

Наумова О.В., Кудаева И.В., Маснавијева Л.Б., Дьякович О.А.

Роль молекул межклеточной адгезии и антител к окисленным липопротеидам низкой плотности в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний при воздействии ртути

ФГБНУ «Восточно-Сибирский институт медико-экологических исследований»,
665827, Ангарск

Введение. Воздействие ртути и её соединений может являться фактором риска для развития сердечно-сосудистых заболеваний.

Цель – изучение уровня антител к окисленным липопротеидам низкой плотности (ЛПНП), молекул межклеточной адгезии – sICAM-1 и sVCAM-1 и фактора роста эндотелия сосудов VEGF у лиц, 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.

Результаты. У лиц, экспонированных ртутью, имеющих в качестве сопутствующих сердечно-сосудистые заболевания, уровень sVCAM-1 различался в зависимости от наличия/отсутствия интоксикации и приобретал максимальные значения в её отдалённом периоде, а концентрации sICAM-1 и антител к окисленным ЛПНП значимо не различались. В группах без сердечно-сосудистой патологии в анамнезе, экспонированных ртутью, концентрация sVCAM-1 у пациентов с интоксикацией превышала, а sICAM-1 была ниже в 1,5–2 раза таковой у стажированных лиц, уровень антител к окисленным ЛПНП был максимальным при наличии интоксикации в её начальном периоде.

Заключение. Роль антител к окисленным ЛПНП, молекул межклеточной адгезии заключается в их разнонаправленном участии в механизмах, сдерживающих или способствующих формированию сердечно-сосудистой патологии у лиц, экспонированных ртутью.

Ключевые слова: ртуть; хроническое воздействие ртути; сердечно-сосудистые заболевания; эндотелиальная дисфункция; маркеры эндотелиальной дисфункции; антитела к окисленным ЛПНП; молекулы межклеточной адгезии; sICAM-1; sVCAM-1

Для цитирования: Наумова О.В., Кудаева И.В., Маснавијева Л.Б., Дьякович О.А. Роль молекул межклеточной адгезии и антител к окисленным липопротеидам низкой плотности в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний при воздействии ртути. Гигиена и санитария. 2020; 99 (10): 1120-1126. <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2020-99-10-1120-1126>

Для корреспонденции: Наумова Ольга Вячеславовна, мл. науч. сотр. лаб. иммуно-биохимических и молекулярно-генетических исследований в гигиене ФГБНУ ВСИМЭИ, 665827, Ангарск. E-mail: Naumova-Olga-V@mail.ru

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

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

Поступила 10.07.2020

Принята к печати 18.09.2020

Опубликована 30.11.2020

Olga V. Naumova, Irina V. Kudaeva, Lyudmila B. Masnavieva, Olga A. Dyakovich

Role of intercellular adhesion molecules and antibodies to oxidized LDL in pathogenesis of cardiovascular diseases under mercury exposure

East-Siberian Institute of Medical and Ecological Research, Angarsk, 665827, Russian Federation

Introduction. Exposure to mercury and its compounds can be a risk factor for the development of cardiovascular diseases.

The aim of the study is to investigate the levels of antibodies to oxidized LDL, intercellular adhesion molecules sICAM-1, sVCAM-1, and VEGF in individuals exposed to mercury.

Material and Methods. A cross-sectional examination was carried out using biochemical methods in persons who have come into contact with metallic mercury with a work experience of more than five years, persons with a first established diagnosis of chronic mercury intoxication, and patients with chronic mercury intoxication in the long-term postexposure period.

Results. In persons exposed to mercury with concomitant cardiovascular diseases, the level of sVCAM-1 differed depending on the presence/absence of intoxication and acquired maximum values in its long-term period, while the concentrations of sICAM-1 and antibodies to oxidized LDL did not differ significantly. In the groups without cardiovascular pathology exposed to mercury, the concentration of sVCAM-1 was higher in patients with intoxication, and sICAM-1 was 1.5–2 times lower when compared with experienced individuals, the level of antibodies to oxidized LDL was maximum in the presence of intoxication in its initial period.

Discussion. The progression of chronic mercury intoxication is accompanied by an increase in the level of sVCAM-1, and a gradual decrease in the content of sICAM-1 to reference values. Trained workers were found to have elevated sICAM-1 levels.

Conclusion. The role of antibodies to oxidized LDL, intercellular adhesion molecules is their multidirectional participation in the mechanisms that inhibit or contribute to the formation of cardiovascular pathology in individuals exposed to mercury.

К е у о р д с : mercury; chronic mercury exposure; cardiovascular diseases; endothelial dysfunction; markers of endothelial dysfunction; antibody to oxidized LDL; molecules of intercellular adhesion; sICAM-1; sVCAM-1

For citation: Naumova O.V., Kudaeva I.V., Masnavieva L.B., Dyakovich O.A. Role of intercellular adhesion molecules and antibodies to oxidized LDL in pathogenesis of cardiovascular diseases under mercury exposure. *Gigiena i Sanitariya (Hygiene and Sanitation, Russian Journal)*. 2020; 99 (10): 1120-1126. <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2020-99-10-1120-1126> (In Russ.)

For correspondence: Olga V. Naumova, MD, junior research associate. 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 the authors:

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

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

Acknowledgment. The work was performed within the funds allocated for the implementation of the state task East-Siberian Institute of Medical and Ecological Research.

Contribution: Kudaeva I.V. – the concept and study design, editing. Naumova O.V. – research concept and design, material collection and processing, statistical processing, text writing, editing. Masnavieva L.B. – collection and processing of the material. Dyakovich O. A. – collection and processing of the material. All coauthors – approval of the final version of the article, responsibility for the integrity of all parts of the article.

Received: July 10, 2020

Accepted: September 18, 2020

Published: November 30, 2020

Введение

Ртуть является источником опасности не только в связи с воздействием на человека, контактирующего с металлом в процессе производства, но и вследствие поступления техногенной ртути в окружающую среду, что приводит к повышенной ртутной нагрузке у населения. При воздействии ртути у населения наблюдаются нарушения со стороны нервной, эндокринной, сердечно-сосудистой, иммунной систем [1–10]. Существуют доказательства того, что экспозиция метилртутью, которая образуется в районах ртутной техногенной нагрузки в морских и речных организмах, используемых населением в пищу, в зрелом возрасте может увеличить риск развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [11, 12].

