

DOI: <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2020-60-12-918-924>

УДК 613.632:616.833

© Коллектив авторов, 2020

Русанова Д.В., Лахман О.Л., Бодиенкова Г.М., Кудаева И.В., Купцова Н.Г.

Отдельные механизмы, лежащие в основе поражения периферических нервов при воздействии металлической ртути

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

Введение. Отмечается недостаточная изученность патофизиологических механизмов, формирующих нарушения периферических нервов при поражениях ртутью профессионального генеза.**Цель исследования** — раскрыть механизмы, лежащие в основе поражения периферических нервов в отдаленном пост-контактном периоде хронической ртутной интоксикации (ХРИ).**Материалы и методы.** Был обследован 51 человек в отдаленном периоде ХРИ, результаты сравнивались с контрольной группой — 26 здоровых мужчин, не имевших контакта с токсическими веществами. Проводилась стимуляционная электронейромиография (ЭНМГ). Изучались системы организма, которые могли внести вклад в формирование нарушений в периферических нервах. С помощью реовазографии выявлялись изменения периферической гемодинамики. Изучалось содержание аутоантител, нейрон-специфической эноллазы, серотонина, гистамина, катехоламинов (адреналина, дофамина), метанефрина, нейротрофина-3. Определялось содержание церулоплазмينا, вторичных продуктов процессов перекисного окисления липидов, восстановленного глутатиона, устанавливались активность супероксиддисмутазы, содержание уровня оксида азота.**Результаты.** Исследование установило патогенетические структурные звенья нарушений состояния периферических нервов. Роль аутоиммунного процесса заключалась в возрастании содержания антител (АТ) к MAG-белку и повышении уровня АТ к ДНК. С функциональным состоянием моторных аксонов могли быть связаны нарушения эластико-тонических свойств периферических сосудов. Повышенное содержание нейромедиаторов сопряжено с состоянием периферического кровообращения, наиболее выраженные изменения были на ногах, что могло способствовать возникновению и поддержанию вазоконстрикции. Возможна роль оксидативного стресса в формировании демиелинизирующих нарушений в периферических нервах у пациентов в отдаленном периоде ХРИ.**Выводы.** Показана важная роль нейроиммунологических процессов в развитии демиелинизации периферических нервов, заключающаяся в возрастании содержания АТ к MAG-белку, экспрессирующемуся на шванновских клетках периферических нервов, и повышении уровня АТ к ДНК, участвовавших в формировании демиелинизирующих изменений при воздействии металлической ртути. Выявленные патологические изменения в состоянии периферического кровообращения, характеризующиеся нарушением эластико-тонических свойств сосудов, приводят к демиелинизации моторных аксонов у пациентов в отдаленном периоде ХРИ. Установлено, что повышенное содержание нейромедиаторов у обследованных имеет большое значение в состоянии периферического кровообращения. Выраженные изменения кровообращения установлены на нижних конечностях, что может быть связано с преобладанием в артериальном русле α -адренорецепторов и может способствовать возникновению и поддержанию вазоконстрикции на ногах. Доказана взаимосвязь изменений показателей оксидативного стресса, заключающихся в снижении значения супероксиддисмутазы и восстановленного глутатиона, и формирования демиелинизирующих нарушений периферических нервов у пациентов в отдаленном периоде ХРИ.**Ключевые слова:** хроническая ртутная интоксикация; периферические нервы; антитела; периферическая гемодинамика; нейромедиаторы; оксидативный стресс**Для цитирования:** Русанова Д.В., Лахман О.Л., Бодиенкова Г.М., Кудаева И.В., Купцова Н.Г. Отдельные механизмы, лежащие в основе поражения периферических нервов при воздействии металлической ртути. *Мед. труда и пром. экол.* 2020; 60(12): 918–924. <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2020-60-12-918-924>**Для корреспонденции:** Русанова Дина Владимировна, ст. науч. сотр. лаб. профессиональной и экологически обусловленной патологии ФГБНУ «Восточно-Сибирский институт медико-экологических исследований», канд. биол. наук. E-mail: dina.rusanova@yandex.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: 23.10.2020 / Дата принятия к печати: 08.12.2020 / Дата публикации: 23.12.2020

Dina V. Rusanova, Oleg L. Lakhman, Galina M. Bodienkova, Irina V. Kudaeva, Natalya G. Kuptsova

Individual mechanisms underlying peripheral nerve damage when exposed to metallic mercury

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

Introduction. There is a lack of knowledge of the pathophysiological mechanisms that form peripheral nerve disorders in mercury lesions of professional origin.**The study aims** to reveal the mechanisms underlying peripheral nerve damage in the long-term post-contact period of chronic mercury intoxication (CMI).**Materials and methods.** Fifty-one people had the diagnosis of a long-term period of CMI. The post-contact period was 8.5 ± 2.6 years. The authors compared the results with a control group of 26 healthy men who had no contact with toxic substances. Stimulating electroneuromyography was performed. We studied the body systems that could contribute to the formation of disorders in the peripheral nerves. Changes in peripheral hemodynamics were studied using reovasography. The content of autoantibodies, neuron-specific enolase, serotonin, histamine, catecholamines (epinephrine, dopamine), metanephrine, and neurotrophin-3 was reviewed. The content of ceruloplasmin, secondary products of lipid peroxidation processes, reduced glutathione, the activity of superoxide dismutase and the content of nitric oxide levels were determined.

