

EDN: <https://elibrary.ru/zxxwih>

DOI: <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2022-62-12-802-808>

УДК 613.632:616:577.121.7

© Коллектив авторов, 2021

Русанова Д.В., Лахман О.Л., Кудяева И.В., Купцова Н.Г.

Роль нейромедиаторов и показателей оксидативного стресса в формировании нарушений центральных проводящих структур у пациентов, контактировавших с металлической ртутью

ФГБНУ «Восточно-Сибирский институт медико-экологических исследований», 12-а микрорайон, 3, а/я 1170, Ангарск, 665826

Введение. Исследования токсических поражений вследствие воздействия соединений металлической ртути не позволяют выявить особенности нарушения центральных афферентных проводящих структур в отдалённом периоде хронической ртутной интоксикации (ХРИ). Недостаточно раскрыт вклад различных систем в развитие патологии.

Цель исследования — выявление роли нейромедиаторов в патологических изменениях центральной гемодинамики, значения продуктов перекисного окисления липидов и активности антиоксидантной защиты в демиелинизации центральных афферентных проводящих структур у работников, подвергавшихся воздействию металлической ртути на производстве.

Материалы и методы. Обследованы 47 человек (1 группа) — стажированные работники химического производства, подвергавшиеся воздействию металлической ртути, и 2 группа (51 человек) — пациенты в отдалённом периоде ХРИ. Контрольная группа (КГ) — 30 человек, не контактировавших с токсикантами. Определялась концентрация нейромедиаторов, продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ), супероксиддисмутазы (СОД) и восстановленного глутатиона (ВГ), оксида азота.

Результаты. Статистически значимые изменения показателей в подгруппах с наличием изменений церебральной гемодинамики и без таковых наблюдались во 2 группе при сравнении с 1 группой. Сравнение лиц с ХРИ без изменений кровообращения с наличием нарушений, выявило возрастание норметанефина у последних, снижение нейротрофина-3 (NT-3). Корреляционный анализ показал: в 1 группе статистически значимая разница между индексом вазомоторной реактивности (ИБВР) и серотонином. Во 2 группе — между ИБВР и серотонином, адреналином и дофамином. Изменения в афферентных проводящих путях взаимосвязаны с показателями оксидативного стресса. Нарушения сопровождаются формированием патологической системы, являются признаками дисрегуляторной патологии.

Ограничения исследования. Недостатком исследования является факт, что содержание нейромедиаторов и продуктов перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты определялось в крови обследованных, а не в структурах головного мозга.

Выводы. Повышенное содержание биогенных аминов приводит к изменению периферического кровообращения и регуляции мозгового кровотока путём прессорного воздействия на регуляцию сосудистого русла, приводящего к вазоконстрикции, изменениям биоэлектрической активности структур ретикулярной формации среднего мозга, гипоталамуса, таламо-кортикальных структур, наиболее выраженных в отдалённом периоде хронической ртутной интоксикации. Установлено, что формирование демиелинизации у пациентов с хронической ртутной интоксикацией сопровождалось снижением концентрации NT-3. Закономерным являлось снижение уровня восстановленного глутатиона и супероксиддисмутазы при нейродегенеративных процессах у стажированных работников, подвергавшихся воздействию металлической ртути на производстве, и у пациентов в отдалённом периоде хронической ртутной интоксикации.

Этика. Исследование проведено с соблюдением принципов Хельсинкской декларации Всемирной ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» (с поправками 2008 г.), «Практиками клинической практики в Российской Федерации» (утв. Приказом Минздрава РФ от 19.06.2003 г. № 266).

Ключевые слова: хроническая ртутная интоксикация; церебральная гемодинамика; нейромедиаторы; оксидативный стресс

Для цитирования: Русанова Д.В., Лахман О.Л., Кудяева И.В., Купцова Н.Г. Роль нейромедиаторов и показателей оксидативного стресса в формировании нарушений центральных проводящих структур у пациентов, контактировавших с металлической ртутью. *Мед. труда и пром. экол.* 2022; 62(12): 802–808. <https://elibrary.ru/zxxwih> <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2022-62-12-802-808>

Для корреспонденции: Русанова Дина Владимировна, старший научный сотрудник лаборатории профессиональной и экологически обусловленной патологии ФГБНУ ВСИМЭИ, д-р биол. наук. E-mail: dina.rusanova@yandex.ru

Участие авторов:

Русанова Д.В. — концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, написание и оформление статьи, редактирование;

Лахман О.Л. — концепция и дизайн исследования, редактирование;

Кудяева И.В. — сбор и обработка материала, написание и оформление статьи;

Купцова Н.Г. — сбор и обработка материала, написание и оформление статьи.

