

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2019

Наумова О.В., Кудяева И.В., Маснавиева Л.Б., Дьякович О.А.

МАРКЁРЫ СОСУДИСТОГО ТОНУСА И ВОСПАЛЕНИЯ У ЛИЦ, ЭКСПОНИРОВАННЫХ РТУТЬЮ

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Восточно-Сибирский институт медико-экологических исследований», 665827, Ангарск

Введение. Эндотелиальная дисфункция является важным звеном в развитии сердечно-сосудистых заболеваний. Существуют данные о том, что воздействие ртути и её соединений может являться фактором риска для развития ЭД. Цель – изучение маркёров эндотелиальной дисфункции у лиц с сердечно-сосудистой патологией, экспонированных и не экспонированных ртутью.

Материал и методы. Проведено поперечное обследование с применением биохимических методов у лиц, контактирующих в профессиональной деятельности с металлической ртутью со стажем работы более пяти лет, лиц с впервые установленным диагнозом хронической ртутной интоксикации и пациентов с хронической ртутной интоксикацией в отдалённом постконтактном периоде и лиц, не экспонированных ртутью.

Результаты. У обследованных лиц выявлены изменения в содержании биохимических показателей эндотелиальной дисфункции – снижение уровня оксида азота, повышенный уровень эндотелина-1, ангиотензина II, гистамина, hsCRP, гомоцистеина. Установленные нарушения в содержании маркёров ЭД являются патогенетическими факторами развития дисфункции эндотелия и как следствие – развития сердечно-сосудистой патологии при хроническом воздействии ртути.

Заключение. У лиц, экспонированных ртутью, наиболее выражены изменения в регуляции сосудистого тонуса, что может быть одним из факторов развития сосудистой патологии. При этом значимость показателей воспаления и повреждения эндотелия сосудов играет второстепенную роль.

Ключевые слова: ртуть; хроническое воздействие ртути; эндотелиальная дисфункция; маркёры эндотелиальной дисфункции; сердечно-сосудистые заболевания.

Для цитирования: Наумова О.В., Кудяева И.В., Маснавиева Л.Б., Дьякович О.А. Маркёры сосудистого тонуса и воспаления у лиц, экспонированных ртутью. *Гигиена и санитария*. 2019; 98 (10): 1079-1084. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0016-9900-2019-98-10-1079-1084>

Для корреспонденции: Наумова Ольга Вячеславовна, младший научный сотрудник лаборатории иммуно-биохимических и молекулярно-генетических исследований в гигиене ФГБНУ «Восточно-Сибирский институт медико-экологических исследований», 665827, Ангарск. E-mail: Naumova-Olga-V@mail.ru

Финансирование. Работа выполнена в рамках средств, выделяемых для выполнения государственного задания ФГБНУ ВСИМЭИ.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Участие авторов: концепция и дизайн исследования – Кудяева И.В., Наумова О.В.; сбор и обработка материала – Наумова О.В., Маснавиева Л.Б., Дьякович О.А.; статистическая обработка – Наумова О.В.; написание текста – Наумова О.В.; редактирование – Кудяева И.В., Наумова О.В.

Поступила 15.07.2019

Принята к печати 17.09.19

Опубликована: октябрь 2019

Naumova O.V., Kudyaeva I.V., Masnavieva L.B., Dyakovich O.A.

MARKERS OF VASCULAR TONE AND INFLAMMATION IN PERSONS EXPOSED TO MERCURY*East-Siberian Institute of Medical and Ecological Research, Angarsk, 665827, Russian Federation*

Introduction. Endothelial dysfunction (ED) is an important link in the development of cardiovascular disease. There is evidence that exposure to mercury and its compounds can be a risk factor for the development of ED.

The aim - the study of endothelial dysfunction markers involved in the regulation of vascular tone, inflammation, and vascular endothelial damage in patients with cardiovascular disease, the exposed and unexposed mercury.

Material and Methods. In persons exposed due to their occupational activities with metallic mercury, who had been working for over five years, people with newly diagnosed chronic mercury intoxication and patients with chronic mercury intoxication in the long post-exposure period, and the persons are not exposed mercury a cross-sectional survey was conducted using biochemical methods

Results. In examinees there have been revealed changes in the content of biochemical indices of ED – reducing nitrogen oxide, an elevated level of endothelin-1, angiotensin II, histamine, hsCRP, homocysteine. There has been established a breach in the content of ED markers that are pathogenic factors in the development of ED and, as a consequence, the development of cardiovascular disease in chronic mercury exposure.

Conclusion. In persons exposed to mercury there were the most pronounced changes in the regulation of vascular tone, which may be one of the factors in the development of vascular disease. At the same time the importance of inflammation indices and vascular endothelial damage plays a secondary role.

Keywords: mercury; chronic exposure to mercury; endothelial dysfunction; markers of endothelial dysfunction; cardiovascular disease.