Results. The study established pathogenetic structural links of peripheral nerve disorders. The autoimmune process's role was to increase the range of antibodies to the MAG protein and increase the level of antibodies to DNA. Violations of elastic-elastic properties of peripheral vessels could be associated with the functional state of motor axons. The increased content of neurotransmitters is related to the state of peripheral blood circulation; the most pronounced changes were on the legs, which could contribute to the occurrence and maintenance of vasoconstriction. The role of oxidative stress in the formation of demyelinating disorders in patients' peripheral nerves in the long-term period of CRI is possible.

Conclusion. Neuroimmunological processes has an essential role in the development of peripheral nerve demyelination was shown, which consists in an increase in the content of antibodies to the MAG protein expressed on Schwann cells of peripheral nerves and in an increase in the level of antibodies to DNA involved in the formation of demyelinating changes when exposed to metallic mercury. The revealed pathological changes in the state of the peripheral blood circulation, characterized by a violation of the vessels' elastic-elastic properties, leading to demyelination of motor axons in patients in the long-term period of CMI. The increased content of neurotransmitters in the examined is of great importance in the state of peripheral circulation. Pronounced changes in blood circulation are established on the lower extremities, which may be associated with the predominance of α -adrenergic receptors in the arterial bed and may contribute to the occurrence and maintenance of vasoconstriction in the legs. The relationship between changes in indicators of oxidative stress, consisting of a decrease in the value of superoxide dismutase and reduced glutathione, and the formation of demyelinating disorders of peripheral nerves in patients in the long-term period of CMI has been proved.

Keywords: chronic mercury intoxication; peripheral nerves; antibodies; peripheral hemodynamics; neurotransmitters; oxidative stress
For citation: Rusanova D.V., Lakhman O.L., Bodienkova G.M., Kudaeva I.V., Kuptsova N.G. Individual mechanisms underlying peripheral nerve damage when exposed to metallic mercury. *Med. truda i prom. ekol.* 2020; 60(12): 918–924. <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2020-60-12-918-924>

For correspondence: Dina V. Rusanova, Senior Researcher, Laboratory of Occupational and Environmentally Caused Pathology, East-Siberian Institute of Medical and Ecological Research, Cand of Sci. (Med.). E-mail: dina.rusanova@yandex.ru

Information about authors: Rusanova D.V. <https://orcid.org/0000-0003-1355-3723>
 Lakhman O.L. <https://orcid.org/0000-0002-0013-8013>
 Bodienkova G.M. <https://orcid.org/0000-0003-0428-3063>
 Kudaeva I.V. <https://orcid.org/0000-0002-5608-0818>
 Kuptsova N.G. <https://orcid.org/0000-0003-1687-0417>

Funding. The study has no funding.

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

Received: 23.10.2020 / Accepted: 08.12.2020 / Published: 23.12.2020

Введение. Доля хронических интоксикаций на производстве в структуре профессиональной заболеваемости занимает небольшое место — 1,4–1,6% в 2018 г. [1]. Тем не менее, актуальным остается изучение действия ртути, являющейся одним из глобальных загрязнителей, с кумулятивными и нейротоксичными свойствами [2]. При попадании в организм соединения ртути вызывают нарушения со стороны нервной системы — выявляется дегенерация нервных клеток ЦНС: коры мозга, ретикулярной формации, а также периферических нервов [3]. В то же время, отмечается недостаточная изученность патофизиологических механизмов, лежащих в основе формирования нарушений периферического отдела нервной системы при поражениях ртутью профессионального генеза. Известно, что при развитии интоксикации формируются нарушения в различных звеньях микроциркуляторного русла, поддерживающие необходимый уровень метаболизма в органах и тканях, что лежит в основе взаимоотношений периферических сосудов с периферическими нервами [4]. Сохраняется интерес к роли нейроспецифических белков (НСБ), как сывороточных маркеров патологических процессов нервной системы. Исследования актуальны, так как клиническое и инструментальное обследование не всегда достоверно верифицируют дегенеративные изменения в нервных клетках, что может существенно затруднять адекватную оценку состояния пациента [5]. Имеются данные о роли нейромедиаторов в развитии патологических состояний, в том числе при действии токсикантов. Необходимо изучение влияния биогенных моноаминов на функциональное состояние нервной системы, в частности, при профессиональной ртутной интоксикации [6]. Большую роль в жизнедеятельности клеток и развитии патологических изменений играет перекисное окисление липидов (ПОЛ). Активация процессов окисления липидов, накопления продуктов перекисаации связана с токсическим

действием химических соединений. Есть данные об изменении процессов ПОЛ в эксперименте при интоксикации полихлорированными бифенилами [7].

Цель исследования — раскрыть механизмы, лежащие в основе поражения периферических нервов в отдаленном постконтактном периоде хронической ртутной интоксикации.

Материалы и методы. Обследован 51 человек в отдаленном периоде хронической ртутной интоксикации (ХРИ), средний возраст — $54,07 \pm 1,12$ года, средний стаж контакта с ртутью — $15,62 \pm 0,81$ года; контрольная группа (КГ) — 26 здоровых мужчин, не имевших контакта с токсическими веществами, средний возраст — $51,64 \pm 6,8$ года. Выраженность ХРИ соответствовала I–II стадии у 19 пациентов, II стадии — у 25 и выраженная форма (II–III стадии) была у 7 обследованных.