Эндотелий сосудов является активной метаболической системой, которая осуществляет ряд важнейших функций. Нарушение этих функций может способствовать повышению агрегационных способностей моноцитов и тромбоцитов, гиперкоагуляции и окислению липопротеидов низкой плотности (ЛПНП). Окисленные ЛПНП увеличивают тонус сосудов, их сократимость за счёт подавления действия эндотелийзависимых вазодилататоров и повышения экспрессии эндотелина-1; стимулируют пролиферацию и миграцию гладкомышечных клеток, пролиферацию и инфильтрацию моноцитов в субэндотелии; увеличивают выработку эндотелиальными клетками адгезивных молекул (sICAM-1 (soluble intercellular adhesion molecules 1) – молекулы межклеточной адгезии 1-го типа и sVCAM-1 (soluble vascular cellular adhesion molecules 1) – молекулы адгезии сосудистого эндотелия 1-го типа), белка MCP-1 [13–15]. Также известно, что в ответ на повреждение эндотелия происходит выброс фактора роста эндотелия сосудов (VEGF – vascular endothelial growth factor), который стимулирует активацию, пролиферацию, миграцию, дифференцировку и выживаемость эндотелиальных клеток [16].

Целью данного исследования явилось изучение уровня антител к окисленным ЛПНП, молекул межклеточной адгезии – sICAM-1 и sVCAM-1 и фактора роста эндотелия сосудов VEGF у лиц, экспонированных ртутью.

Материал и методы

В условиях клиники ФГБНУ «Восточно-Сибирский институт медико-экологических исследований» обследованы 172 человека, контактирующие в профессиональной деятельности с металлической ртутью. Из них 113 человек без профессионального заболевания имели стаж работы во вредных условиях труда более 5 лет (стажированные рабочие),

у 59 лиц врачами-профпатологами установлен диагноз хроническая ртутная интоксикация (ХРИ). Все обследованные были разделены на группы без ССЗ и с таковыми, каждая из которых состояла из стажированных лиц без профессионального заболевания, пациентов с диагнозом ХРИ, представленной I и I–II стадиями, и лиц в отдалённом периоде ХРИ II и III стадий (на момент обследования период разобщения с токсикантом составлял более 5 лет, далее – ХРИотд.). У пациентов с ССЗ был установлен сопутствующий диагноз – артериальной гипертензии или ишемической болезни сердца. Возраст, стаж, экспозиционная нагрузка в изучаемых группах представлены в табл. 1. Расчёт экспозиционной нагрузки ртутью проводили в соответствии с «Руководством по гигиенической оценке факторов рабочей среды и трудового процесса»* сотрудники лаборатории эколого-гигиенических исследований (руководитель – д.м.н. В.А. Панков).

Таблица 1

Характеристика обследуемых групп, Med (Q₂₅–Q₇₅)

Группа	Возраст, лет	Стаж, лет	Экспозиционная нагрузка, мг
1-я Стажированные без ССЗ, n = 83	37 (33–47)	11 (9–14)	0,9 (0,6–1,4)
2-я Стажированные с ССЗ, n = 30	52 (44–55)*	17 (11–28)*	2 (1–3)*
3-я ХРИ без ССЗ, n = 9	50 (47–51)*	24 (16–26)*	6 (2–7)*
4-я ХРИ с ССЗ, n = 8	50 (45–55)*	23 (19–27)*	3 (2–8)*
5-я ХРИотд. без ССЗ, n = 18	55 (51–56)*	15 (11–19)	4 (3–7)*, **
6-я ХРИотд. с ССЗ, n = 24	55 (50–58)*	16 (11–20)	4 (3–6)*, **
p	0,000	0,99	0,99

Примечание. p – уровень статистической значимости по ANOVA Краскела–Уоллиса (p < 0,05); * – различия статистически значимы по U-критерию Манна–Уитни (p < 0,003) по сравнению с 1-й группой; ** – различия статистически значимы по U-критерию Манна–Уитни (p < 0,003) по сравнению со 2-й группой.

* Руководство по гигиенической оценке факторов рабочей среды и трудового процесса. Критерии и классификация условий труда. Р.2.2.2006-05. М.: 2005. 137 с.

Результаты определения антител к окисленным ЛПНП, молекул межклеточной адгезии sICAM-1, sVCAM-1 и VEGF у лиц, экспонированных ртутью без ССЗ, Med (Q₂₅–Q₇₅)

Группа	Антитела к окисленным ЛПНП, Ед/мл	sVCAM-1, нг/мл	sICAM-1, нг/мл	VEGF, нг/мл
	референтный уровень			
	≤ 30	300–1000	150–500	10–700
1-я Стажированные, n = 83	25,8 (18,2–37,6)	662,6 (366,0–1096,8)	657,2 (498,5–757,8)	281,7 (185,5–483,9)
Частота отклонений, % [ДИ]	↑ 38 [25–51]	↑ 27 [13–41]	↑ 74 [61–87]	↑ 8 [2–16]
3-я ХРИ, n = 9	38,6 (26,4–50,5)	1034,4 (922,6–1827,9)	302,1 (190,3–467,7)*	139,8 (50,1–310,4)
Частота отклонений, % [ДИ]	↑ 63 [17–98]	↑ 57 [7–97]	–	–
5-я ХРИотд., n = 18	25,9 (21,3–42,8)	1437,5 (709,4–1967,7)*	415,7 (353,0–499,1)*	202,4 (116,1–234,3)*
Частота отклонений, % [ДИ]	↑ 33 [6–61]	↑ 61 [33–89]	↑ 22 [2–47]	–
<i>p</i>	0,153	0,007	0,00003	0,012

Примечание. * – различия статистически значимы по *U*-критерию Манна–Уитни ($p < 0,02$) по сравнению с 1-й группой. Здесь и в табл. 3: ↑ – превышение уровня аналита за пределы референтной границы; *p* – уровень статистической значимости по ANOVA Краскела–Уоллиса ($p < 0,05$).