For citation: Naumova O.V., Kudyaeva I.V., Masnavieva L.B., Dyakovich O.A. Markers of vascular tone and inflammation in persons exposed to mercury. *Gigiena i Sanitariya (Hygiene and Sanitation, Russian journal)* 2019; 98 (10): 1079-1084. (In Russian). DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0016-9900-2019-98-10-1079-1084>

For correspondence: Olga V. Naumova, Junior Researcher, Laboratory of Immuno-Biochemical and Molecular Genetic Research in Hygiene, East-Siberian Institute of Medical and Ecological Research, Angarsk, 665827, Russian Federation. E-mail: Naumova-Olga-V@mail.ru

Information about authors: Naumova O.V., <http://orcid.org/0000-0002-5353-2268>; Kudyaeva I.V., <http://orcid.org/0000-0002-5608-0818>; Masnavieva L.B., <http://orcid.org/0000-0002-1400-6345>; Dyakovich O.A. <http://orcid.org/0000-0002-4903-1401>

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

Acknowledgment. Financing of the work was carried out at the expense of funds allocated for the state assignment of the East-Siberian Institute of Medical and Ecological Research

Contribution: Concept and design of the study – Kudyaeva I.V., Naumova O.V.; Collection and processing of the material – Naumova O.V., Masnavieva L.B., Dyakovich O.A.; Statistical processing – Naumova O.V.; Writing text – Naumova O.V.; Approval of the final version of the article, responsibility for the integrity of all parts of the article – all co-authors.

Received: July 15, 2019

Accepted: September 17, 2019

Published: October 2019

Введение

В прошедшие десятилетия в результате загрязнения окружающей среды интоксикации ртутью достигли высокого уровня [1, 2]. Эпизоды отравления ртутью в основном связаны с употреблением заражённой ртутью пищи (морепродукты, рыба) и профессиональным воздействием ртути [3–5]. Доказано, что экспозиция метилртутью в зрелом возрасте может увеличить риск сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [6, 7]. При хронических отравлениях парами ртути в первую очередь наблюдаются изменения со стороны нервной системы [8]. Также существуют данные о том, что воздействие ртути и её соединений может являться фактором риска для развития эндотелиальной дисфункции (ЭД) [6, 9–11]. Известно, что в результате хронической интоксикации ртутью эффекты её воздействия на сосуды включают окислительный стресс, воспаление, тромбоз, дисфункцию гладкой мускулатуры сосудов, дислипидемию, нарушения иммунных реакций и митохондриальных функций [6, 9–20]. Ранее проведённые исследования позволили установить наличие ЭД у лиц, экспонированных ртутью [21–25]. Для выяснения особенностей изменения маркёров ЭД, обусловленных воздействием ртути, представляет интерес сравнение этих показателей у лиц с ССЗ, экспонированных и не экспонированных ртутью. Целью данной работы явилось изучение маркёров эндотелиальной дисфункции у лиц с сердечно-сосудистой патологией, контактирующих в профессиональной деятельности с ртутью и не экспонированных ртутью.

Материал и методы

В условиях клиники ФГБНУ «Восточно-Сибирский институт медико-экологических исследований» были обследованы 62 человека, контактирующие в профессиональной деятельности с металлической ртутью. У 32 лиц врачами-профпатологами был установлен диагноз хронической ртутной интоксикации (ХРИ). Все обследованные были разделены на группы. В первую группу вошли 30 человек со стажем работы во вредных условиях труда более 5 лет (стажированные рабочие), не имеющие профессионального заболевания. Во вторую группу вошли лица с впервые установленным диагнозом ХРИ – 8 человек. Третью группу составили 24 человека с диагнозом ХРИ в отдалённом постконтактном периоде (на момент обследования период разобщения с токсикантом составлял более 5 лет) (ХРИотд.). У всех пациентов была установлена сопутствующая сердечно-сосудистая патология – артериальная гипертензия (АГ) или ишемическая болезнь сердца (ИБС). Группу сравнения (4-я группа) составил 21 человек с АГ или ИБС, не контактирующий в профессиональной деятельности с металлической ртутью. Возраст, стаж, экспозиционная нагрузка в изучаемых группах представлены в табл. 1. Расчёт экспозиционной нагрузки ртутью проводился в соответствии с «Руководством по гигиенической оценке факторов рабочей среды и трудового процесса»* сотрудниками лаборатории эколого-гигиенических исследований (руководитель – д.б.н. М.П. Дьякович).

* Руководство по гигиенической оценке факторов рабочей среды и трудового процесса. Критерии и классификация условий труда. Р2.2.2006-05. М.: 2005. 137 с.

Материалом для лабораторных исследований служила венозная кровь. Забор крови производили в утренние часы из локтевой вены после 12-часового перерыва в приёме пищи с помощью вакуумных систем типа Vacuette. Из пробирок с активатором свёртывания отделяли сыворотку, аликвотировали её, замораживали и хранили при -70°C до проведения биохимических исследований. Суммарное содержание стабильных метаболитов оксида азота (NO_x) определяли спектрофотометрическим методом с использованием реактива Грисса [26]. Концентрацию эндотелина-1, серотонина, гистамина, ангиотензина II, высокочувствительного С-реактивного белка (hsCRP), гомоцистеина (ГЦ) и фактора Виллебранда (vWF) определяли методом иммуноферментного анализа при помощи следующих тест-систем – Biomedica ENDOTELIN(1-21) BIOMEDICA GRUPPE (Австрия); Serotonin EIA LDN (Германия); Histamine ELISA LDN (Германия); Human Angiotensin II ELISA Kit RayBiotech, Inc. (США); hsCRP ELISA BIOMERICA (США); Homocysteine EIA Axis (Великобритания); vWF: Ag ELISA Technoclone (Австрия) соответственно на ИФА-ридере (BioTek, США).

