесную связь с корковыми структурами. Данное исследование установило снижение активности коры головного мозга, подтвержденное ослаблением когерентных связей α -диапазона в затылочных, центральных и лобных отведениях по данным когерентного анализа ЭЭГ и изменениями со стороны КВП. Лимбико-гипоталамо-ретикулярный комплекс обеспечивает поддержание уровня внимания, восприятия, бодрствования и сна, общей и мышечной активности, вегетативной регуляции. Все эти процессы в норме происходят при нормальном функционировании нейромедиаторного обмена [22]. Выявленные изменения со стороны медиаторной системы при ХРИ свидетельствовали об угнетении серотонина и норадреналина при повышенном содержании уровня дофамина в крови. Снижение серотонина в крови подтверждает наличие эмоциональных, депрессивных проявлений при ХРИ (повышение уровня депрессии, реактивной и личностной тревожности, астенического состояния по сравнению с контрольной группой, $p<0,05$). Норадреналин считается основным проводником для симпатических импульсов, его снижение в крови говорит о дегенеративных изменениях в нервной системе [20]. В свою очередь изменения в нейромедиаторном обмене являются причиной диссомнических нарушений при ХРИ (прямая корреляционная зависимость между уровнем общего времени сна и уровнем серотонина ($r_s=0,45$), обратная зависимость между уровнем депрессии и уровнем гистамина ($r_s=-0,56$)).

Заключение. Проведенные исследования позволили установить механизмы инсомнических нарушений при ХРИ, основными из которых является ослабление тонуса коры головного мозга и изменения нейромедиаторного обмена, а также нарушения взаимодействия ретикулярной системы с лимбическими структурами. Данное исследование показало тесную прямую взаимосвязь нейрофизиологических, психологических и биохимических показателей при реализации инсомнии у пациентов с ХРИ.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Schutte-Rodin S, Broch L, Buysse D, Dorsey C., Sateia M. Clinical guideline for the evaluation and management of chronic insomnia in adults. *J Clin Sleep Med*. 2008; 15; 4(5): 487–504.
- Кузюкова А.А., Рачин А.П. Диагностика и терапия бессонницы — современное состояние проблемы (в помощь практикующему врачу) *Русский медицинский журнал. Медицинское обозрение*. 2019; 3 (7): 11–6.
- Pradeep C. Bollu, Harleen Kaur. *Sleep Medicine: Insomnia and Sleep*. 2019; 116(1): 68–75. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30862990/>
- Корчуганова Е.Н., Катаманова Е.В., Сливницына Н.В., Казакова П.В. Оценка комплексного подхода к лечению нарушений сна у пациентов с профессиональной хронической ртутной интоксикацией. *Медицина труда и промышленная экология*. 2019; 59(5): 291–6.
- Riemann D., Nissen C., Palagini L., Otte A., Perlis M.L., Spiegelhalder K. The neurobiology, investigation, and treatment of chronic insomnia. *Lancet Neurol*. 2015; 14(5): 547–58. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(15\)00021-6](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(15)00021-6) Epub 2015 Apr 12.
- 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: 19–23.
- Kuang X.Y., Feng Y.M., Zhang X.T., Zhang S.R., Yao F, Lu Y.W., Luo Y.Q., Ni W.M. Application of the national diagnostic criteria of occupational mercury poisoning. 2011 May; 29(5): 376–7.
- Ye B.J., Kim B.G., Jeon M.J., Kim S.Y., Kim H.C., Jang T.W., Chae H.J., Choi W.J., Ha M.N., Hong Y.S. Evaluation of mercury exposure level, clinical diagnosis and treatment for mercury intoxication. *Ann Occup Environ Med*. 2016; Jan 22; 28: 5. <https://doi.org/10.1186/s40557-015-0086-8> eCollection 2016.
- Malek A., Aouad K., El Khoury R., Halabi-Tawil M., Choucair J. Chronic Mercury Intoxication Masquerading as Systemic Disease: A Case Report and Review of the Literature. *Eur J Case Rep Intern Med*. 2017; 24; 4(6): 632. https://doi.org/10.12890/2017_000623 eCollection 2017.