Все соавторы — утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи.

Финансирование. Финансирование осуществлялось в рамках выполнения Государственного задания по фундаментальным и поисковым научным исследованиям. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Дата поступления: 01.11.2022 / Дата принятия к печати: 17.11.2022 / Дата публикации: 23.12.2022

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

The role of neurotransmitters and indicators of oxidative stress in the formation of disorders of central conductive structures in patients who came into contact with metallic mercury

East-Siberian Institute of Medical and Ecological Research, 3, 12-a microdistrict, Angarsk, 665826

Introduction. Studies of toxic lesions due to exposure to metallic mercury compounds do not allow us to identify the features of the violation of central afferent conducting structures in the long-term period of chronic mercury intoxication (CHMI). The contribution of various systems to the development of pathology is not sufficiently disclosed.

The study aims to identify the role of neurotransmitters in pathological changes in central hemodynamics, the value of lipid peroxidation products and the activity of antioxidant protection in the demyelination of central afferent conductive structures in workers exposed to metallic mercury in the workplace.

Materials and methods. The authors examined 47 people (group one) — trained chemical production workers exposed to metallic mercury, and group two (51 people) — patients in the long-term period of CHMI. The control group (CG) consisted of 30 people who had no contact with toxicants. We have determined concentration of neurotransmitters, lipid peroxidation products (LPP), superoxide dismutase (SOD) and reduced glutathione (RG), nitric oxide.

Results. Experts observed statistically significant changes in indicators in subgroups with and without changes in cerebral hemodynamics and in group two when compared with group one. Comparison of persons with CHMI without changes in blood circulation with the presence of disorders revealed an increase in normetanephrine in the latter, a decrease in NT-3. Correlation analysis showed: in group one, there was a statistically significant difference between the vasomotor reactivity index (VRI) and serotonin. In group two — between CHMI and serotonin, adrenaline and dopamine. Changes in afferent pathways are interrelated with indicators of oxidative stress. Violations are accompanied by the formation of a pathological system, are signs of dysregulatory pathology.

Limitations. The disadvantage of the study is the fact that scientists determined the content of neurotransmitters and products of lipid peroxidation and antioxidant protection in the blood of the subjects, and not in the structures of the brain.

Conclusion. The increased content of biogenic amines leads to a change in peripheral blood circulation and regulation of cerebral blood flow by pressor action on the regulation of the vascular bed, leading to vasoconstriction, changes in the bioelectric activity of the structures of the reticular formation of the midbrain, hypothalamus, thalamocortical structures, most pronounced in the long-term period of chronic mercury intoxication. We found that the formation of demyelination in patients with chronic mercury intoxication was accompanied by a decrease in the concentration of NT-3. It was natural to reduce the level of reduced glutathione and superoxide dismutase in neurodegenerative processes in trained workers exposed to metallic mercury at work, and in patients with a long period of chronic mercury intoxication.

Ethics. The study was conducted in compliance with the principles of the Helsinki Declaration of the World Association "Ethical principles of conducting Scientific medical research with human participation" (as amended in 2008), "Rules of Clinical Practice in the Russian Federation" (approved by the Order of the Ministry of Health of the Russian Federation dated 06/19/2003 No. 266).

Keywords: chronic mercury intoxication; cerebral hemodynamics; neurotransmitters; oxidative stress

For citation: Rusanova D.V., Lakhman O.L., Kudaeva I.V., Kuptsova N.G. The role of neurotransmitters and indicators of oxidative stress in the formation of disorders of central conductive structures in patients who came into contact with metallic mercury. *Med. truda i prom. ekol.* 2022; 62(12): 802–808. <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2022-62-12-802-808> <https://elibrary.ru/zxxwih> (in Russian)

For correspondence: Dina V. Rusanova, the Senior Researcher at the Laboratory of Professional and Environmentally Conditioned Pathology, East-Siberian Institute of Medical and Ecological Research, Dr. of Sci. (Biol.). E-mail: dina.rusanova@yandex.ru

Information about the authors: Rusanova D.V. <https://orcid.org/0000-0003-1355-3723>

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

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

Kuptsova N.G. <https://orcid.org/0000-0003-1687-0417>

Contribution:

Rusanova D.V. — concept and design of the study, collection and processing of material, writing and formatting of the article, editing;

Lakhman O.L. — concept and design of research, editing;

Kudaeva I.V. — collection and processing of material, writing and formatting of the article;

Kuptsova N.G. — collection and processing of the material, writing and formatting of the article.

All co-authors — approval of the final version of the article, responsibility for the integrity of all parts of the article.