Была проведена стимуляционная электронейромиография (ЭНМГ) [8]. Изучались следующие показатели: мышечный ответ на стимуляцию (М-ответ), скорость проведения импульса по нервному стволу (СПИ), скорость проведения импульса в дистальном отделе нервного ствола (СПИД), скорость проведения импульса на отрезке «локоть – нижняя треть плеча» (СПИЛ), скорость проведения импульса в проксимальном отделе нервного ствола (СПИП), — проксимально-дистальный коэффициент (П/Д-коэффициент), резидуальная латентности (РА).

Изменения периферической гемодинамики изучались методом реовазографии (РВГ), применялся реограф-полианализатор «РЕАН-ПОЛИ», РГПА-6/12 (г. Таганрог, Россия) [9]. Изучены следующие показатели: реографический индекс (РИ), время распространения пульсовой волны (ВРПВ), показатель эластичности сосудов (ПЭС), диастолический индекс (ДИ), модуль упругости (МУ), дикротический индекс (ДКИ), показатель периферического сосудистого сопротивления (ППСС), максималь-

Показатели скорости проведения по моторным аксонам у обследованных ($M \pm m$)
Indicators of conduction velocity along motor axons in the examined group ($M \pm m$)

Показатели ЭНМГ	n	Периферические нервы		
		Срединный	Локтевой	Большеберцовый
Пациенты в отдаленном периоде ХРИ				
Амплитуда М-ответа (мВ)	51	6,88±0,42	7,83±0,26	6,33±0,40
СПИп (м/с)	51	55,61±1,65	54,2±1,18	–
СПИл (м/с)	51	52,5±1,79	42,6±1,33***	–
СПИд (м/с)	51	51,72±1,33**	50,44±0,76**	38,76±0,82**
П/Д коэффициент	51	1,62±2,47	0,97±0,02	–
РЛ(мс)	51	2,09±0,07	2,52±0,11***	1,84±0,13
Контрольная группа				
Амплитуда М-ответа (мВ)	26	7,9±0,06	8,31±0,41	9,5±0,94
СПИп (м/с)	26	65,6±1,18	60,53±1,11	–
СПИл (м/с)	26	57,9±3,47	56,2±2,81	–
СПИд (м/с)	26	60,6±1,09	59,45±1,03	49,6±2,1
П/Д коэффициент	26	1,02±0,02	1,04±0,03	–
РЛ (мс)	26	2,4±0,02	1,8±0,01	1,9±0,08

Примечание: статистически значимые различия между показателями в группах — ** при $p < 0,01$; *** при $p < 0,001$.
 Note: statistically significant differences between indicators in groups — ** at $p < 0.01$; *** at $p < 0.001$.

ная скорость быстрого кровенаполнения (МСБК), время медленного кровенаполнения (ВМКН), время быстрого кровенаполнения (ВБКН), скорость распространения пульсовой волны (СРПВ). При помощи твердофазного иммуноферментного анализа в сыворотке крови определялась концентрация аутоантител (АТ) к миелин-ассоциированному гликопротеину (MAG). Применялась тест-система *BÜHLMANN anti-MAG ELSA* (Швеция). Определялась концентрация нейротропных АТ к основному белку миелина (ОБМ) и ДНК с применением ЭЛИ-Н-Теста МИЦ «Иммункулус» (г. Москва, Россия). Определение содержания нейрон-специфической эноллазы, серотонина, гистамина, катехоламинов (адреналина, дофамина), метанефрина, нейротропина-3 осуществляли твердофазным конкурентным иммуноферментным методом при помощи тест-наборов *Neuron Specific Enolase*, *Serotonin EIA*, *Histamine EIA*, *3Cat EIA*, *Nefrines Plasma*, и *NT-3* соответственно. При исследовании биохимических показателей использовалась цельная кровь и сыворотка. Определялось содержание церулоплазмина (ЦП) при помощи иммунотурбидиметрического метода. Содержание вторичных продуктов процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) измерялось при помощи колориметрического метода при взаимодействии малонового альдегида с тиобарбитуровой кислотой [10]. Содержание восстановленного глутатиона (ВГ) определялось в эритроцитах колориметрическим методом, активность супероксиддисмутазы (СОД) — в цельной крови методом *Misra and Fridovich*, в модификации *San, Zigman*, основанном на торможении аутоокисления адреналина в *Na*-карбонатном буфере при $pH=10.2$ [11]. Содержание уровня оксида азота (NO) оценивалось спектрофотометрическим методом, на основании суммарного количества нитритов и нитратов (NO_x) [12].

Для выявления роли периферического кровообращения концентрации нейротропных АТ и нейромедиаторов,

выраженности оксидативного стресса в процессах изменения функционального состояния периферических нервов, пациенты с ХРИ были разделены на 2 подгруппы в зависимости от отсутствия (1 подгруппа, $n=25$) или наличия (2 подгруппа, $n=26$) процессов демиелинизации по данным ЭНМГ обследования. Данные, полученные при обследовании, сравнивались с показателями контрольной группы (КГ).