- W Vaughn McCall. Diagnosis and management of insomnia in older people. *J Am Geriatr Soc*. 2005; 53(7): 272–7. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2005.53393.x>
- Ioana Cristina Amihăesei, O.C. Mungiu. Main neuroendocrine features and therapy in primary sleep troublesю. *Rev Med Chir Soc Med Nat*. 2012; 116(3): 862–6. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23272543/>
- Тихомирова О.В., Бутырина Е.В., Зыбина Н.Н., Фролова М.Ю. Клинико-лабораторная и полисомнографическая диагностика психофизиологической инсомнии. *Клинико-лабораторный консилиум*. 2013; 4 (47): 41–8.
- Li J, Ran X, Cui C, Xiang C, Zhang A, Shen F. Instant sedative effect of acupuncture at GV20 on the frequency of electroencephalogram α and β waves in a model of sleep deprivation. *Exp Ther Med*. 2018; 15(6): 5353–8. <https://doi.org/10.3892/etm.2018.6123> (Epub 2018 May 2).
- Riemann D., Baglioni C., Bassetti C., Bjorvatn B, Dolenc Groselj L., Ellis J.G., et al. European guideline for the diagnosis and treatment of insomnia. *J Sleep Res*. 2017; 26(6): 675–700. <https://doi.org/10.1111/jsr.12594>
- Li L., Wu C., Gan Y, Qu X., Lu Z. Insomnia and the risk of depression: a meta-analysis of prospective cohort studies. *BMC Psychiatry*. 2016; 5; 16(1): 375. <https://doi.org/10.1186/s12888-016-1075-3>
- Fang H, Tu S, Sheng J, Shao A. Depression in sleep disturbance: A review on a bidirectional relationship, mechanisms and treatment. *J Cell Mol Med*. 2019; 23(4): 2324–32. <https://doi.org/10.1111/jcmm.14170> (Epub 2019 Feb 7).
- Пудиков И.В. Нарушения сна в структуре депрессий: клинические, полисомнографические и хронобиологические аспекты. *Эффективная фармакотерапия*. 2016; 19: 28–35.
- Функциональная межполушарная асимметрия. *Хрестоматия*. Под ред. акад. РАМН Н.Н. Боголепова и д.б.н. В.Ф. Фокина. М.: Изд-во «Научный мир»; 2004.
- Гнездицкий В.В. *Обратная задача ЭЭГ и клиническая электроэнцефалография*. М.: МЕДпресс-информ; 2004.
- Дьякович О.А. Возможные механизмы влияния ртути на обмен катехоламинов. *Бюллетень Восточно-Сибирского научно-го центра Сибирского отделения Российской академии медицинских наук*. 2010; 4 (74): 91–4.
- Ковальзон В.М., Стрыгин К.Н. Нейрохимические механизмы регуляции сна и бодрствования: роль блокаторов гистаминовых рецепторов в лечении инсомнии. *Эффективная фармакотерапия*. 2013; 12: 8–14.
- Bensefa-Colas L., Andujar P., Descatha A. Mercury poisoning. *Rev Med Interne*. 2011; 32(7): 416–24. <https://doi.org/10.1016/j.revmed.2009.08.024> Epub 2010 Jun 25.

REFERENCES

- Schutte-Rodin S, Broch L, Buysse D, Dorsey C., Sateia M. Clinical guideline for the evaluation and management of chronic insomnia in adults. *J Clin Sleep Med*. 2008; 15; 4(5): 487–504.
- Kuzyukova A.A., Rachin A.P. Diagnostics and therapy of insomnia — the current state of the problem (to help the practicing physician) *Russian Medical Journal. Medical Review*. 2019; 3 (7): 11–6 (in Russian).
- Pradeep C. Bollu, Harleen Kaur. *Sleep Medicine: Insomnia and Sleep*. 2019; 116(1): 68–75. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30862990/>
- Korchuganova E.N., Katamanova E.V., Slivnitsyna N.V., Kazakova P.V. Evaluation of an integrated approach to the treatment of sleep disorders in patients with occupational chronic mercury intoxication. *Med truda i prom ecol*. 2019; 59(5): 291–6 (in Russian).
- Riemann D., Nissen C., Palagini L., Otte A., Perlis M.L., Spiegelhalder K. The neurobiology, investigation, and treatment of chronic insomnia. *Lancet Neurol*. 2015; 14(5): 547–58. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(15\)00021-6](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(15)00021-6) (Epub 2015 Apr 12).
- Katamanova E.V., Shevchenko O.I., Lakhman O.L. Some results of the study of neuropsychological characteristics of persons exposed to chronic exposure to mercury in a chemical industry. *Med truda i prom ecol*. 2010; 1: 19–23 (in Russian).