Funding. The financing was carried out within the framework of the State Task on fundamental and Exploratory scientific research. The study had no funding.

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

Received: 01.11.2022 / Accepted: 17.11.2022 / Published: 23.12.2022

Введение. Проблема последствий воздействия соединений металлической ртути на организм человека остаётся актуальной на сегодняшний день, хотя в условиях производства постоянно сокращается применение ртути в технологических процессах. Примером экологической катастрофы, вызванной соединениями ртути, могут служить результаты промышленной деятельности ООО «Усольехимпром», где в 300 метрах от города, на площади около 600 га, захоронены более 10 тыс. тонн химических соединений, наибольшую опасность из которых представляет металлическая ртуть [1].

Имеются исследования профессиональных нейроинтоксикаций, посвящённые изучению механизмов формирования и прогрессирования поражений нервной системы соединениями ртути [2]. Сотрудниками клиники Ин-

ститута проведён ряд исследований по изучению влияния соединений металлической ртути на состояние центральных афферентных проводящих структур [3]. Выявлено, что нарушение проведения импульса на таламическом и корковом уровнях, углубление патологических изменений в постконтактном периоде, является характерным для состояния центральных афферентных проводящих структур у стажированных лиц, контактировавших с ртутью, и пациентов в отдалённом периоде хронической ртутной интоксикации. Патогенное воздействие металлической ртути доказано в изменениях центральных регуляторных механизмов ауторегуляции мозгового кровотока по метаболическому контуру, которые, в свою очередь, связаны с нарушениями в центральных афферентных проводящих путях в таламической зоне. Установлена корреляционная

зависимость между выраженностью выявленных нарушений и изменениями в содержании аутоантител (АТ) к белкам S-100, общему белку миелина, миелин-ассоциированному гликопротеину. Данный факт свидетельствует о протекании общего процесса нейродегенерации. Изменения в содержании АТ являются маркером выраженности демиелинизирующих нарушений в центральных проводящих путях при воздействии нейротоксикантов. Однако остались не установленными факторы, влияющие на изменение состояния гемодинамики у лиц, подвергавшихся воздействию ртути на производстве, не выявлена роль процессов антиоксидантной защиты и перекисного окисления липидов в развитии изучаемых нарушений [4].

Патогенетическое воздействие ртути может реализовываться непосредственным токсическим влиянием химического соединения и метаболитов на органы и ткани, а также через опосредованное воздействие на организм при изменениях в нейроэндокринной системе. Повышенное содержание в крови и тканях уровня биогенных моноаминов (катехоламинов, триптамина, серотонина) при ртутной интоксикации приводит к дисбалансу в системе нейромедиаторов. Причём происходит формирование ангиодистонических расстройств, вызванных реализацией адренергического компонента повреждения вследствие нарушения метаболизма биогенных моноаминов, особое значение среди которых имеет избыток катехоламинов. Большое количество данных, имеющихся в литературе, доказывают важную роль нейромедиаторов в формировании патологических состояний, формирующихся при воздействии соединений металлической ртути [5–7].

Изменения процессов ПОЛ, в том числе в эксперименте на лабораторных животных при интоксикации ртутью и полихлорированными бифенилами отражены в изученной литературе [8, 9]. Установлено, что поступление токсиканта в организм человека и животных инициирует изменения во внутренних органах (функциональные и структурные нарушения) за счёт активации системы перекисного окисления липидов, развития тканевой гипоксии, энергетического дефицита и нарушения мембранных структур клеток. Токсикант не только оказывает воздействие на различные виды обмена, но и вызывает отдалённые эффекты выявленных изменений. Данные, имеющиеся в доступной литературе, описывают результаты эксперимента и доказывают, что при подострой интоксикации крыс в результате активации процессов перекисного окисления липидов в тканях печени и костном мозге происходит угнетение активности антиоксидантных систем [10, 11]. Выявленные процессы, запущенные интоксикацией, способствовали образованию высокотоксичных метаболитов, повреждающих биологические мембраны, а также повышали проницаемость мембран. В результате перечисленных изменений установлено, что во внеклеточную жидкость происходит выход ферментов из клеток и их органелл.

Цель исследования — выявление роли нейромедиаторов в патологических изменениях центральной гемодинамики, значения продуктов перекисного окисления липидов и активности антиоксидантной защиты в демиелинизации центральных афферентных проводящих структур у работников, подвергавшихся воздействию металлической ртути на производстве.