Для статистической обработки результатов исследования использовали пакет прикладных программ *STATISTICA 6.0 Stat Soft Inc.* (США). После проверки на нормальность распределения методом Шапиро–Уилка сравнение показателей осуществляли параметрическими методами (t -критерий Стьюдента) и непараметрическими тестами (Краскелл–Уолиса, U -критерий Манна–Уитни). Результаты исследований представлены в виде значения медианы (*Med*) и интерквартильного диапазона ($25Q-75Q$) при непараметрическом анализе, при параметрическом — средней арифметической величины и ее ошибки ($M \pm m$). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Использовался коэффициент корреляции r — Спирмена.

Результаты. Анализ состояния моторных аксонов периферических нервов показал статистически значимые различия у пациентов с ХРИ при сравнении с данными, полученными в КГ (*табл. 1*).

У пациентов регистрировались изменения по срединному и локтевому нервам — субпороговое снижение скорости проведения импульса (СПИ) в дистальных отделах нервного ствола, локальное демиелинизирующее поражение на уровне локтевого сустава по локтевому нерву (при $p < 0,01$ и $p < 0,001$ соответственно). Выявлено наличие демиелинизирующих изменений в дистальном отделе моторного компонента большеберцового нерва ($p < 0,01$).

Исследование состояния афферентных аксонов выявило следующие статистически значимые изменения.

Таблица 2 / Table 2

Показатели содержания антител к нейрональным белкам в зависимости от изменений показателей ЭНМГ, Me (25–75-й процентиля)**Indicators of the content of antibodies to neuronal proteins depending on changes in the indicators of stimulating electroneuromyography, Me (25–75th percentile)**

Показатели	Пациенты в отдаленном периоде ХРИ		3 п/группа Контрольная группа (n=26)
	1 п/группа — без изменений по данным регистрации ЭНМГ (n=25)	2 п/группа — с изменениями по данным регистрации ЭНМГ (n=26)	
S-100, мкг/л	0,97 (0,44–1,17)	0,72 (0,61–0,80)	0,93 (0,67–0,97)
АТ к ОБМ, мкг/л	0,26 (0,16–0,29)	0,36 (0,22–0,38)	0,34 (0,23–0,46)
АТ к МАГ, мкг/л	481,9 (350,4–551,7)*** ¹⁻² p=0,001	541,4 (426,7–633,7)* ²⁻³ p=0,004	260,69 (242,2–345,7)
АТ к ДНК, мкг/л	0,25 (0,16–0,28)	0,25 (0,17–0,28)* ²⁻³ p=0,003	0,18 (0,15–0,22)

Примечание: статистически значимые различия между показателями в подгруппах обследованных обозначены: * при $p < 0,05$; *** при $p < 0,001$; цифрами обозначены номера подгрупп, между показателями которых выявлены статистически значимые различия.

Note: statistically significant differences between indicators in the surveyed subgroups: * at $p < 0,05$; *** at $p < 0,001$; the numbers indicate the numbers of subgroups between the indicators of which had statistically significant differences.

Для срединного нерва — снижение амплитуды сенсорного ответа с $5,36 \pm 0,45$ до $3,43 \pm 0,37$ мВ, снижение СПИ — с $67,46 \pm 1,18$ до $53,17 \pm 0,47$ м/с ($p < 0,001$ и $p < 0,001$), для локтевого нерва — снижение амплитуды потенциала действия с $6,58 \pm 0,42$ до $2,76 \pm 0,34$ мВ, снижение СПИ с $65,37 \pm 0,44$ до $44,47 \pm 2,06$ м/с ($p < 0,001$ и $p < 0,001$), для икроножного нерва — снижение СПИ с $60,03 \pm 1,46$ до $40,61 \pm 0,97$ м/с ($p < 0,001$).

Установлено, что в отдаленном периоде ХРИ, когда контакта с токсикантом нет на протяжении длительного времени, изменения в состоянии периферических нервов не носят обратимого характера.

На следующем этапе были изучены изменения содержания уровня АТ в зависимости от состояния периферических нервов (табл. 2). Для пациентов с ХРИ с наличием демиелинизирующих нарушений характерным было возрастание уровня АТ к МАГ ($p < 0,05$) и АТ к ДНК ($p < 0,05$) при сравнении с данными КГ и возрастание уровня АТ к МАГ ($p < 0,001$) при сравнении с данными, полученными при обследовании пациентов 1 группы.

Сопряженность процессов демиелинизации и изменения содержания АТ подтверждались корреляционным анализом. Выявлялась прямая корреляционная связь между содержанием АТ к МАГ и резидуальной латентностью (РА) срединного нерва ($r = 0,42$, $p < 0,05$); обратная корреляционная связь между содержанием АТ к ОБМ и СПИ по моторному компоненту локтевого и большеберцового нервов ($r = -0,62$ и $r = -0,70$, $p < 0,01$), значением проксимально-дистального коэффициента (П/Д коэф.) локтевого нерва ($r = -0,59$, $p < 0,05$); содержанием АТ к ДНК и амплитудой М-ответа локтевого и большеберцового нервов ($r = -0,76$, $p < 0,01$ и $r = -0,49$, $p < 0,05$ соответственно), и значением П/Д коэф. локтевого нерва ($r = -0,51$, $p < 0,05$).

Таким образом, при формировании демиелинизирующего процесса в периферических нервах у пациентов наблюдалось возрастание содержания АТ к МАГ (белку, экспрессирующемуся на шванновских клетках периферических нервов).