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 Vacuuet. Из пробирок с активатором свёртывания отделяли сыворотку, аликвотировали её, замораживали и хранили при -70°C до проведения биохимических исследований. Концентрацию антител к окисленным ЛПНП (АТ к окЛПНП), sICAM-1, sVCAM-1 и VEGF определяли методом иммуноферментного анализа при помощи следующих тест-систем – IMTEC-oxLDL-Antibodies Ig(GM) HUMAN GmbH (Германия); Human sICAM-1 Platinum ELISA eBioscience (Австрия); Human sVCAM-1 Platinum ELISA eBioscience (Австрия); VEGF-ИФА-БЕСТ ВЕКТОР БЕСТ (Россия) соответственно на ИФА-ридере (BioTek, США).

Исследования выполнены с информированного согласия обследуемых и соответствуют этическим нормам Хельсинкской декларации (2000) и Приказу 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 Бонферрони при оценке значения *p*. В этом случае различия считали статистически значимыми в соответствии с количеством групп ($p < 0,003$ или $p < 0,02$). Результаты исследований в таблицах, рисунках и по тексту представлены в виде значений: медианы (*Med*) и интерквартильного диапазона – верхнего (Q₇₅) и нижнего (Q₂₅) квартилей [17]. Относительная частота встречаемости признака приведена с указанием грани 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

Полученные результаты изучаемых аналитов у лиц, экспонированных ртутью без ССЗ, представлены в табл. 2.

Окисленные ЛПНП являются более иммуногенными формами, чем нативные ЛПНП, за счёт образования иммуногенных эпитопов в молекулах ЛПНП, что приводит к возникновению специфических антител к окисленным ЛПНП [18, 19]. Авторами установлено, что у лиц без ССЗ, экспонированных парами ртути в производственных условиях, наблюдается повышение содержания АТ к окЛПНП в 33–63% случаев. Исключением явились результаты 3-й группы, где среднegrupповая концентрация была выше референтного уровня, возможно, из-за небольшого числа обследованных (см. табл. 2).

Известно, что накопление окисленных липидов и липопротеинов и других биологически активных веществ (эндотелин-1, С-реактивный белок, ангиотензин II и т. д.) приводит к активации экспрессии молекул sVCAM-1 на поверхности эндотелиальных клеток. По данным авторов, концентрация sVCAM-1 в сыворотке крови здоровых лиц разных популяций составила 300–1000 нг/мл [20–24]. Полученные результаты показали, что в группе стажированных лиц средний уровень sVCAM-1 соответствовал референтному значению 662,6 нг/мл и был повышен у 27% обследованных. В когортах с профзаболеванием установленная среднegrupповая концентрация sVCAM-1 превышала референтный интервал – 1034,4; 1437,5 в 3-й, 5-й группах соответственно, и у 60% выявлен повышенный уровень данного показателя. При этом уровень sVCAM-1 у лиц в отдалённом периоде ХРИ статистически значимо отличался по сравнению с таковым у стажированных рабочих – $p = 0,005$ (см. табл. 2).

Концентрация sICAM-1 в сыворотке крови здоровых лиц разных популяций, по результатам некоторых авторов, составляет 150–500 нг/мл [20–24]. В итоге проведённых исследований установлено, что в группе стажированных лиц без ССЗ средний уровень sICAM-1 превышал референтные значения – 657,2 нг/мл, при этом частота лиц с его повышенной концентрацией составила 74%. В группах пациентов с ХРИ средний уровень данного показателя не выходил за рамки референтного значения и статистически значимо отличался по сравнению с таковым у стажированных рабочих – $p = 0,001$ (см. табл. 2).

Таблица 3

Результаты определения антител к окисленным ЛПНП, молекул межклеточной адгезии sICAM-1, sVCAM-1 и VEGF у лиц, экспонированных ртутью с ССЗ, Med (Q₂₅–Q₇₅)

Группа	Антитела к окисленным ЛПНП, Ед/мл	sVCAM-1, нг/мл	sICAM-1, нг/мл	VEGF, пг/мл
	референтный уровень			
	≤ 30	300–1000	150–500	10–700
2-я Стажированные, n = 30	28,7 (19,2–46,5)	791,0 (562,4–1006,2)	453,4 (225,8–641,1)	331,4 (188,9–547,2)
Частота отклонений, % [ДИ]	↑ 50 [26–74]	↑ 19 [3–41]	↑ 46 [20–71]	↑ 10 [8–28]
4-я ХРИ, n = 8	27,4 (22,7–52,3)	532,7 (316,1–775,9)	350,9 (241,4–493,5)	136,5 (126,6–293,9)
Частота отклонений, % [ДИ]	↑ 38 [8–83]	↑ 13 [3–47]	↑ 25 [17–67]	–
6-я ХРИотд., n = 24	29,2 (22,5–54,8)	1044,0 (478,6–2244,4)	372,5 (303,8–518,4)	186,7 (85,2–270,7)*
Частота отклонений, % [ДИ]	↑ 45 [18–72]	↑ 50 [25–75]	↑ 32 [8–56]	–
<i>p</i>	0,159	0,158	0,851	0,028

Примечание.* – различия статистически значимы по *U*-критерию Манна–Уитни ($p < 0,02$) по сравнению со 2-й группой.

Одним из факторов, регулирующих функциональную активность эндотелиоцитов, является VEGF, обладающий способностью связываться с рецепторами на поверхности эндотелиальных клеток. Следует отметить, что в здоровом организме на клетках эндотелия таких рецепторов относительно мало [25–27]. Проведённые исследования позволили установить, что среднегрупповой уровень VEGF у лиц, экспонированных ртутью без ССЗ, составил 281,7; 139,8 и 202,4 пг/мл в 1-й, 3-й и 5-й группах соответственно. Концентрация VEGF у лиц в отдалённом периоде ХРИ статистически значимо отличалась по сравнению с таковой у стажированных рабочих ($p = 0,01$). Уровни, превышающие референтное значение, выявлены у 8% обследованных в группе стажированных без ССЗ (см. табл. 2).