Материалы и методы. Всего было обследовано 47 пациентов, входящих в 1 группу. Все лица — стажированные работники, в своей профессиональной деятельности подвергавшиеся воздействию металлической ртути, сред-

ний возраст в группе составил $49,2 \pm 4,4$ года, средний стаж — $18,1 \pm 5,6$ года. Во 2 группу был включён 51 человек, все пациенты обследованы в отдалённом периоде хронической ртутной интоксикации. Средний возраст в группе был $53,4 \pm 0,8$ года, средний стаж составил $15,6 \pm 0,8$ года. Все обследованные лица обеих групп были мужского пола. Полученные при обследовании результаты сравнивались с данными контрольной группы, в которую вошло 30 здоровых мужчин, не имевших контакта с токсическими веществами. Средний возраст лиц контрольной группы был $51,6 \pm 6,8$ года.

Выраженность ХРИ у пациентов 2 группы соответствовала I–II стадии у 19 пациентов, II стадии — у 25, II–III стадии — у 7 обследованных.

Определялось содержание церулоплазмينا (ЦП) при помощи иммунотурбидиметрического метода при специфическом взаимодействии между поликлональными антителами к церулоплазмину антисыворотки и антигена при соответствующем значении pH в присутствии полиэтиленгликоля, реакция осуществлялась с применением тест-наборов «Sentinel» (Италия). Вторичными продуктами процессов ПОЛ являлись соединения, реагировавшие с тиобарбитуровой кислотой (ТБК-РАП). Содержание продуктов измерялось при помощи колориметрического метода при взаимодействии малонового альдегида с тиобарбитуровой кислотой [12, 13].

Содержание восстановленного глутатиона определялось в эритроцитах колориметрическим методом, использовалась 5,5'-дитиобис (2-нитробензойной кислоты) [14].

В цельной крови определялась активность СОД в зависимости от степени торможения аутоокисления адреналина в щелочной среде. Содержание уровня оксида азота (NO) оценивалось при применении спектрофотометрического метода, учитывалось суммарное количество его стабильных метаболитов — нитрита и нитрата (NO_x) [15].

Для выявления роли нейромедиаторов и выраженности оксидативного стресса в процессах изменения функционального состояния центральных афферентных проводящих структур, пациенты были разделены на 2 группы в зависимости от отсутствия (1 подгруппа) или наличия (2 подгруппа) процессов демиелинизации по данным регистрации соматосенсорных вызванных потенциалов (ССВП).

Статистическая обработка использовалась с пакетом прикладных программ STATISTICA 6.0 Stat Soft Inc. (США). После проверки на нормальность распределения методом Шапиро–Уилка показатели сравнивались параметрическими (t -критерий Стьюдента) и непараметрическими тестами (Краскела–Уоллиса, U -критерий Манна–Уитни). Результаты представлены в виде медианы (Med) и интерквартильного диапазона ($25Q$ – $75Q$) при непараметрическом анализе, при параметрическом — средняя арифметическая величина и её ошибка ($M \pm m$). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Использовался коэффициент корреляции r — Спирмена.

Исследование проведено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации Всемирной ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» (с поправками 2008 г.), «Правилами клинической практики в Российской Федерации» (утв. Приказом Минздрава РФ от 19.06.2003 г. № 266), с информированного согласия обследуемых, одобренного в установленном порядке Комитетом по биоэтической этике. Исследования не ущемляли права, не

подвергали опасности благополучие субъектов, не причиняли вреда их здоровью.

Результаты. Как сказано выше, была установлена роль ауторегуляции мозгового кровотока по метаболическому контуру в патологических изменениях центральных регуляторных механизмов, сопряжённых с нарушениями в центральных афферентных проводящих путях на уровне таламической области [4].

Для выявления изменений в церебральной гемодинамике в зависимости от содержания нейромедиаторов, обследованные были разделены на подгруппы. Критерием служило наличие изменений в гемодинамике — значение ИВМР. Индекс является интегральным показателем, характеризующим адаптационные возможности структур мозгового кровотока и отражающим способность сосудов головного мозга реагировать на изменяющиеся условия внешней и внутренней среды [16]. В подгруппу без изменений гемодинамики вошли лица с положительным типом реакции, во вторую — с отрицательным и парадоксальными типами реакции.

Обращает на себя внимание, что статистически значимые изменения показателей в подгруппах с наличием изменений церебральной гемодинамики и без таковых наблюдались в группе пациентов в отдалённом периоде ХРИ, при сравнении с показателями, полученными у стажированных работников.

При сравнении лиц с ХРИ без изменений церебрального кровообращения и с наличием такового, выявлено возрастание норметанефрина у последних с 4,2 (1,54–30,08) пг/мл до 37,45 (6,14–48,61) пг/мл, при $p < 0,01$. Установлено снижение содержания NT-3 с 52,51 (32,81–198,12) пг/мл до 35,36 (9,22–61,39) пг/мл, при $p < 0,05$.