Дальнейшие исследования касались изучения результатов РВГ на верхних и нижних конечностях в зависимости от состояния периферических нервов (табл. 3).

В 1 подгруппе обследованных при сравнении с пациентами 2 подгруппы снижался РИ ($p < 0,001$) и возрастало

ВРПВ ($p < 0,01$), снижался ПЭС на руках и ногах ($p < 0,05$ и $p < 0,01$), снижался ДИ на ногах ($p < 0,05$). Результаты подтверждали сопряженность изменений в периферической гемодинамике и демиелинизации аксонов у пациентов. Наблюдался дефицит кровенаполнения на руках, снижение сосудистого тонуса на руках и ногах.

Сопряженность нарушений в периферических нервах и гемодинамических показателей подтверждалась результатами корреляционного анализа — выявлена взаимосвязь между значением МУ, амплитудой М-ответа и СПИ ($p < 0,05$); между ДКИ и СПИ в дистальном отделе нервного ствола на руках ($p < 0,05$) и амплитудой М-ответа на ногах ($p < 0,05$); между значением ППСС и СПИ на руках ($p < 0,05$).

Механизмом, приводящим к нарушениям гемодинамики у наблюдаемых, могло быть воздействие повышенной концентрации нейромедиаторов. Увеличение концентрации катехоламинов при развитии патологических состояний может приводить к дезорганизации ЦНС, реализации вазотоксических эффектов.

Для выявления сопряженности состояния периферического кровообращения и содержания нейромедиаторов, пациентов в зависимости от изменения показателей РВГ на верхних и нижних конечностях разделили на 2 подгруппы. В качестве критерия было выбрано значение РИ — показателя, характеризующего величину пульсового кровенаполнения конечности. В 1 подгруппу без изменений гемодинамики были выбраны лица со значениями РИ в пределах нормы, а во 2 — с уменьшением значения РИ.

У обследованных отмечалось возрастание адреналина с $44,90 (10,56–102,10)$ до $81,65 (24,63–136,33)$ пг/мл ($p < 0,01$), дофамина с $97,33 (23,23–318,32)$ до $154,56 (77,03–457,38)$ пг/мл ($p < 0,01$) и метанефрина с $7,61 (2,23–16,19)$ до $15,98 (4,63–32,17)$ пг/мл ($p < 0,05$) в подгруппе с изменениями периферической гемодинамики на верхних конечностях. Анализ содержания нейромедиаторов в зависимости от показателей периферической гемодинамики на ногах выявил следующие изменения: возрастание содержания дофамина с $159,25 (41,85–229,01)$ до $253,68 (82,40–457,48)$ пг/мл ($p < 0,05$) и метанефрина с $4,64 (0,37–17,70)$ до $13,45 (4,63–13,87)$ пг/мл ($p < 0,05$) у пациентов с наличием нарушений гемодинамики при сравнении с пациентами без таковых. Для подтвержде-

Данные РВГ в зависимости от выраженности изменений показателей ЭНМГ ($M \pm m$)
Rheovasography data depending on the severity of changes in stimulating electroneuromyography indicators ($M \pm m$)

Реовазографические показатели	Пациенты в отдаленном периоде ХРИ	
	1 подгруппа — без демиелинизирующих изменений ($n=25$)	2 подгруппа — с наличием демиелинизирующих изменений ($n=26$)
Показатели, полученные на верхних конечностях		
Реографический индекс, Ом	0,10±0,006***	0,8±0,007
Модуль упругости, %	13,06±0,54	14,72±0,90
Максимальная скорость быстрого кровенаполнения, Ом/с	1,89±0,21	1,80±0,13
Показатель эластичности сосудов, %	111,8±0,60**	91,52±3,43
Показатель периферического сопротивления сосудов, %	52,70±4,25	57,52±4,59
Дикротический индекс, %	38,88±4,95	39,16±4,46
Время распространения пульсовой волны, м/с	134,25±5,13**	152,04±3,03
Скорость распространения пульсовой волны, мс	7,50±0,28	7,27±0,14
Показатели, полученные на нижних конечностях		
Реографический индекс, Ом	0,11±0,009	0,10±0,006
Модуль упругости, %	14,78±0,98	14,07±0,59
Показатель эластичности сосудов, %	121,5±5,83*	100,38±3,72
Дикротический индекс, %	28,57±6,37	24,88±5,40
Время быстрого кровенаполнения, мс	56,85±1,31	58,29±3,00
Время медленного кровенаполнения, мс	67,28±4,68	60,25±2,72
Диастолический индекс, %	29,48±3,74*	17,85±2,48
Скорость распространения пульсовой волны, мс	6,41±0,21	6,70±0,19

Примечание: статистически значимые различия между показателями в группах обследованных: * при $p < 0,05$; ** при $p < 0,01$; *** при $p < 0,001$.

Note: statistically significant differences between the indicators in the surveyed groups: * at $p < 0.05$; ** at $p < 0.01$; *** at $p < 0.001$.