Результаты изучаемых маркеров эндотелиальной дисфункции у лиц, экспонированных ртутью с сопутствующей сердечно-сосудистой патологией, представлены в табл. 3.

У лиц с ССЗ, экспонированных парами ртути в производственных условиях, средний уровень АТ к окЛПНП приближался к верхней границе нормы, и наблюдалось повышение его содержания в 40–50% случаев (см. табл. 3). Средний уровень sVCAM-1 соответствовал референтному значению в группе стажированных с ССЗ и был повышен у 19% лиц.

В когорте с ХРИотд. у 50% лиц выявлен повышенный уровень sVCAM-1, его среднегрупповая концентрация превышала референтное значение и составила 1044 нг/мл. Исключением были результаты 4-й группы – 532,7 нг/мл, возможно, из-за небольшого числа обследованных (см. табл. 3). В группе стажированных с ССЗ среднее значение sICAM-1 приближалось к верхней границе референтного уровня – 453,4 нг/мл, а частота лиц с повышенной концентрацией sICAM-1 была более 45%. В группах пациентов с ХРИ и сопутствующими ССЗ средний уровень данного показателя не выходил за рамки референтного значения. Частота лиц с повышенным уровнем sICAM-1 в данных группах находилась в пределах 25–32% (см. табл. 3).

Исследования уровня VEGF у лиц, экспонированных ртутью, с сопутствующей сердечно-сосудистой патологией установили, что его среднегрупповая концентрация не выходила за рамки референтного диапазона. Тем не менее содержание данного анализа статистически значимо отличалось в группах стажированных рабочих и ХРИотд. – $p = 0,02$. Уровни VEGF, превышающие референтное значение, выявлены у 10% обследованных в группе стажированных лиц с ССЗ (см. табл. 3).

Результаты корреляционного анализа взаимосвязей изучаемых биохимических показателей представлены в табл. 4.

Таблица 4

Результаты корреляционного анализа у лиц, экспонированных ртутью

Группа	Корреляции со стажем работы и экспозиционной нагрузкой			Корреляции маркеров ЭД		
	корреляция	<i>RSpearman</i>	<i>p</i>	корреляция	<i>RSpearman</i>	<i>p</i>
1-я Стажированные без ССЗ, n=83	VEGF & Стаж	0,30	0,02	АТ к окЛПНП & sVCAM-1	0,33	0,02
2-я Стажированные с ССЗ, n=30	АТ к окЛПНП & Стаж	0,57	0,004	АТ к окЛПНП & sICAM-1	–0,59	0,004
	АТ к окЛПНП & Эксп. нагрузка	0,66	0,000			
3-я ХРИ без ССЗ, n=9	–	–	–	АТ к окЛПНП & sVCAM-1	–0,93	0,003
				АТ к окЛПНП & sICAM-1	–0,75	0,052
4-я ХРИ с ССЗ, n=8	VEGF & Стаж	–0,81	0,049	sVCAM-1 & sICAM-1	–0,71	0,047
	VEGF & Эксп. нагрузка	–0,94	0,01			

У стажированных лиц без ССЗ выявлены положительная ассоциация уровня VEGF со стажем работы во вредных условиях и взаимосвязь между содержанием АТ к окЛПНП и sVCAM-1. У стажированных пациентов с ССЗ выявлены корреляционные связи уровня АТ к окЛПНП с экспозиционной нагрузкой, стажем работы во вредных условиях и sICAM-1. В группе с впервые установленным диагнозом ХРИ без ССЗ выявлены сильные отрицательные ассоциации между содержанием АТ к окЛПНП и уровнями sVCAM-1 и sICAM-1. У лиц с впервые установленной ХРИ с ССЗ выявлены отрицательные корреляционные связи с экспозиционной нагрузкой и стажем работы во вредных условиях, с ними коррелировал уровень VEGF, также в этой группе обнаружена взаимосвязь между содержанием sVCAM-1 и sICAM-1, которая имела отрицательную направленность. В группах пациентов в отдалённом периоде ХРИ не выявлено корреляционных взаимосвязей между изучаемыми маркерами ЭД.

Обсуждение

Ранее в ФГБНУ «Восточно-Сибирский институт медико-экологических исследований» показано, что при производственном воздействии ртути наблюдаются выраженные

изменения в регуляции сосудистого тонуса и воспаления, характеризующиеся нарушением эндотелийзависимого расслабления гладких мышц сосудов из-за уменьшенного синтеза оксида азота на фоне увеличенной продукции вазоконстрикторов (ангиотензин II, эндотелин-1) и медиаторов воспаления (С-реактивный белок, гомоцистеин), которые являются одними из факторов развития эндотелиальной дисфункции (ЭД) [28–31]. Следует учитывать, что в механизмах развития ССЗ одна из ведущих ролей отводится ЭД. Также установлено, что патогенез ХРИ сопровождаются и осложняются сосудистые нарушения в виде церебрального атеросклероза, протекающие на фоне дислипидемии, формирование которой происходит у стажированных работающих ещё до развития ртутной интоксикации [30, 32].

Анализ полученных результатов позволил установить, что у лиц, экспонированных ртутью, имеющих в качестве сопутствующих ССЗ (рис. 1, б, рис. 2), уровень sVCAM-1 в сыворотке крови различался в зависимости от наличия/отсутствия интоксикации и приобретал максимальные значения в её отдалённом периоде. В то же время содержание VEGF у пациентов с профессиональным заболеванием было в 1,8–2,5 раза меньше, чем у стажированных работников. Подъём в сыворотке крови VEGF у стажированных рабочих свидетельствует об активации ангиогенеза и процессов, противодействующих склерозу сосудистой стенки, усиливающих формирование эндотелиальных клеток, предотвращающих десквамацию эндотелия. Ингибирование или снижение активности VEGF у пациентов с ХРИ индуцирует апоптоз эндотелиальных клеток, так как он также выполняет функцию фактора выживаемости для эндотелиальных клеток. Концентрации молекул sICAM-1 и АТ к окЛПНП в группах с ССЗ значимо не различались. В то же время установлены обратные ассоциативные связи между данными показателями в группе стажированных лиц и между содержанием молекул межклеточной и сосудистой адгезии у пациентов с ХРИ.