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

Статистическую обработку результатов проводили с использованием пакета прикладных программ «Statistica 6.0» Stat_Soft® Inc. (правообладатель лицензии – ФГБНУ ВСИМЭИ). Проверку нормальности распределения количественных показателей выполняли с использованием критерия Шапиро–Уилка. Для проверки нулевой гипотезы об отсутствии различий между независимыми группами проводили анализ ANOVA Краскела–Уоллиса, различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Парное межгрупповое сравнение показателей осуществляли с использованием непараметрического метода U -критерия Манна–Уитни с применением поправки Бенферрони при оценке значения p . В этом случае различия считали статистически значимыми в соответствии с количеством групп ($p < 0,008$). Результаты исследований в таблицах, рисунках и по тексту представлены в виде значений: медианы (Med) и интерквартильного диапазона – верхнего (Q_{25}) и нижнего (Q_{75}) квартилей [27]. Относительная частота встречаемости признака приведена с указанием границ 95% доверительного интервала (ДИ). В качестве t -критерия использовали значение 1,96. Для выявления зависимостей между изучаемыми показателями использовали корреляционный анализ с применением коэффициента ранговой корреляции Спирмена.

Результаты

Результаты определения маркёров ЭД, участвующих в регуляции сосудистого тонуса, представлены в табл. 2.

У всех обследованных пациентов было выявлено снижение содержания стабильных метаболитов NO_x (см. табл. 2). Низкий уровень данного анализа наблюдался у 60–91% обследованных. Следует отметить, что в группе сравнения с ССЗ средний уровень NO_x был наиболее низким и статистически значимо отличался от такового уровня в группе ХРИотд. ($p = 0,002$). Образование в эндотелии оксида азота ослабляет констрикторную реакцию, вызванную ангиотензином II, который образуется в результате активации ренин-ангиотензиновой системы. Следу-

Таблица 1

Характеристика обследуемых групп, Med (Q_{25} – Q_{75})

Показатель	Группа				p
	1-я стажированные с ССЗ, $n = 30$	2-я ХРИ с ССЗ, $n = 8$	3-я ХРИотд. с ССЗ, $n = 24$	4-я сравнения с ССЗ, $n = 21$	
Возраст, годы	52 (44–50)	50 (45–55)	55 (50–58)	46 (44–50)	0,008
Стаж работы, годы	17 (11–28)	23 (19–27)	16 (11–20)	–	–
Экспозиционная нагрузка, мг	2 (1–3)	3 (2–8)	4 (3–6)	–	–

Примечание. p – уровень статистической значимости по ANOVA Краскела–Уоллиса ($p < 0,05$).

Таблица 2

Концентрация маркёров ЭД, участвующих в регуляции сосудистого тонуса у обследованных, Med (Q₂₅–Q₇₅)

Показатель	Референтный уровень	Группа				p
		1-я стажированные с ССЗ, n = 30	2-я ХРИ с ССЗ, n = 8	3-я ХРИ отд. с ССЗ, n = 24	4-я сравнения с ССЗ, n = 21	
NO _x , мкмоль/л	32,5–45,6	25,2 (7,9–42,9)	24,5 (19,1–30,1)	25,8* (21,1–29,0)	18,2 (14,9–20,1)	0,08
	Частота отклонений, % [ДИ]	↓60 [40–81]	↓86 [46–100]	↓75 [51–99]	↓91 [73–100]	–
Эндотелин-1, фмоль/мл	0,26–1,0	1,2 (1,02–2,10)	1,75 (0,99–2,59)	1,19 (0,95–1,56)	1,05 (0,51–3,00)	0,76
	Частота отклонений, % [ДИ]	↑72 [46–98]	↑63 [17–100]	↑70 [47–93]	↑48 [22–74]	–
Серотонин, нг/мл	40–400	33,9* (15,3–139,9)	3042** (234–6237)	661** (107–6162)	631,7 (492,4–853,8)	0,000
	Частота отклонений, % [ДИ]	↓63 [43–84]	↑63 [17–100]	↑57 [32–81]	↑90 [72–108]	–
Гистамин, нг/мл	< 1,0	2,36 (1,48–3,03)	2,87 (1,19–4,93)	1,05 (0,58–2,73)	2,80 (1,52–2,85)	0,08
	Частота отклонений, % [ДИ]	↑88 [70–100]	↑75 [33–100]	↑50 [26–74]	↑100 [84–116]	–
Ангиотензин II, нг/мл	0,01–0,06	0,481* (0,003–4,601)	0,703* (0,351–2,500)	0,427* (0,269–0,905)	0,012 (0,000–0,261)	0,02
	Частота отклонений, % [ДИ]	↑76 [53–99]	↑100 [86–114]	↑90 [72–100]	↑57 [31–83]	–

Примечание. Здесь и в табл. 3: ↑ – превышение уровня анализа за пределы референтной границы; ↓ – снижение уровня анализа за пределы референтной границы; p – уровень статистической значимости по ANOVA Краскела–Уоллиса ($p < 0,05$); * – различия статистически значимы по U-критерию Манна–Уитни ($p < 0,008$) по сравнению с группой сравнения; ** – различия статистически значимы по U-критерию Манна–Уитни ($p < 0,008$) по сравнению с группой стажированных с ССЗ.

ет отметить, что уровень ангиотензина II находился в диапазоне повышенных значений у лиц, контактирующих в профессиональной деятельности с металлической ртутью (см. табл. 2), и частота отклонений от нормы составила 76–100%, в группе сравнения – 57%. Средний уровень данного анализа у лиц, не экспонированных ртутью, не превышал референтную границу и статистически значимо отличался по сравнению с таковым в 1-й, 2-й, 3-й группах – $p = 0,008$, $p = 0,002$, $p = 0,005$ соответственно.