ния сопряженности содержания нейромедиаторов и периферической гемодинамики, был проведен корреляционный анализ. Регистрировалась взаимосвязь содержания метанефрина и ППСС ($p = -0,42$), метанефрина и ВРПВ ($p = -0,38$); содержания норметанефрина и величины РИ ($p = -0,41$), норметанефрина и МСБК ($p = -0,38$). Анализ содержания нейромедиаторов в зависимости от показателей периферической гемодинамики на ногах выявил: возрастание содержания дофамина с 159,25(41,85–229,01) до 253,68(82,40–457,48) пг/мл ($p < 0,05$) и метанефрина с 4,64(0,37–17,70) до 13,45(4,63–13,87) пг/мл ($p < 0,05$) при наличии нарушений гемодинамики при сравнении с пациентами без таковых. Корреляционный анализ выявил сопряженность содержания серотонина и значения ВМКН ($p = -0,43$) и ДКИ ($p = -0,41$); содержанием гистамина и СРПВ ($p = -0,43$); содержанием серотонина и РИ ($p = 0,59$), и СРПВ ($p = 0,57$); содержанием норметанефрина и ВБКН ($p = 0,44$) и ВМКН ($p = 0,66$), содержанием норметанефрина, адреналина и ВБКН ($p = 0,46$); норадреналина и СРПВ ($p = 0,43$).

Исследование показателей системы ПОЛ — антиоксидантной защиты установило (табл. 4), что у лиц с ХРИ снижается уровень СОД и ВГ ($p < 0,001$) по сравнению с КГ. Наибольшее снижение ВГ было при наличии демиелинизации. Отмечен более низкий уровень ЦП у лиц без признаков демиелинизации в сравнении с КГ ($p < 0,017$), однако, различия не достигали уровня статистической значимости.

Изучены корреляционные связи биохимических показателей и данных ЭНМГ. В 1 подгруппе корреляционные взаимосвязи отсутствовали. Данные 2 подгруппы подтвердили роль оксидативного стресса в формировании демиелинизации. Установлена обратная корреляция уровня ТБК-РАП и СПИ на руках ($r = -0,58$; $p < 0,001$). Доказательством рассматриваемого нами предположения служила прямая сопряженность между концентрацией ВГ и показателями СПИ ($r = 0,63$; $p < 0,001$).

Обсуждение. Было проведено исследование по изучению состояния периферических нервов у пациентов в отдаленном периоде ХРИ и изменения систем организма, которые могли внести вклад в формирование нарушений. Универсальной формой реакции нервной системы на патологическое воздействие является процесс демиелинизации, в основе которой лежит разрушение миелина. Нарушения в нервной системе всегда сопровождаются изменением иммунологических показателей [13]. Установлено, что протекание этого процесса сопровождается появлением АТ к нейротрансмиттерам и их рецепторам [14]. Развитие демиелинизации сопровождается интенсивностью процессов апоптоза/регенерации/репарации. На начальных этапах реакция иммунной системы протекает в виде измененной продукции АТ. Выявлено, что воздействие паров металлической ртути инициирует возрастание АТ к S-100, ОБМ и МАГ. Иммунные процессы индуцировались антигенными структурами — ОБМ и гликопротеином миелина.

Показатели оксидативного стресса в зависимости от наличия демиелинизирующих нарушений, Me (25–75-й процентиля)**Indicators of oxidative stress depending on the presence of demyelinating disorders, Me (25–75th percentile)**

Показатель, ед. измерения	Подгруппа 1 без демиелинизирующих нарушений (n=25)	Подгруппа 2 с демиелинизирующими нарушениями (n=26)	Группа 3 Контрольная группа (n=26)	P Kruskal-Wallis ANOVA
ВГ, мкМ/мл	0,9 (0,7–1,1) ^{1/3*}	0,8 (0,7–0,9) ^{2/3**}	1,0 (0,9–1,1)	0,0002
NO ₂ , мкМ/л	36,0 (29,4–42,6)	33,2 (26,2–42,0)	36,7 (26,6–43,1)	0,7000
ТБК-РАП, мкМ/л	3,5 (2,3–4,4)	3,9 (2,7–6,9)	4,5 (3,0–4,8)	0,1400
СОД, Ед/мг Hb	10,7 (7,9–12,7) ^{1/3**}	11,3 (8,6–13,5) ^{2/3**}	14,0 (12,9–16,7)	0,0001
ЦП, мг/дл	33,4 (29,3–37,4) ^{1/3*}	35,7 (31,9–38,9)	38,5 (33,1–45,3)	0,0190

Примечание: статистически значимые различия между показателями в подгруппах обследованных: * при $p < 0,05$; ** при $p < 0,001$; цифрами обозначены номера групп, между показателями которых выявлена статистически значимая разница.

Note: statistically significant differences between indicators in the surveyed subgroups: * at $p < 0.05$; ** at $p < 0.001$; the numbers indicate the numbers of the groups, between the indicators of which had a statistically significant difference.

Процессы активации и увеличения количества иммунных клеток приводят к демиелинизации аксонов, аксональному либо нейрональному повреждению, что препятствует протеканию процессов ремиелинизации, и проявляется в снижении СПИ по аксонам.

Нарушения гемодинамики — важный компонент патогенеза поражения периферических нервов. К демиелинизирующим нарушениям может приводить вазоконстрикторная реактивность, снижение эластико-тонических свойств сосудов. Выявлена взаимосвязь прогрессивного течения изменений гемодинамики и выраженности демиелинизирующего процесса в аксонах.