Для подтверждения сопряжённости изменений в содержании нейромедиаторов и церебрального кровообращения был проведён корреляционный анализ между количеством нейромедиаторов в крови и ИВМР. В группе стажированных работников отмечалась статистически значимая корреляционная зависимость между показателями ИВМР и содержанием серотонина в крови ($p = 0,67$).

Выявлена статистически значимая связь между значением индекса вазомоторной реактивности и содержанием в крови у пациентов в отдалённом периоде ХРИ серотонина ($p = 0,60$), адреналина ($p = 0,75$) и дофамина ($p = 0,76$).

Далее была изучена роль изменений показателей, характеризующих выраженность оксидативного стресса, для чего было сформировано 2 подгруппы: 2 подгруппа включала лиц с наличием изменений состояния центральных афферентных проводящих структур (ССВП), 1 группа — без таковых. Учитывая результаты, представленные в таблице, установлено, что при сравнении с данными контрольной группы у пациентов в обеих подгруппах статистически значимо снижался уровень СОД и ВГ ($p < 0,01$). Выявлен более низкий уровень содержания в крови церулоплазмينا у пациентов 2 подгруппы при сравнении с контрольной группой ($p < 0,05$). Не имело статистически значимых изменений по сравнению с данными контрольной группы содержание ТБК-РАП и NO_x в обеих подгруппах.

Следующим этапом исследования было изучение корреляционных взаимосвязей между биохимическими показателями и данными, полученными при регистрации ССВП. У пациентов, не имевших изменений показателей, полученных при регистрации ССВП, выявлена отрицательная корреляционная связь (статистически значи-

мая) между значением длительности интервала N10–N13 и содержанием в крови обследованных СОД ($p = -0,47$). У пациентов 2 подгруппы установлена более выраженная корреляционная зависимость между содержанием продуктов ТБК и значением латентности компонентов N18 ($p = -0,41$), N20 ($p = -0,32$), а также длительностью интервала N18–N20 ($p = -0,38$); между содержанием супероксиддисмутазы и длительностью интервала N11–N13 ($p = -0,33$) и интервала N13–N18 ($p = -0,32$).

Таким образом, наше исследование доказало, что процесс развития патологических изменений в состоянии центральных афферентных проводящих структур находится в зависимости от выраженности изменений показателей, характеризующих интенсивность оксидативного стресса. Выявленные нарушения являлись признаками проявления дисрегуляторной патологии, а также способствовали формированию патологической системы [17].

Обсуждение. Известно, что при воздействии токсикантов может наблюдаться дисбаланс содержания нейромедиаторов, заключавшийся в возрастании в крови и тканях уровня биогенных моноаминов (катехоламинов, серотонина) в результате депрессии их ферментативной инактивации [18]. Помимо прессорного действия на регуляцию сосудистого русла, избыточное количество адреналина и норадреналина может приводить к изменениям биоэлектрической активности структур ретикулярной формации среднего мозга, гипоталамуса, гиппокампа.

В свою очередь, с непосредственным воздействием повышенной концентрации нейромедиаторов могут быть связаны нарушения гемодинамики, которые наблюдались у пациентов, подвергавшихся хроническому воздействию металлической ртути, и усугубляли состояние центральных и периферических проводящих структур. Выявлена связь нарушений кровообращения и содержания в крови обследованных катехоламинов, более выраженная в группе пациентов в отдалённом периоде ХРИ. Так, в группе стажированных работников, не имеющих профессионального заболевания, отмечалась статистически значимая корреляционная зависимость между показателями ИВМР и содержанием серотонина в крови ($p = 0,067$).

В группе пациентов в отдалённом периоде ХРИ была установлена статистически значимая корреляционная связь между показателем ИВМР и содержанием серотонина ($p = 0,60$), адреналина ($p = 0,75$) и дофамина ($p = 0,76$).

Важную роль в качестве активного агента, участвующего в развитии демиелинизирующих нарушений, развивающихся у лиц, экспонированных ртутью, может играть содержание NT-3. Соединение участвует не только в передаче информации к мотонейронам, но и облегчает синаптическую передачу в структурах центральной нервной системы [19, 20]. Снижение содержания NT-3 в группе лиц в отдалённом периоде ХРИ приводило к нарушениям дифференцировки нейронов и подавлению нейрогенеза из-за угнетения функций, обеспечивающих поддержание роста новых нейронов и синапсов в различных отделах головного мозга.