Концентрация эндотелина-1 у стажированных лиц и пациентов с диагнозом ХРИотд. была выше границы верхнего референтного значения и составила 1,24 (1,02–2,1) и 1,19 (0,95–1,56) фмоль/мл соответственно, а у пациентов с ХРИ находилась в диапазоне повышенных значений – 1,75 (0,99–2,59) фмоль/мл. В группе сравнения уровень эндотелина-1 был равен 1,05 (0,51–3) фмоль/мл. При этом не было выявлено статистически значимых межгрупповых различий. Доля лиц, у которых был обнаружен повышенный уровень эндотелина-1, составила 72; 63; 70 и 48% для 1-й, 2-й, 3-й и 4-й когорт соответственно (см. табл. 2).

К медиаторам, обладающим действием на эндотелий, относится свободный гистамин. Средняя концентрация гистамина у всех обследованных превышала референтный уровень, при этом в группе ХРИотд. повышенный уровень данного вещества встречался у 50% лиц при сравнении с 4-й группой (см. табл. 2).

Сосудосуживающее действие маркёров ЭД (ангиотензин II, эндотелин-1, гистамин) усиливает серотонин. У обследованных с диагнозом ХРИ и группы сравнения концентрация данного вещества превышала референтный уровень. В группе стажированных рабочих средняя концентрация серотонина была ниже референтного значения и соответственно отличалась от таковой в группе сравнения ($p = 0,00001$) и группах пациентов с ХРИ ($p = 0,001$ и $p = 0,00001$), а частота пациентов с низким уровнем в данной группе обследованных составила 63% (см. табл. 2).

Результаты определения маркёров сосудистого воспаления и повреждения в группах обследованных представлены в табл. 3.

В настоящее время в клинической практике используют определение hsCRP. В группе сравнения и у пациентов с ХРИотд. его средний уровень приближался к верхней границе референтного уровня (см. табл. 3). Частота лиц с повышенным уровнем данного анализа составила 24; 38; 47 и 35% в 1-й, 2-й, 3-й и 4-й группах соответственно.

Образование оксида азота также угнетает гомоцистеин, его средний уровень в группах стажированных, лиц с ХРИотд. и сравнения выходил за рамки референтных значений (см. табл. 3), частота превышения нормативных величин составила 60; 48 и 71% соответственно. В группе ХРИ средний уровень ГЦ соответствовал референтному значению, а повышенное содержание встречалось у 38% лиц.

Таблица 3

Концентрация показателей сосудистого воспаления и повреждения у обследованных, Med (Q₂₅–Q₇₅)

Показатель	Референтный уровень	Группа				p
		1-я стажированные с ССЗ, n = 30	2-я ХРИ с ССЗ, n = 8	3-я ХРИ отд. с ССЗ, n = 24	4-я сравнения с ССЗ, n = 21	
hsCRP, мг/л	0,068–3	2,3 (0,7–3,5)	2,3 (1,5–4,0)	2,9 (1,6–4,3)	2,9 (1,4–5,0)	0,66
	Частота отклонений, % [ДИ]	↑24 [2–50]	↑38 [8–83]	↑47 [15–78]	↑35 [9–61]	–
Гомоцистеин, мкмоль/л	5–15	19,2 (13,1–22,1)	13,5 (11,1–20,3)	17,2 (12,7–25,1)	16,7 (14,9–19,7)	0,50
	Частота отклонений, % [ДИ]	↑60 [34–86]	↑38 [8–83]	↑48 [23–73]	↑71 [47–95]	–
Фактор Виллебранда, Ед/мл	0,5–1,5	0,95* (0,74–1,27)	0,29 (0,19–0,30)	0,71 (0,56–1,11)	0,53 (0,40–0,57)	0,0001
	Частота отклонений, % [ДИ]	↑7 [6–20]	–	–	–	–

Маркёром активации ЭД считают фактор Виллебранда [28, 29]. Средний уровень данного анализа не выходил за рамки референтного значения в обследованных группах (см. табл. 3) и только у 7% стажированных лиц был повышен. При этом были выявлены различия ($p < 0,008$) по сравнению с 4-й группой.

Результаты корреляционного анализа взаимосвязей изучаемых биохимических показателей у стажированных лиц с ССЗ показали наличие положительной ассоциации между содержанием серотонина и гомоцистеина ($R = 0,46$; $p = 0,04$). У лиц с впервые установленной ХРИ с ССЗ были выявлены корреляционные связи с экспозиционной нагрузкой и стажем работы во вредных условиях, с ними коррелировал уровень эндотелина-1 ($R = 0,93$; $p = 0,001$ и $R = 0,78$; $p = 0,02$ соответственно). В этой же группе обследуемых была выявлена сильная отрицательная ассоциация между содержанием оксида азота и ангиотензина II ($R = -0,89$; $p = 0,02$) и сильные положительные связи между уровнем оксида азота и серотонина ($R = 0,86$; $p = 0,01$), hsCRP и ангиотензина II ($R = 0,75$; $p = 0,05$). В группе ХРИотд. с сопутствующими ССЗ установлено, что содержание оксида азота было ассоциировано с концентрацией ангиотензина II ($R = 0,58$; $p = 0,02$), а гистамина – с vWF ($R = 0,9$; $p = 0,002$). В группе сравнения не было выявлено корреляционных взаимосвязей между изучаемыми маркёрами ЭД.