В группах без сердечно-сосудистой патологии в анамнезе, экспонированных ртутью, отмечались следующие особенности (рис. 1, а, рис. 2). Концентрация sVCAM-1 у пациентов с ин-

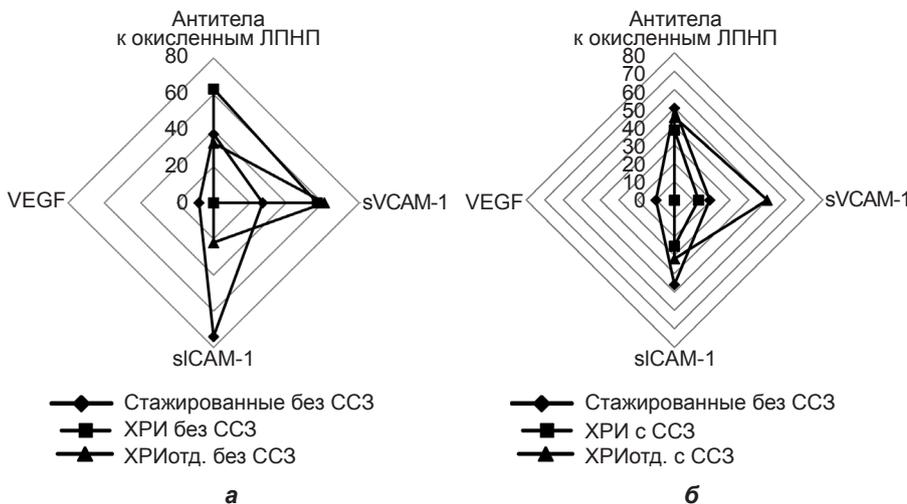


Рис. 1. Частота отклонений (%) от референтных уровней маркеров эндотелиальной дисфункции у лиц, экспонированных ртутью, без ССЗ (а) и с ССЗ (б).

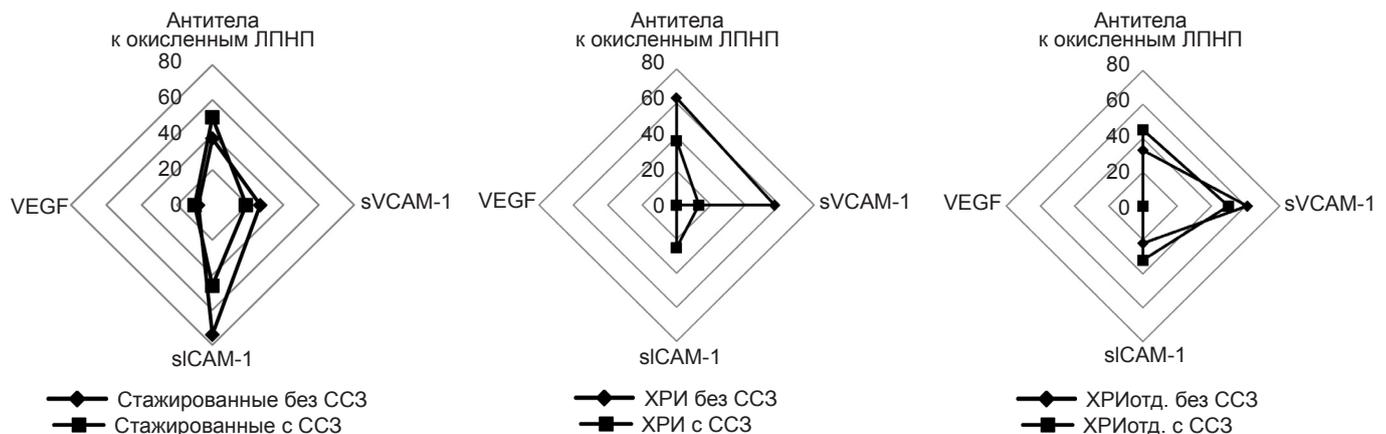


Рис. 2. Частота отклонений (%) от референтных уровней маркеров эндотелиальной дисфункции у лиц, экспонированных ртутью в зависимости от прогрессирования хронической ртутной интоксикации.

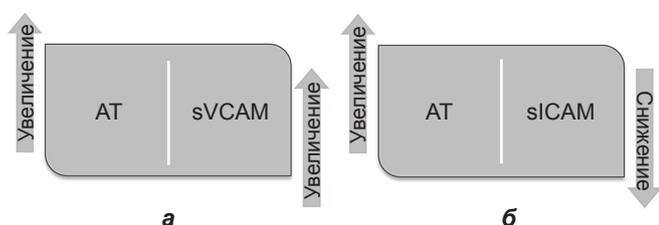


Рис. 3. Механизмы протективные (а) и способствующие развитию ССЗ (б) у стажированных лиц, экспонированных ртутью.

токсикацией превышала, а sICAM-1 была ниже в 1,5–2 раза таковой у стажированных лиц, уровень АТ к окЛПНП был максимальным при наличии интоксикации в её начальном периоде. Обращает на себя внимание факт наличия корреляционных связей между уровнем АТ к окЛПНП и содержанием молекул адгезии, сила которых увеличилась у лиц с ХРИ по сравнению со стажированными и приобрела обратную зависимость.

Известно, что окисленные ЛПНП увеличивают выработку эндотелиальными клетками адгезивных молекул и других биологически активных веществ [13, 14]. В то же время существуют исследования, свидетельствующие, что высокий уровень антител к ним ассоциируются с меньшей степенью развития микроангиопатий [33]. Данные результаты не отрицают значение АТ к окЛПНП в качестве независимого маркера атеросклероза, но показывают, что их высокие титры ассоциированы со снижением риска осложнений ССЗ [34]. В данном случае повышенная концентрация изучаемых антител отмечалась только у лиц с ХРИ, не имеющих ССЗ. Возможно, данный фактор выступает в качестве одного из протективных для развития сердечно-сосудистой патологии, несмотря на наличие других predisposing факторов формирования ЭД. Подтверждающим данную гипотезу может выступать факт наличия в этой группе обследуемых отрицательной ассоциации между уровнем АТ к окЛПНП и содержанием молекул межклеточной и сосудистой адгезии.