Кроме того, NT-3 участвует в регуляции «запрограммированной» гибели клеток. Характерным для данной регуляции является фазность, при которой факторы сначала инициируют некроз, а затем защищают оставшиеся клетки от развившегося апоптоза. С этим механизмом, возможно, связано установленное нами снижение NT-3 при интоксикации ртутью. Известно, что микроглия повреждённого мозга продуцирует выработку NT-3, вследствие чего сни-



Рисунок. Схема изменений в состоянии центральных проводящих структур, развивающихся при воздействии паров металлической ртути

Figure. Scheme of changes in the state of central conductive structures developing under the influence of metallic mercury vapor

жается уровень NO [21, 22]. Доказано влияние содержания NO на процессы электрогенеза миелинизированных и немиелинизированных нервных волокон [23, 24].

При обсуждении полученных результатов необходимо отметить роль оксидативного стресса и состояния антиоксидантной защиты (АОЗ) в развитии поражения центральных и периферических проводящих структур.

У обследованных пациентов регистрировалось снижение уровня восстановленного глутатиона, играющего большую роль в резистентности к различным химическим и физическим факторам внешней среды [25]. Отмечалось уменьшение уровня восстановленного глутатиона у лиц, контактировавших с ртутью, что свидетельствовало о непосредственном активном вовлечении данной системы в инактивацию токсиканта. С активацией этого механизма, возможно, было связано наблюдаемое в наших исследованиях снижение концентрации глутатиона у пациентов в отдалённом периоде ХРИ [26].

Снижение возможностей АОЗ подтверждается снижением активности СОД и церулоплазмينا. Благодаря высокой феррооксидазной активности церулоплазмин предотвращает неферментативные реакции, дающие начало свободным радикалам и дальнейшему развитию ПОЛ [27].

Выявленные изменения в перечисленных системах и степень их выраженности позволили определить роль, которую они играли в механизмах формирования наруше-

ний состояния центральных афферентных проводящих структур у лиц, контактировавших с парами металлической ртути на производстве. Исходя из полученных результатов, нами предложены следующие звенья нарушений состояния центральных проводящих структур при воздействии металлической ртути:

- повышенное содержание катехоламинов в группе стажированных работников, не имеющих профессионального заболевания, и у пациентов в отдалённом периоде ХРИ, сопровождалось изменением индекса вазомоторной реактивности церебральных сосудов. Более тесная корреляционная взаимосвязь, выявленная в группе пациентов в отдалённом периоде хронической ртутной интоксикации, подтверждала выраженное влияние содержания биогенных аминов (серотонина, адреналина и дофамина) на установленные нами изменения регуляции мозгового кровотока;
- снижение содержания NT-3 в группе лиц в отдалённом периоде ХРИ могло приводить к нарушениям дифференцировки и выживания существующих нейронов и участвовать в развитии нарушений в процессах роста и дифференцировки новых нейронов и синапсов в головном мозге;
- изменение показателей, характеризующих интенсивность оксидативного стресса, было связано с про-

цессом развития патологических состояний в центральных афферентных проводящих структурах.

На **рисунке** изображена основанная на полученных результатах схема изменений в состоянии центральных проводящих структур, развивающихся при воздействии паров металлической ртути.

Ограничения исследования. Недостатком проведенного исследования является тот факт, что содержание нейромедиаторов и продуктов перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты определялось в крови обследованных, а не в структурах головного мозга. Исходя из этого, полученные результаты являются косвенным подтверждением выявленных механизмов, инициированных соединениями металлической ртути на производстве.

Выводы:

1. Повышенное содержание биогенных аминов приводит к изменению регуляции мозгового кровотока путём прессорного воздействия на регуляцию сосудистого русла, приводящего к вазоконстрикции.

2. Установлено, что формирование демиелинизации у пациентов с хронической ртутной интоксикацией сопровождалось снижением концентрации NT-3.

3. Закономерным являлось снижение уровня восстановленного глутатиона и супероксиддисмутазы при нейродегенеративных процессах у стажированных работников, подвергавшихся воздействию металлической ртути на производстве, и у пациентов в отдалённом периоде хронической ртутной интоксикации.