Обсуждение

Эндотелий является активным внутренним слоем кровеносного сосуда. Он генерирует множество маркёров, которые регулируют тонус сосудов (оксид азота, эндотелин-1, серотонин, гистамин, ангиотензин II), адгезию циркулирующих клеток крови (молекулы межклеточной адгезии 1-го типа – sICAM-1 и молекулы адгезии сосудистого эндотелия 1-го типа – sVCAM-1), пролиферацию гладких мышц (фактор роста эндотелия сосудов – VEGF) и воспаление (hsCRP, ГЦ, vWF). Нарушения в образовании данных маркёров могут способствовать развитию ССЗ. Эндотелиальные клетки чувствительны к различным повреждающим факторам, таким как деформация сдвига, свободные радикалы, воспалительные цитокины или повышенные концентрации проатерогенных фракций холестерина. Наиболее вероятным звеном, повреждающимся в эндотелии при перечисленных нарушениях, является система синтеза важного эндотелиального фактора – оксида азота.

Установленное снижение уровня стабильных метаболитов оксида азота в крови лиц, подверженных хроническому воздействию ртути, усугубляет процессы избыточной вазоконстрикции и может быть причиной развития сосудистой патологии. Как известно, эндотелин-1 имеет очень выраженный вазоконстрикторный эффект, который не всегда отменяется действием вазодилатора, в том числе и оксида азота [30]. У всех обследованных лиц уровень эндотелина-1 находился в диапазоне повышенных значений, что может быть одной из причин сниженного уровня оксида азота. Среди важных свойств эндотелина-1 необходимо отметить его способность индуцировать временную вазодилатацию, связанную с повышением высвобождения NO из эндотелиальных клеток, причём этот процесс возможен только при сохранённой функции эндотелия [31]. Учитывая данный факт, можно предположить, что повышенный уровень данного пептида при параллельном стойком снижении концентрации NO_x, развивающиеся вследствие хронического воздействия ртути, свидетельствуют о выраженных нарушениях функций эндотелия. В то же время известно, что катехоламины, ангиотензин II, липопротеины высокой плотности, факторы роста активируют внутриклеточные механизмы синтеза эндотелина-1 без взаимодействия с рецепторами плазмолемы, путём непосредственного влияния на протеникиназу C [32]. У лиц, экспонированных ртутью, было выявлено повышенное содержание ангиотензина II в отличие от такового уровня в группе сравнения.

Также в регуляции сосудистого тонуса участвует серотонин, который осуществляет вазоконстрикцию через рецепторы, расположенные на мембране гладкомышечных клеток, и вазодилатацию, активируя мембранные рецепторы клеток эндотелия сосудов [33]. Полученные результаты свидетельствуют о том, что у стажированных лиц происходит ослабление механизмов вазодилатации за счёт снижения уровня серотонина. У пациентов с

ХРИ высокое содержание серотонина, вызванное органическим поражением в ЦНС, может усугублять нарушения в регуляции тонуса сосудов.

В регуляции сосудистого тонуса может принимать участие гистамин, который увеличивает проницаемость сосудов, разрыхляя соединение между соседними эндотелиальными клетками, выстилающими сосуды. Определение данного маркёра показало повышение его концентрации у всех обследованных, подвергавшихся хроническому воздействию ртути. Возможно, это связано с тем, что при поступлении в организм ксенобиотиков количество свободного гистамина увеличивается. Свободный гистамин обладает высокой способностью к увеличению проницаемости стенок сосудов. В ответ на этот стимул клетки эндотелия реагируют усилением синтеза веществ, вызывающих расслабление гладкомышечных клеток сосудистой стенки – в первую очередь NO_x. Тем не менее нами было выявлено снижение уровня стабильных метаболитов NO_x у обследованных. Таким образом, мы видим дисбаланс регуляции сосудистого тонуса, характеризующийся усилением механизмов вазоконстрикции (увеличение синтеза эндотелина-1, ангиотензина II и гистамина) и ослаблением вазодилатации (снижение серотонина и оксида азота).

hsCRP, продуцируемый макрофагами и мышечными клетками сосудистой стенки, оказывает угнетающее действие на синтез оксида азота путём дестабилизации эндотелиальной синтазы оксида азота, что обуславливает нарушения в функционировании эндотелия сосудов и его дисфункцию [34]. Многочисленные исследования показали, что повышенные уровни hsCRP связаны с возрастанием риска к возникновению ССЗ. Случаи, в которых уровень hsCRP превышает 3 мг/л, должны рассматриваться как фактор риска ССЗ. Результаты исследования показали наличие повышенного уровня hsCRP (> 3 мг/л) у 24–47% обследованных. Учитывая это, можно предположить, что у лиц, имеющих повышенные значения hsCRP, нарушения в функционировании эндотелия могут быть более значительными, чем у обследованных без такового уровня. Также повышает риск развития ССЗ гомоцистеин, содержание которого было выше референтного уровня в 1-й, 3-й и 4-й группах обследованных. В крови ГЦ окисляется с образованием свободных радикалов, вызывающих окисление липопротеинов низкой плотности и повреждение эндотелиоцитов, тем самым повреждая внутренний слой артериальной выстилки [35].