Имеются сведения, что sICAM-1 способствует адгезии лейкоцитов от сосудистой стенки, а sVCAM-1 ингибирует их прилипание, конкурентно связываясь с интегринным VLA-4 на мембране нейтрофилов и снижая плотность рецепторов на эндотелии [35, 36]. В данном исследовании повышение содержания sICAM-1 и sVCAM-1 в сыворотке крови, с одной стороны, может свидетельствовать об увеличении концентрации данных молекул на поверхности соответствующих клеток. Известно, что ICAM-1 и VCAM-1 экспрессируются на поверхности эндотелиальных клеток при увеличении пристеночного напряжения сдвига, при действии провоспалительных цитокинов, а также при накоплении в субэндотелиальном пространстве окисленных липопротеидов [37]. С другой стороны, растворимые формы этих молекул появляются в кровотоке в результате протеолитического сброса (шеддинга) с клеточной мембраны [35]. Таким образом, стимуляция их шеддинга может приводить к ограничению дальнейшего формирования воспалительной реакции на сосудистой стенке и развитию сердечно-сосудистой патологии.

Анализ индивидуальных показателей обследуемых в разных группах при сопоставлении результатов корреляционного анализа позволяет сделать следующее предположение. При воздействии ртути у стажированных работающих и у пациентов с ХРИ факторами, сдерживающими развитие сердечно-сосудистой патологии, является однонаправленный рост концентрации АТ к окЛПНП и sVCAM-1 или увеличение уровня одного из них на фоне сохранения концентрации второго показателя в пределах референтных зна-

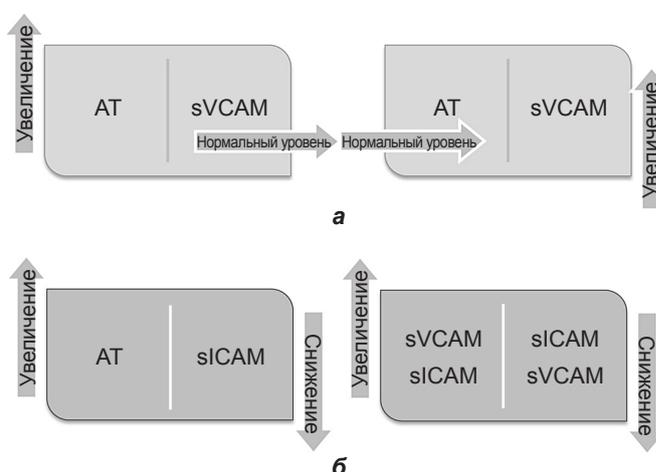


Рис. 4. Механизмы протективные (а) и способствующие развитию ССЗ (б) у пациентов с хронической ртутной интоксикацией.

чений (рис. 3, а, рис. 4, а). Факторами, способствующими развитию ССЗ, можно считать снижение уровня sICAM-1 на фоне повышения концентрации АТ к окЛПНП или разнонаправленное изменение содержания сывороточных молекул адгезии (рис. 3, б, рис. 4, б). В отдалённом периоде ХРИ изменения изучаемых показателей имеют сходный характер, при этом отсутствуют взаимозависимости между ними, что позволяет предположить, что в патогенезе ССЗ на данном этапе интоксикации они не играют самостоятельной роли.

Окисленные ЛПНП увеличивают тонус сосудов и их сократимость за счёт подавления действия одного из главных вазодилаторов – оксида азота и повышения экспрессии вазоконстриктора эндотелина-1; увеличивают выработку эндотелиальными клетками адгезивных молекул и других биологически активных веществ [12, 13]. Определение антител к окисленным ЛПНП у обследуемых лиц, экспонированных ртутью, свидетельствует об ухудшении функций эндотелия. При этом сосудистый гомеостаз нарушается, что приводит к снижению антиоксидантного, противовоспалительного эффектов и повышению проницаемости сосудов, экспрессии воспалительных цитокинов и молекул адгезии.

Таким образом, полученные результаты позволили установить, что прогрессирование хронической ртутной интоксикации сопровождается нарастанием уровня sVCAM-1 и постепенным снижением содержания sICAM-1 до референтных значений. Повышенные уровни содержания sICAM-1 у стажированных рабочих являются звеном патогенеза эндотелиальной дисфункции или сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний. Наличие ассоциаций экспозиционной нагрузки и стажа с концентрацией биохимических маркеров ЭД (АТ к окЛПНП, VEGF) у рабочих без диагноза профессионального заболевания, подвергшихся воздействию ртути, и у лиц с I, I–II стадиями интоксикации ртутью свидетельствуют о роли производственных факторов в формировании сердечно-сосудистой патологии в период контакта с токсикантом, в то время как в постконтактном периоде данная связь отсутствует.

Заключение

Таким образом, роль АТ к окЛПНП, молекул межклеточной адгезии заключается в их разнонаправленном участии в механизмах, сдерживающих или способствующих формированию сердечно-сосудистой патологии у лиц, экспонированных ртутью.