Список литературы (пп. 2, 9, 13–15, 18–24, 26см. References)

1. «Усольехимпром»: от экологической катастрофы – к зелёному производству. <https://newizv.ru/article/general/29-12-2020/usoliehimprom-ot-ekologicheskoy-katastrofy-k-zelenomu-proizvodstvu>. Дата обращения 06.01.2021
3. Русанова Д.В., Лахман О.Л., Катаманова Е.В. Состояние афферентных проводящих путей у рабочих, контактировавших с ртутью, и лиц с хронической ртутной интоксикацией. *Экология человека*. 2010; 6: 12–5.
4. Русанова Д.В., Лахман О.Л., Бодиевкова Г.М., Купцова Н.Г. Механизмы формирования изменений состояния центральных проводящих структур нервной системы при воздействии металлической ртути. *Медицина труда и промышленная экология*. 2017; 1: 42–6.
5. Бодиевкова Г.М., Боклаженко Е.В. Динамика изменений нейротропных антител, индуцированных воздействием паров металлической ртути. *Современные проблемы науки и образования*. 2016; 2: 75–9.
6. Олжаева Р.Р., Тапбергеннов С.О. Особенности механизмов адаптации и резистентности организма при ртутной интоксикации. *Фундаментальные исследования*. 2014; 5–4: 772–5.
7. Дьякович О.А. Возможные механизмы влияния ртути на обмен катехоламинов (обзор литературы). *Бюллетень ВСНЦ СО РАМН*. 2010; 4(74): 91–4.
8. Каримов Р.Р., Габдулхакова И.Р., Самоходова И.Р., Каюмова А.Ф. Состояние перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты эритроцитов, костного мозга, сыворотки крови и печени при интоксикации полихлорированными бифенилами. *Медицинский вестник Башкортостана*. 2015; 10(60): 44–8.
10. Кудяева И.В., Маснавиева Л.Б., Попкова О.В., Дьякович О.А. Изменения нейрохимических показателей у лиц, экспонированными парами ртути. *Медицина труда и промышленная экология*. 2015; 4: 11–5.
11. Черняев А.А., Демидов А.А., Прокопенко Н.А. Активность перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты как маркеров эндогенной интоксикации при метаболическом синдроме. *Современные проблемы науки и образования*. 2016; 3: 18–21.
12. Кудяева И.В., Маснавиева Л.Б., Бударина Л.А. Особенности и закономерности нарушений биохимических процессов у работающих в условиях воздействия различных токсикантов. *Экология человека*. 2011; 1: 3–10.
16. Русанова Д.В., Судакова Н.Г. Взаимосвязь реактивности церебральных сосудов и состояния центральных афферентных проводящих структур при воздействии металлической ртути. *Бюллетень ВСНЦ СО РАМН*. 2013; 3–2(91): 27–31.
17. Русанова Д.В., Лахман О.Л. Состояние центральных и периферических проводящих структур у пациентов в отдалённом периоде хронической ртутной интоксикации. *Медицина труда и промышленная экология*. 2015; (5): 14–7.
25. Кудяева И.В., Маснавиева Л.Б., Наумова О.В., Дьякович О.А. Системный анализ взаимосвязей между биохимическими показателями у лиц, экспонированных ртутью. *Гигиена и санитария*. 2018; 97(10): 990–94.
27. Сенюк О.Ф., Скоробогатко О.В., Тарасенко П.Д. Исследование физиологических функций церулоплазмينا человека. Влияние церулоплазмينا на иммунциты в норме и при патологии. *Биохимия*. 2014; 59(10): 1503–10.

References

1. Usolekhimprom: from environmental disaster to green production. <https://newizv.ru/article/general/29-12-2020/usoliehimprom-ot-ekologicheskoy-katastrofy-k-zelenomu-proizvodstvu>. Accessed 06.01.2021 (in Russian).
2. Shaw C.M., Mottet N.K., Body R.L. Variability of neuropathologic lesions in experimental methylmercurial encephalopathy in primates. *Am J. Pathol*. 2015; 80(3): 451–69.
3. Rusanova D.V., Lakhman O.L., Katamanova E.V. The state of afferent pathways in workers who have been in contact with mercury and people with chronic mercury intoxication. *Ekologiya cheloveka*. 2010; 6: 12–5 (in Russian).
4. Rusanova D.V., Lakhman O.L., Bodienkova G.M., Kuptsova N.G. Mechanisms of formation of changes in the state of central conducting structures of the nervous system under the influence of metallic mercury. *Medicina труда i promyshlennaya ekologiya*. 2017; 1: 42–6 (in Russian).
5. Bodienkova G.M., Boklazhenko E.V. Dynamics of changes in neurotropic antibodies induced by exposure to metallic mercury vapor. *Medicina труда i promyshlennaya ekologiya*. 2017; 1: 42–6.
6. Olzhaeva R.R., Tapbergenov S.O. Features of the mechanisms of adaptation and resistance of the body during mercury intoxication. *Fundamental'nye issledovaniya*. 2014; 5–4: 772–5 (in Russian).
7. Dyakovich O.A. Possible mechanisms of mercury influence on catecholamine metabolism (literature review). *Byulleten' VSNC SO RAMN*. 2010; 4(74): 91–4.8 (in Russian).
8. Karimov R.R., Gabdulkhakova I.R., Samokhodova I.R., Kayumova A.F. The state of lipid peroxidation and antioxidant protection of erythrocytes, bone marrow, blood serum and liver during intoxication with polychlorinated biphenyls. *Meditsinskij vestnik Bashkortostana*. 2015; 10(60): 44–8 (in Russian).
9. Bechan S., Shweta S., Nikhat J. Biomedical Implications of Heavy Metals Induced Imbalances in Redox Systems. *Biomed Res Int*. 2014; 14: 640–754.