Повреждение сосудистой стенки приводит к тому, что фактор Виллебранда взаимодействует с ее первичным матричным компонентом и вызывает агрегацию тромбоцитов с образованием тромбоцитарной пробки. То есть vWF участвует во взаимодействии тромбоцитов с повреждённым субэндотелиальным слоем [28, 29]. vWF синтезируется в эндотелии и мегакариоцитах и принимает участие в сосудисто-тромбоцитарном гемостазе, обеспечивая адгезию тромбоцитов к сосудистой стенке. Циркулирующий vWF в физиологических условиях не связывает тромбоциты. По результатам исследования, концентрация данного маркёра была в норме у всех обследованных лиц, только в группе стажированных рабочих у 7% было выявлено повышенное vWF.

Полученные результаты взаимосвязей биохимических показателей ЭД различной направленности свидетельствуют о наличии патологических изменений в эндотелии сосудов у лиц, экспонированных ртутью, в которые вовлечены разные звенья ЭД. При этом у стажированных рабочих с ССЗ данные связи имеют меньшую силу. У пациентов с впервые установленным диагнозом ХРИ отмечается вклад производственных факторов (экспозиционная нагрузка, стаж) и показателей сосудистого тонуса и воспаления. У лиц в отдалённом периоде ХРИ мы также наблюдаем вовлечённость в процесс развития ЭД взаимосвязи маркёров сосудистого тонуса и воспаления.

Таким образом, были установлены изменения в содержании биохимических показателей ЭД при хроническом воздействии ртути (снижение уровня оксида азота, повышенный уровень эндотелина-1, ангиотензина II, гистамина, hsCRP, гомоцистеина), которые являются патогенетическими факторами развития дисфункции эндотелия и как следствие – развития сердечно-сосудистой патологии. У лиц, не экспонированных ртутью, были выявлены следующие признаки ЭД – концентрация NO_x была снижена больше среди всех обследованных групп; при этом вы-

сокий уровень ЭТ-1 встречался реже, и среднее его содержание приближалось к референтному уровню; уровень ангиотензина II был в норме, высокие его концентрации встречались реже, чем у лиц, экспонированных ртутью; уровень гистамина у всех лиц группы сравнения превышал референтный уровень; среди показателей воспаления и повреждения эндотелия содержание гомоцистеина находилось в диапазоне повышенных значений у большинства лиц в отличие от такового уровня у экспонированных ртутью обследованных.

Заключение

Учитывая полученные результаты, можно отметить, что при производственном воздействии ртути у обследованных лиц наиболее выражены изменения в регуляции сосудистого тонуса, которые наблюдаются в нарушении эндотелийзависимого расслабления гладких мышц сосудов из-за уменьшенного синтеза оксида азота, на фоне увеличенной продукции вазоконстрикторов (ангиотензин II, эндотелин-1), что может быть одним из факторов развития сосудистой патологии. При этом значимость показателей воспаления и повреждения эндотелия сосудов (повышенный уровень hsCRP и ГЦ) играет второстепенную роль и отражает этапность вовлечения маркеров эндотелиальной дисфункции в её развитие при хронической интоксикации ртутью.

Литература

(пп. 1, 3–7, 9–20, 31–34 см. References)

2. Роль сектора здравоохранения в реализации Минаматской конвенции о ртути: итоги региональных семинаров ВОЗ для министерств здравоохранения. Женева: Всемирная организация здравоохранения (WHO/CDS/EPR/GIP/18.10). 2018. 20 с.
8. Лакман О.Л., Катаманова Е.В., Константинова Т.Н., Шевченко О.И., Мещерягин В.А., Андреева О.К. и др. Современные подходы к классификации профессиональной интоксикации ртутью. *Экология человека*. 2009; 12: 22–7.
21. Попкова О.В., Маснавиева Л.Б. Состояние показателей эндотелиальной дисфункции у лиц, подвергавшихся хроническому воздействию ртути. В сб.: *Экологические и медицинские проблемы Сибири. Материалы межрегиональной научно-практической конференции молодых учёных*. Ангарск; 2012. с. 152–7.
22. Попкова О.В., Кудяева И.В. Содержание высокочувствительного СРБ в крови у лиц экспонированных ртутью. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2014; 9: 131–2.
23. Попкова О.В., Кудяева И.В., Маснавиева Л.Б., Дьякович О.А. Показатели, характеризующие регуляцию тонуса сосудов у лиц, подвергавшихся хроническому воздействию ртути. В кн.: *Сб. материалов Всерос. конф. «Общие закономерности формирования профессиональных и экологически обусловленных заболеваний: патогенез, диагностика, профилактика»*. Иркутск: РИО ГБОУ ДПО ИГМАПО; 2014: 124–7.
24. Кудяева И.В., Попкова О.В., Катаманова Е.В., Дьякович О.А., Маснавиева Л.Б., Бударина Л.А. Биохимические механизмы развития сердечно-сосудистой патологии при хронической экспозиции парами ртути. В кн.: *Сб. трудов Второго международного симпозиума «Ртуть в биосфере: эколого-геохимические аспекты»*. Новосибирск: ИИХ СО РАН, 20–24 сентября 2015. 210–4.
25. Наумова О.В., Кудяева И.В., Маснавиева Л.Б., Дьякович О.А., Белик В.П. Молекулярно-генетические вопросы формирования эндотелиальной дисфункции у лиц, экспонированных ртутью. *Медицина труда и промышленная экология*. 2017; 1: 10–3.
26. Кудяева И.В., Маснавиева Л.Б. Методы оценки оксидативного статуса в лабораторной практике. *Медицинский алфавит*. 2015; 1 (2): 14–8.
27. Реброва О.Ю. *Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ Statistica*. М.: Медиа Сфера; 2006. 312 с.
28. Соколов Е.И., Гришина Т.И., Штин С.Р. Влияние фактора Виллебранда и эндотелина-1 на формирование тромботического статуса при ишемической болезни сердца. *Кардиология*. 2013; 3: 25–30.
29. Поливода С.Н., Черепок А.А. Фактор Виллебранда как маркер эндотелиальной дисфункции у пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы. *Украинский ревматологический журнал*. 2000; 1: 13–8.
30. Власов Т.Д. Механизмы гуморальной регуляции сосудистого тонуса, часть 2. *Регионарное кровообращение и микроциркуляция*. 2002; 1 (4): 68–73.
35. Григорьева Д.В., Горудко И.В., Костевич В.А., Соколов А.В., Буко И.В., Васильев В.Б. и др. Активность миелопероксидазы в плазме крови как критерий эффективности лечения пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. *Биомедицинская химия*. 2016; 62 (3): 318–24.