Литература

(п.п. 2–7, 9–12, 14, 18–27, 33–36 см. References)

1. Ефимова Н.В., Рукавишников В.С. Медико-экологическая оценка ртутной опасности для населения Иркутской области. *Гигиена и санитария*. 2001; 89(3): 19–21.
8. Курляндский Б.А., Хамидулина Х.Х., Кудинова О.Н. Современные тенденции промышленного развития России и токсикологические проблемы химической безопасности. *Токсикологический вестник*. 2005; (1): 2–14.
13. Марков Х.М. Молекулярные механизмы дисфункции сосудистого эндотелия. *Кардиология*. 2005; 45(12): 62–7.
15. Вельков В.В. Часть 2. Куда идешь, лабораторная диагностика: Что делать с новыми биомаркерами. *Клинико-лабораторный консилуим*. 2011; 38(2): 38–42.
16. Коваль С.Н., Снегурская И.А., Мысниченко О.В. Семейство васкуло-эндотелиального фактора роста и его возможная роль в патогенезе артериальных гипертензий. *Артериальная гипертензия*. 2012; (4): 85–93.
17. Реброва О.Ю. *Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA*. М.: МедиаСфера; 2006.
28. Наумова О.В., Кудалева И.В., Маснавиева Л.Б., Дьякович О.А. Маркеры сосудистого тонуса и воспаления у лиц, экспонированных ртутью. *Гигиена и санитария*. 2019; 98(10): 1079–84.
29. Кудалева И.В. Роль оксидативного стресса в патогенезе профессиональных заболеваний, возникших от воздействия токсических веществ. *Вестник новых медицинских технологий*. 2009; 16(S1): 253–4.
30. Кудалева И.В., Бударина Л.А., Маснавиева Л.Б. Закономерности нарушений биохимических процессов при воздействии нейротоксичных веществ различной природы. *Медицина труда и промышленная экология*. 2008; (8): 7–11.
31. Попкова О.В., Кудалева И.В., Маснавиева Л.Б. Некоторые подходы к определению дисфункции эндотелия при профессиональных заболеваниях токсической этиологии. *Медицинский алфавит. Современная лаборатория*. 2012; (4): 45–7.
32. Лахман О.Л., Катаманова Е.В., Русанова Д.В., Константинова Т.Н., Шевченко О.И., Картапольцева Н.В. и соавт. *Клиника, диагностика нарушений в отдалённом периоде профессиональных нейротоксикаций*. Иркутск; 2010.
37. Петрищев Н.Н., Васина Л.В. Нарушение адгезионной активности как форма эндотелиальной дисфункции. *Трансляционная медицина*. 2014; (3): 5–15. <https://doi.org/10.18705/2311-4495-2014-0-3-5-15>