- Kuang X.Y., Feng Y.M., Zhang X.T., Zhang S.R., Yao F, Lu Y.W., Luo Y.Q., Ni W.M. Application of the national diagnostic criteria of occupational mercury poisoning. 2011 May; 29(5): 376–7.
- Ye B.J., Kim B.G., Jeon M.J., Kim S.Y., Kim H.C., Jang T.W., Chae H.J., Choi W.J., Ha M.N., Hong Y.S. Evaluation of mercury exposure level, clinical diagnosis and treatment for mercury intoxication. *Ann Occup Environ Med*. 2016; Jan 22; 28: 5. <https://doi.org/10.1186/s40557-015-0086-8> eCollection 2016.
- Malek A., Aouad K., El Khoury R., Halabi-Tawil M., Choucair J. Chronic Mercury Intoxication Masquerading as Systemic Disease: A Case Report and Review of the Literature. *Eur J Case Rep Intern Med*. 2017; 24; 4(6): 632. https://doi.org/10.12890/2017_000623 (eCollection 2017).
- W Vaughn McCall. Diagnosis and management of insomnia in older people. *J Am Geriatr Soc*. 2005; 53(7): 272–7. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2005.53393.x>
- Ioana Cristina Amihăesei, O.C. Mungiu. Main neuroendocrine features and therapy in primary sleep troublesю. *Rev Med Chir*

- Soc Med.* 2012; 116(3): 862–866. Nat Iasi. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23272543/>
12. Tikhomirova O.V., Butyrina E.V., Zybina N.N., Frolova M.Yu. Clinical laboratory and polysomnographic diagnostics of psychophysiological insomnia. *Kliniko laboratorni konsilium.* 2013; 4 (47): 41–8 (in Russian).
 13. Li J., Ran X., Cui C., Xiang C., Zhang A., Shen F. Instant sedative effect of acupuncture at GV20 on the frequency of electroencephalogram α and β waves in a model of sleep deprivation. *Exp Ther Med.* 2018; 15(6): 5353–8. <https://doi.org/10.3892/etm.2018.6123> (Epub 2018 May 2).
 14. Riemann D., Baglioni C., Bassetti C., Bjorvatn B., Dolenc Groselj L., Ellis J.G., et al. European guideline for the diagnosis and treatment of insomnia. *J. Sleep Res.* 2017; 26(6): 675–700. <https://doi.org/10.1111/jsr.12594>
 15. Li L., Wu C., Gan Y., Qu X., Lu Z. Insomnia and the risk of depression: a meta-analysis of prospective cohort studies. *BMC Psychiatry.* 2016; 5; 16(1): 375. <https://doi.org/10.1186/s12888-016-1075-3>
 16. Fang H., Tu S., Sheng J., Shao A. Depression in sleep disturbance: A review on a bidirectional relationship, mechanisms and treatment. *J Cell Mol Med.* 2019; 23(4): 2324–2332. <https://doi.org/10.1111/jcmm.14170> (Epub 2019 Feb 7).
 17. Pudikov I.V. Sleep disorders in the structure of depression: clinical, polysomnographic and chronobiological aspects. *Effective pharmacotherapy.* 2016; 19: 28–35 (in Russian).
 18. *Functional interhemispheric asymmetry. Reader.* Ed. acad. RAMS N.N. Bogolepov and Doctor of Biological Sciences V.F. Fokina — Moscow: Scientific World Publishing House; 2004 (in Russian).
 19. Gnezditskiy V.V. *EEG inverse problem and clinical electroencephalography.* M.: MEDpress-inform; 2004 (in Russian).
 20. Dyakovich O.A. Possible mechanisms of the effect of mercury on the exchange of catecholamines. *Bulletin of the East Siberian Scientific Center of the Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences.* 2010; 4 (74): 91–4 (in Russian).
 21. Kovalzon V.M., Strygin K.N. Neurochemical mechanisms of sleep and wakefulness regulation: the role of histamine receptor blockers in the treatment of insomnia. *Effective pharmacotherapy.* 2013; 12: 8–14 (in Russian).
 22. Bensefa-Colas L., Andujar P., Descatha A. Mercury poisoning. *Rev Med Interne.* 2011; 32(7): 416–24. <https://doi.org/10.1016/j.revmed.2009.08.024> (Epub 2010 Jun 25).