10. Kudaeva I.V., Masnavieva L.B., Popkova O.V., Dyakovich O. A. Changes in neurochemical parameters in persons exposed to mercury vapor. *Medicina truda i promyshlennaya ekologiya*. 2015; 4: 11–5 (in Russian).
11. Chernyaev A.A., Demidov A.A., Prokopenko N.A. Activity of lipid peroxidation and antioxidant protection as markers of endogenous intoxication in metabolic syndrome. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. 2016; 3: 18–21 (in Russian).
12. Kudaeva I.V., Masnavieva L.B., Budarina L.A. Features and regularities of violations of biochemical processes in workers under the influence of various toxicants. *Ekologiya cheloveka*. 2011; 1: 3–10 (in Russian).
13. Uchiyama M. Determination of malonaldehyde precursor in tissues by thiobarbituric acid test. *Analytical biochemistry*. 1978; 86(13): 271–8.
14. Sedlak J. Estimation of total, protein-bound, and nonprotein sulfhydryl groups in tissue with Ellman's reagent. *Analytical biochemistry*. 1968; 25: 192–205.
15. Fridovich J. Superoxide Dismutase: Improved assays and an assay applicable to acrylamid gels. *Analytical biochemistry*. 1971; 44: 276–8.
16. Rusanova D.V., Sudakova N.G. The relationship between the reactivity of cerebral vessels and the state of central afferent conducting structures under the influence of metallic mercury. *Acta Biomedica Scientifica*. 2013; 3(2): 27–31 (in Russian).
17. Rusanova D.V., Lakhman O.L. The state of central and peripheral conducting structures in patients in the long-term period of chronic mercury intoxication. *Medicina truda i promyshlennaya ekologiya*. 2015; (5): 14–7 (in Russian).
18. Kormos V., Gaszner B. Role of neuropeptides in anxiety, stress, and depression: from animals to humans. *Neuropeptides*. 2013; 4(6): 401–19.
19. Paul J., Gottmann K., Lessmann V. NT-3 regulates BDNF-induced modulation of synaptic transmission in cultured hippocampal neurons. *Neuroreport*. 2010; 12(12): 2635–39.
20. Petruska J.C., Kitay B., Boyce V.S., Kaspar B.K. Intramuscular AAV delivery of NT-3 alters synaptic transmission to motoneurons in adult rats. *Eur. J. Neurosci*. 2010; 32(6): 997–1005.
21. Nakajima K., Honda S., Tohyama Y., Imai Y. Neurotrophin secretion from cultured microglia. *J. Neurosci Res*. 2010; 65(4): 322–31.
22. Fang M., Yuan Y., Lu J., Li H.E. Scutellarin promotes microglia-mediated astrogliosis coupled with improved behavioral function in cerebral ischemia. *Neurochem Int*. 2016; 97: 154–171.
23. Nakajima K., Honda S., Tohyama Y., Imai Y. Neurotrophin secretion from cultured microglia. *J. Neurosci Res*. 2010; 65(4): 322–31.
24. Fang M., Yuan Y., Lu J., Li H.E. Scutellarin promotes microglia-mediated astrogliosis coupled with improved behavioral function in cerebral ischemia. *Neurochem Int*. 2016; 97: 154–71.
25. Kudaeva, I.V., Masnavieva L.B., Naumova O.V., Dyakovich O.A. Systematic analysis of the relationship between biochemical parameters in persons exposed to mercury. *Gigiyena i sanitariya*. 2018; 97(10): 990–4 (in Russian).
26. White R.P., Vallance P., Markus H.S. Effect of inhibition of nitric oxide synthase on dynamic cerebral autoregulation in humans. *Clin. Sci*. 2014; 99: 555–60.
27. Senyuk O.F., Skorobogatko O.V., Tarasenko P.D. Investigation of physiological functions of human ceruloplasmin. The effect of ceruloplasmin on immunocytes in normal and pathological conditions. *Biokhimiya*. 2014; 59(10): 1503–10 (in Russian).