References

1. Efimova N.V., Rukavishnikov V.S. Medical and environmental assessment of mercury hazard for the population of the Irkutsk region. *Gigiena i Sanitariya (Hygiene and Sanitation, Russian journal)*. 2001; 89(3): 19–21. (in Russian)
2. Clarkon T.W., Magos L. The toxicology of mercury and its chemical compounds. *Crit. Rev. Toxicol.* 2006; 36(8): 609–62. <https://doi.org/10.1080/10408440600845619>
3. Kakita A., Wakabayashi K., Su M., Yoneoka Y., Sakamoto M., Ikuta F., et al. Intrauterine methyl mercury intoxication. Consequence of the inherent brain lesions and cognitive dysfunction in maturity. *Brain Res.* 2000; 877: 322–30. [https://doi.org/10.1016/S0006-8993\(00\)02717-7](https://doi.org/10.1016/S0006-8993(00)02717-7)
4. Takeushi T., Eto K., Kinjo Y., Tokunaga H. Human brain disturbance by methylmercury poisoning, focusing on the long-term effect on brain weight. *Neurotoxicology*. 1996; 17(1): 187–90.
5. Ilardi D. Danger: mercury is hazardous to our health. *School Nurse News*. 2003; 20(4): 24–6.
6. Massaroni L., Rossoni L.V., Amaral S.M., Stefanon I., Oliveira E.M., Vassallo D.V. Hemodynamic and electrophysiological acute toxic effects of mercury in anaesthetized rats and in langendorff perfused rat hearts. *Pharmacol. Res.* 1995; 32(1-2): 27–36. [https://doi.org/10.1016/S1043-6618\(95\)80005-0](https://doi.org/10.1016/S1043-6618(95)80005-0)
7. Rossoni L.V., Amaral S.M., Vassallo P.F., Franca A., Oliveira E.M., Varner K.J., et al. Effects of mercury on the arterial blood pressure of anesthetized rats. *Braz. J. Med. Biol. Res.* 1999; 32(8): 989–97. <https://doi.org/10.1590/S0100-879X1999000800009>
8. Kurlyandskiy B.A., Khamidulina Kh.Kh., Kudinova O.N. Current trends in the industrial development of Russia and toxicological problems of chemical safety. *Toksikologicheskii vestnik*. 2005; (1): 2–14. (in Russian)
9. Nash J.R., Revesz R.L. Market and geography: designing marketable permit schemes to control local and regional pollutants. *Ecology L.Q.* 2001; 28: 569.
10. Jansson G., Harms-Ringdahl M. Stimulating effects of mercuric and silver ions on the superoxide anion production in human polymorphonuclear leukocytes. *Free Radic. Res. Commun.* 1993; 18(2): 87–98. <https://doi.org/10.3109/10715769309147345>
11. Clarkon T.W., Magos L., Myers G.J. The toxicology of mercury-current exposures and clinical manifestations. *N. Engl. J. Med.* 2003; 349(18): 1731–7. <https://doi.org/10.1056/NEJMra022471>
12. Hylander L.D., Goodsite M.E. Environmental costs of mercury pollution. *Sci. Total Environ.* 2006. 368(1): 352–70. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2005.11.029>
13. Markov Kh.M. Molecular mechanisms of dysfunction of vascular endothelium. *Kardiologiya*. 2005; 45(12): 62–7. (in Russian)
14. Touyz R.M. Oxidative stress and vascular damage in hypertension. *Curr. Hypertens. Rep.* 2000; 2(1): 98–105. <https://doi.org/10.1007/s11906-000-0066-3>
15. Vel'kov V.V. Part 2 Where you go, laboratory diagnostics: What to do with new biomarkers. *Kliniko-laboratornyy konsilium*. 2011; 38(2): 38–42. (in Russian)
16. Koval' S.N., Snegurskaya I.A., Mysnichenko O.V. The vascular endothelial growth factor family and its possible role in the hypertension pathogenesis. *Arteri'naya hipertenziya*. 2012; (4): 85–93. (in Russian)
17. Rebrova O.Yu. *Statistical Analysis of Medical Data. Application of Software Package STATISTICA [Statisticheskii analiz meditsinskikh dannykh. Primenenie paketa prikladnykh programm STATISTICA]*. Moscow: MediaSfera; 2006. (in Russian)
18. Lopes-Virella M.F., Virella G. Clinical significance of the humoral immune response to modified LDL. *Clin. Immunol.* 2010; 134(1): 55–65. <https://doi.org/10.1016/j.clim.2009.04.001>
19. Hansson G.K., Hermansson A. The immune system in atherosclerosis. *Nat. Immunol.* 2011; 2(3): 204–12. <https://doi.org/10.1038/ni.2001>
20. Deneva-Koycheva T.I., Vladimirova-Kitova L.G., Angelova E.A., Tsvetkova T.Z. Serum levels of sICAM-1, sVCAM-1, sE-selectin, sP-selectin in healthy Bulgarian people. *Folia Med. (Plovdiv)*. 2011; 53(2): 22–8. <https://doi.org/10.2478/v10153-010-0033-y>
21. Hwang S.J., Ballantyne C.M., Sharrett A.R., Smith L.C., Davis C.E., Gotto AM., et al. Circulating adhesion molecules VCAM-1, ICAM-1, and E-selectin in carotid atherosclerosis and incident coronary heart disease cases. *Circulation*. 1997; 96(12): 4219–25. <https://doi.org/10.1161/01.cir.96.12.4219>
22. Miles E.A., Thies F., Wallace F.A., Powell J.R., Hurst T.L., Newsholme E.A., et al. Influence of age and dietary fish oil on plasma soluble adhesion molecule concentrations. *Clin. Sci. (Lond)*. 2001; 100(1): 91–100.
23. Morisaki N., Saito I., Tamura K., Tashiro J., Masuda M., Kanzaki T., et al. New indices of ischemic heart disease and aging: studies on the serum levels of soluble intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) and soluble vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1) in patients with hypercholesterolemia and ischemic heart disease. *Atherosclerosis*. 1997; 131(1): 43–8. [https://doi.org/10.1016/S0021-9150\(97\)06083-8](https://doi.org/10.1016/S0021-9150(97)06083-8)
24. Rohde L.E., Lee R.T., Rivero J., Jamacochian M., Arroyo L.H., Briggs W., et al. Circulating cell adhesion molecules are correlated with ultrasound-based assessment of carotid atherosclerosis. *Arterioscler. Thromb. Biol.* 1998; 18(11): 1765–70. <https://doi.org/10.1161/01.atv.18.11.1765>
25. Ferrara N., Gerber H.P., LeCouter J. The biology of VEGF and its receptors. *Nat. Med.* 2003; 9(6): 669–76. <https://doi.org/10.1038/nm0603-669>
26. Andrae J., Gallini R., Betsholtz C. Role of platelet-derived growth factors in physiology and medicine. *Genes Dev.* 2008; 22(10): 1276–312. <https://doi.org/10.1101/gad.1653708>
27. Przybylski M. A review of the current research on the role of bFGF and VEGF in angiogenesis. *J. Wound Care*. 2009; 18(12): 516–9. <https://doi.org/10.12968/jowc.2009.18.12.45609>
28. Naumova O.V., Kudaleva I.V., Masnavieva L.B., D'yakovich O.A. Markers of vascular tone and inflammation in persons exposed to mercury. *Gigiena i Sanitariya (Hygiene and Sanitation, Russian journal)*. 2019; 98(10): 1079–84. (in Russian)
29. Kudaleva I.V. Role of oxidativ stress in occupational disease pathogenesis occurred after exposure to toxic substances. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy*. 2009; 16(S1): 253–4. (in Russian)
30. Kudaleva I.V., Bударина Л.А., Маснавиева Л.В. Patterns of biochemical disorders under exposure to neurotoxic chemicals varying in nature. *Meditsina truda i promyshlennaya ekologiya*. 2008; (8): 7–11. (in Russian)
31. Popkova O.V., Kudaleva I.V., Masnavieva L.B. Some approaches to determining the endothelial dysfunction in occupational diseases of toxic etiology. *Meditsinskiy alfavit. Sovremennaya laboratoriya*. 2012; (4): 45–7. (in Russian)
32. Lakhman O.L., Katamanova E.V., Rusanova D.V., Konstantinova T.N., Shevchenko O.I., Kartapol'tseva N.V., et al. *Clinic, Diagnosis of Disorders in the Long-Term Period of Professional Neurotoxication [Klinika, diagnostika narusheniya v otдалённом periode professional'nykh neyrointoksatsiy]*. Irkutsk; 2010. (in Russian)
33. Festa A., Kopp H.P., Scherthaner G., Menzel E.J. Autoantibodies to oxidized low density lipoproteins in IDDM are inversely related to metabolic control and microvascular complications. *Diabetologia*. 1998; 41(3): 350–6. <https://doi.org/10.1007/s001250050914>
34. Garrido-Sánchez L., García-Fuentes E., Cardona F., Rojo-Martínez G., Soriguer F., Tinahones F.J. Anti-oxidized LDL antibody levels are reduced in women with hypertension. *Eur. J. Clin. Invest.* 2009; 39(9): 800–6. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2362.2009.02156>
35. Kjaergaard A.G., Dige A., Krog J., Tonnesen E., Wogensen L. Soluble adhesion molecules correlate with surface expression in an in vitro model of endothelial activation. *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol.* 2013; 113(4): 273–9. <https://doi.org/10.1111/bcpt.12091>
36. Garton K.J., Gough P.J., Raines E.W. Emerging roles of ectodomain shedding in the regulation of inflammatory responses. *J. Leukoc. Biol.* 2006; 79(6): 1105–16. <https://doi.org/10.1189/jlb.0106038>
37. Petrishchev N.N., Vasina L.V. Disorders of adhesive activity as a form of endothelial dysfunction. *Translyatsionnaya meditsina*. 2014; (3): 5–15. <https://doi.org/10.18705/2311-4495-2014-0-3-5-15> (in Russian)