References

1. Poulin J., Gibb H. Mercury: Assessing the environmental burden of disease at national and local levels. Editor Prüss-Üstün A. World Health Organization (WHO Environmental Burden of Disease Series N 16). Geneva; 2008. 60 p.
2. Health sector involvement in the Minamata Convention on Mercury: Outcomes of World Health Organization regional workshops for ministries of health. World Health Organization (WHO/CED/PHE/EPE/18.10). Geneva; 2018. 20 p.
3. Clarkson T.W., Magos L., Myers G.J. The toxicology of mercury – current exposures and clinical manifestations. *N Engl J Med*. 2003; 349: 1731–37. DOI: 10.1056/NEJMra022471.
4. Honda S., Hylander L., Sakamoto M. Recent advances in evaluation of health effects on mercury with special reference to methylmercury: a minireview. *Environ Health Prev Med*. 2006; 11: 171–6. DOI: 10.1007/BF02905275.
5. Hylander L.D., Goodsite M.E. Environmental costs of mercury pollution. *Sci Total Environ*. 2006; 368: 352–70. DOI: 10.1016/j.scitotenv.2005.11.029.
6. Kishimoto T., Oguri T., Abe M., Kajitani H., Tada M. Inhibitory effect of methylmercury on migration and tube formation by cultured human vascular endothelial cells. *Arch Toxicol*. 1995; 69: 357–61.
7. Virtanen J.K., Rissanen T.H., Voutilainen S., Tuomainen T.P. Mercury as a risk factor for cardiovascular diseases. *J Nutr Biochem*. 2007; 18 (2): 75–85. DOI: 10.1016/j.jnutbio.2006.05.001.
8. Lakhman O.L., Katamanova E.V., Konstantinova T.N., Shevchenko O.I., Meshchagin V.A., Andreeva O.K. et al. Contemporary approaches to the classification of occupational mercury intoxication. *Ekologiya cheloveka [Human Ecology]*. 2009; 12: 22–7. (in Russian)
9. Jansson G., Harms-Ringdahl M. Stimulating effects of mercuric and silver ions on the superoxide anion production in human polymorphonuclear leukocytes. *Radic Res Commun*. 1993; 18: 87–98.
10. Lin T.H., Huang Y.L., Huang S.F. Lipid peroxidation of rats administered with methylmercuric chloride. *Biol Trace Elem Res*. 1996; 54: 33–41. DOI: <https://doi.org/10.1007/BF02785318>.
11. Lund B.O., Miller D.M., Woods J.S. Studies on Hg(II)-induced H₂O₂ formation and oxidative stress *in vivo* and *in vitro* in rat kidney mitochondria. *Biochem Pharmacol*. 1993; 45: 2017–24. DOI: 10.1016/0006-2952(93)90012-L.
12. Clarkson T.W. The toxicology of mercury. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 1997; 34: 369–403. DOI: 10.3109/10408369708998098.
13. Wierzbicki R., Prazanowski M., Michalska M., Krajewska U., Mielicki W.P. Disorders in blood coagulation in humans occupationally exposed to mercuric vapors. *J Trace Elem Exp Med*. 2002; 15: 21–9. DOI: 10.1002/jtra.1055.
14. Salonen J.T., Seppänen K., Nyyssönen K., Korpela H., Kauhanen J., Kantola M. et al. Intake of mercury from fish, lipid peroxidation, and the risk of myocardial infarction and coronary, cardiovascular, and any death in eastern Finnish men. *Circulation*. 1995; 91: 645–55.
15. Wiggers G.A., Peçanha F.M., Briones A.M., Pérez-Girón J.V., Miguel M., Vassallo D.V. et al. Low mercury concentrations cause oxidative stress and endothelial dysfunction in conductance and resistance arteries. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2008; 295: 1033–43. DOI: 10.1152/ajpheart.00430.2008.
16. Magos L. Physiology and toxicology of mercury. *Met Ions Biol Syst*. 1997; 34: 321–70.
17. InSug O., Datar S., Koch C.J., Shapiro I.M., Shenker B.J. Mercuric compounds inhibit human monocyte function by inducing apoptosis: evidence for formation of reactive oxygen species, development of mitochondrial membrane permeability transition and loss of reductive reserve. *Toxicology*. 1997; 124: 211–24. DOI: 10.1016/S0300-483X(97)00153-4.
18. Mazerik J.N., Mikkilineni H., Kuppasamy V.A., Steinhour E., Steinhour E., Peltz A. et al. Mercury activates phospholipase A₂ and induces formation of arachidonic acid metabolites in vascular endothelial cells. *Toxicol Mech Methods*. 2007; 17: 541–57. DOI: 10.1080/15376510701380505.
19. Park S.T., Lim K.T., Chung Y.T., Kim S.U. Methylmercury-induced neurotoxicity in cerebral neuron culture is blocked by antioxidants and NMDA receptor antagonists. *Neurotoxicology*. 1996; 17: 37–45.
20. Shenker B.J., Guo T.L., Shapiro I.M. Low-level methylmercury exposure causes human T-cells to undergo apoptosis: evidence of mitochondrial dysfunction. *Environ Res*. 1998; 77: 149–59. DOI: 10.1006/enrs.1997.3816.
21. Popkova O.V., Masnavieva L.B. Index state of endothelial dysfunction in persons chronically exposed to mercury. In: *Ecological and medical problems of Siberia. Proceedinds of the interregional scientific-practical conference of young scientists [Ekologicheskoye i meditsinskoye problemy Sibiri. Materialy mezhregional'noy nauchno-prakticheskoy konferentsii molodykh uchemykh]*. Angarsk; 2012. p. 152–7.
22. Popkova O.V., Kudaeva I.V. The content of high-sensitivity CRP in the blood of persons exposed mercury. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*. 2014; 9: 131–2. (in Russian)