Установлено, что у обследованных при развитии патологических процессов увеличивается содержание нейромедиаторов. При стресс-воздействиях, к которым относится ртутная интоксикация, наблюдается дисбаланс содержания нейромедиаторов — возрастание уровня биогенных моноаминов в результате депрессии их ферментативной инактивации [15]. Присутствие в крови повышенных концентраций катехоламинов блокирует механизмы отрицательной обратной связи в системе регуляции секреции, что приводит к формированию нарушения тонуса сосудов, лежащего в основе вазомоторных расстройств. Нарушения гемодинамики, усугубляющие состояние периферических нервов, могут быть связаны с повышенной концентрацией нейромедиаторов. Выявлена взаимосвязь нарушений кровообращения и содержания в крови обследованных катехоламинов.

Необходимо учитывать роль оксидативного стресса в развитии поражения периферических нервов. Регистрируется снижение уровня ВГ, играющего роль в резистентности к воздействию химических и физических факторов [16]. Уменьшается уровень ВГ у лиц с ХРИ, свидетельствующий о вовлечении системы в инактивацию токсиканта. С активацией этого механизма может быть связано снижение концентрации глутатиона в отдаленном периоде ХРИ. Важным фактором, защищающим клетки от токсичности NO, является СОД, выступающая как звено регуля-

ции активности гуанилатциклазы, потенцируя связывание NO, и снижающая вероятность наработки пероксинитрита [17]. Учитывая факт снижения активности СОД, можно предположить, что сопровождаемое при этом увеличение концентрации (O_2^-), с одной стороны, потенцирует активацию выработки АФК, а с другой стороны, снижение уровня NO может выступать фактором снижения активности данного антиоксиданта [18].

Предложены патогенетические структурные звенья нарушений состояния периферических нервов в отдаленном периоде воздействия паров металлической ртути.

Выводы:

1. Показана важная роль нейроиммунологических процессов в развитии демиелинизации периферических нервов, заключающаяся в возрастании содержания АТ к МАG-белку, экспрессирующемуся на шванновских клетках периферических нервов, и повышении уровня АТ к ДНК, участвовавших в формировании демиелинизирующих изменений при воздействии металлической ртути.

2. Выявленные патологические изменения в состоянии периферического кровообращения, характеризующиеся нарушением эластико-тонических свойств сосудов, приводят к демиелинизации моторных аксонов у пациентов в отдаленном периоде ХРИ.

3. Установлено, что повышенное содержание нейромедиаторов у обследованных имеет большое значение в состоянии периферического кровообращения. Выявленные изменения кровообращения установлены на нижних конечностях, что может быть связано с преобладанием в артериальном русле α -адренорецепторов и может способствовать возникновению и поддержанию вазоконстрикции на ногах.

4. Доказана взаимосвязь изменений показателей оксидативного стресса, заключающихся в снижении значения СОД и восстановленного глутатиона, и формирования демиелинизирующих нарушений периферических нервов у пациентов в отдаленном периоде ХРИ.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2018 году»: Государственный доклад. 2019: М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека.
- Steckling N., Tobollik M., Plass D., Hornberg C., Ericson

- В., Fuller R. Global Burden of Disease of Mercury Used in Artisanal Small-Scale Gold Mining. *Ann Glob Health*. 2017; 83(2): 234–24.
3. Катаманова Е.В., Шевченко О.И., Лахман О.Л., Ещина И.М. Динамика формирования клинических проявлений профессиональных нейротоксикаций. *Фундаментальные исследования*. 2014; 10(5): 888–92.
 4. Лазько А.Е., Вовченко А.Ф. Воздействие хронической алкогольной интоксикации на морфофункциональное состояние тканей головного мозга. *Nauka-Rastudent*. 2016; 5: 19–26.
 5. Yokobori S., Hosein K., Burks S., Sharma I., Gajavelli S., Bullock R. Biomarkers for the clinical differential diagnosis in traumatic brain injury — a systematic review. *CNS Neuroscience & Therapeutics*. 2013; 19(8): 556–65.
 6. Гуша В.К., Лелевич С.В. Состояние нейромедиации в некоторых отделах головного мозга крыс при хронической и прерывистой алкогольной интоксикации. *Журнал Гродненского государственного медицинского университета*. 2017; 15(5): 521–7.
 7. Bechan S., Shweta S., Nikhat J. Biomedical Implications of Heavy Metals Induced Imbalances in Redox Systems. *Biomed Res Int*. 2014; 2014: 640–754.
 8. Николаев С.Г. *Практикум по клинической электронейромиографии*. Иваново: Иван.гос.мед.академия; 2003.
 9. Иванов Л.Б. Лекции по клинической реографии. Л.Б. Иванов, В.А. Макаров. М.: АОЗТ «Антидор»; 2000.
 10. Uchiyama M. Determination of malonaldehyde precursor in tissues by thiobarbituric acid test. *Analyt. Biochem*. 1978; 86 (1): 271–8.
 11. Sedlak J. Estimation of total, protein-bound, and nonprotein sulfhydryl groups in tissue with Ellman's reagent. *Analyt. Biochem*. 1968; 25: 192–205.
 12. Голиков П.П. Метод определения нитрита/нитрата (NO_x) в сыворотке крови. *Биомедицинская химия*. 2004; 1: 79–85.
 13. Бодиенкова Г.М., Рукавишников В.С., Боклаженко Е.В. Оценка иммунорегуляторных маркеров в течение интоксикации ртутью в постконтактном периоде. *Гигиена и санитария*. 2016; 95(12): 1138–41.
 14. Dambinova S.A., Aliev K.T., Bondarenko E.V., Ponomarev G.V., Skoromets A.A., Skoromets A.P., Skoromets T.A., The biomarkers of cerebral ischemia as a new method for the validation of the efficacy of cytoprotective therapy. *Zh Nevrol Psikhiatr Im. S.S. Korsakova*. 2017; 117(5): 62–67.
 15. Taylor W.D., Aizenstein H.J., Alexopoulos G.S. The Vascular Depression Hypothesis: Mechanisms Linking Vascular Disease with Depression. *Mol Psychiatry*. 2015; 18(9): 963–74.
 16. Толпыгина О.А. Роль глутатиона в системе антиоксидантной защиты. *Acta Biomedica Scientifica*. 2016; 2 (84): 178–80.
 17. Beltran-Hortelano I, Perez-Silanes S., Galiano S. Trypanothione reductase and superoxide dismutase as current drug targets for trypanosoma cruzi: an overview of compounds with activity against chagas disease. *Curr. Med Chem*. 2017; 31; 24(11): 1066–38.
 18. Месова А.М. Иммунологическая реактивность, перекисное окисление липидов и антиоксидантная активность при стрессе (Литературный обзор). *Вестник КазНМУ*. 2016; (2): 110–5.