23. Popkova O.V., Kudaeva I.V., Masnavieva L.B., Dyakovich O.A. Markers that characterize the regulation of vascular tone in persons chronically exposed to mercury. *Proceedings of the Russian conference "The general regularities of the formation of professional and environmentally caused diseases: pathogenesis, diagnosis, prevention" [Materialy Vserossiyskoy konferentsii «Obshchiye zakonomernosti formirovaniya professional'nykh i ekologicheskii obuslovlennykh zabolevaniy: patogenez, diagnostika, profilaktika»]*. Irkutsk: RIO GBOU DPO IGMAPO. 2014: 124–7. (in Russian)
24. Kudaeva I.V., Popkova O.V., Katamanova E.V., Dyakovich O.A., Masnavieva L.B., Budarina L.A. Biochemical mechanisms of development of the cardiovascular disease in chronic exposure of mercury vapor. *Proceedings of the Second International Symposium on "Mercury in the biosphere: ecological-geochemical aspects" [Trudy Vtorogo mezhdunarodnogo simpoziuma "Rtut' v biosfere: ekologo-geokhimicheskiye aspekty"]*. Novosibirsk: INKh SO RAN, 20–24 september 2015: 210–4. (in Russian)
25. Naumova O.V., Kudaeva I.V., Masnavieva L.B., D'yakovich O.A., Belik V.P. Molecular genetic aspects of endothelial dysfunction in individuals exposed to mercury. *Meditsina truda i promyshlennaya ekologiya [Russian Journal of Occupational Health and Industrial Ecology]*. 2017; 1: 10–3. (in Russian)
26. Kudaeva I.V., Masnavieva L.B. Methods for assessing oxidative status in the laboratory. *Meditsinskiy alfavit*. 2015; 1 (2): 14–8. (in Russian)
27. Rebrova O.Yu. *Statistical analysis of medical data. The use of the application package STATISTICA*. Moscow: Media Sfera; 2006. 312 p. (in Russian)
28. Sokolov E.I., Grishina T.I., Shtin S.R. Effect of von Willebrand factor and endothelin-1 on formation of thrombotic status in patients with ischemic heart disease. *Kardiologiya*. 2013; 3: 25–30. (in Russian)
29. Polivoda S.N., Cherepok A.A. The von Willebrand factor as a marker of endothelial dysfunction at the patients with diseases of cardiovascular system. *Ukrainskiy revmatologicheskii zhurnal*. 2000; 1: 13–8. (in Russian)
30. Vlasov T.D. The mechanisms of humoral regulation of vascular tone, Part 2. *Regionarnoe krovoobrashchenie i mikrotsirkulyatsiya*. 2002; 1 (4): 68–73. (in Russian)
31. Negrusz-Kawechka M. The role of endothelins in human cardiovascular disease. *Pol Mercuriusz Lek*. 2001; 11: 444–6.
32. Rothermund L., Pinto Y.M., Hocher B., Vetter R., Leggewie S., Koßmehl P. et al. Cardiac endothelin system impairs left ventricular function in rennin-dependent hypertension via sarcoplasmic reticulum Ca²⁺ uptake. *Circulation*. 2000; 102: 1582–8.
33. Feniuk W., Mylecharane E.J., Angus J.A., eds. *Serotonin: Actions, Receptors, Pathophysiology*. London: Macmillan Press; 1998.
34. Verma S., Szmítko P.E., Ridker P.M. C-reactive protein comes of age. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med*. 2005; 2 (1): 29–36. DOI: 10.1038/ncpcardio0074.
35. Grigorieva D.V., Gorudko I.V., Kostevich V.A., Sokolov A.V., Buko I.V., Vasilyev V.B. et al. Myeloperoxidase activity in blood plasma as a criterion of therapy for patients with cardiovascular disease. *Biomeditsinskaya khimiya*. 2016; 62 (3): 318–24. (in Russian)