REFERENCES

1. "On the state of sanitary and epidemiological welfare of the population in the Russian Federation in 2018": State report. 2019; Moscow: Federal service for supervision of consumer rights protection and human welfare. (in Russian).
2. Steckling N., Tobollik M., Plass D., Hornberg C., Ericson B., Fuller R. Global Burden of Disease of Mercury Used in Artisanal Small-Scale Gold Mining. *Ann Glob Health*. 2017; 83(2): 234–24.
3. Katamanova E.V., Shevchenko O.I., Lakhman O.L., Eshina I.M. Dynamics of formation of clinical manifestations of professional neurointoxications. *Fundamental'nye issledovaniya*. 2014; 10(5): 888–92 (in Russian).
4. Lazko A.E., Vovchenko A.F. Effects of chronic alcohol intoxication on the morphofunctional state of brain tissues. *Nauka-Rastudent*. 2016; 5: 19–26.
5. Yokobori S., Hosein K., Burks S., Sharma I., Gajavelli S., Bullock R. Biomarkers for the clinical differential diagnosis in traumatic brain injury — a systematic review. *CNS Neuroscience & Therapeutics*. 2013; 19(8): 556–65.
6. Gushcha V.K., Lelevich S.V. state of neurotransmission in some parts of the rat brain in chronic and intermittent alcohol intoxication. *Zhurnal Grodnenskogo gosudarstvennogomedicinskogo universiteta*. 2017; 15(5): 521–7 (in Russian).
7. Bechan S., Shweta S., Nikhat J. Biomedical Implications of Heavy Metals Induced Imbalances in Redox Systems. *Biomed Res Int*. 2014; 2014: 640–754.
8. Nikolaev S.G. *Workshop on clinical electroneuromyography*. Ivanovo: Ivan.state medical Academy; 2003 (in Russian).
9. Ivanov L.B., Makarov V.A. Lectures on clinical rheography M.: JSC "Antidor"; 2000 (in Russian).
10. Uchiyama M. Determination of malonaldehyde precursor in tissues by thiobarbituric acid test. *Analyt. Biochem*. 1978; 86 (1): 271–8.
11. Sedlak J. Estimation of total, protein-bound, and nonprotein sulfhydryl groups in tissue with Ellman's reagent. *Analyt. Biochem*. 1968; 25: 192–205.
12. Golikov P.P. Method for determining nitrite/nitrate (NO_x) in blood serum. *Biomedicinskaya himiya*. 2004; 1: 79–85 (in Russian).
13. Bodyenkova G.M., Rukavishnikov V.S., Baklazhenko E.V. Evaluation of the immunoregulatory markers for intoksikatsii mercury in the post-exposure period. *Gigiya i sanitariya*. 2016. 95(12): 1138–41 (in Russian).
14. Dambinova S.A., Aliev K.T., Bondarenko E.V., Ponomarev G.V., Skoromets A.A., Skoromets A.P., Skoromets T.A., The biomarkers of cerebral ischemia as a new method for the validation of the efficacy of cytoprotective therapy. *Zh Nevrol Psikhiatr Im. S.S. Korsakova*. 2017; 117(5): 62–67.
15. Taylor W.D., Aizenstein H.J., Alexopoulos G.S. The Vascular Depression Hypothesis: Mechanisms Linking Vascular Disease with Depression. *Mol Psychiatry*. 2015; 18(9): 963–74.
16. Tolpygina O.A. The role of glutathione in the antioxidant defense system. *Acta Biomedica Scientifica*. 2016; 2 (84): 178–80 (in Russian).
17. Beltran-Hortelano I, Perez-Silanes S., Galiano S. Trypanothione reductase and superoxide dismutase as current drug targets for trypanosoma cruzi: an overview of compounds with activity against chagas disease. *Curr. Med Chem*. 2017; 31; 24(11): 1066–38.
18. Mesova A.M. Immunologic reactivity, lipid peroxidation and antioxidant activity under stress (Literature review). *Vestnik KazNMU*. 2016; (2): 110–5 (in Russian).