DOI: 10.17117/na.2015.04.226

Поступило в редакцию: 14.04.2015

<http://ucom.ru/doc/na.2015.04.226.pdf>

Давыдова Е.В., Соколова Т.А., Сафронова Э.А. Особенности кардиоваскулярной генерализации, как результат воздействия вредных факторов производства

Davidova E.V., Sokolova T.A., Safronova E.A.
Especially cardiovascular generalization, as a result of
exposure to harmful factors of production

В кардиоваскулярной генерализации воздействия вредных производственных факторов на организм работников определенная роль в формировании ремоделирования тканей сердца и сосудов принадлежит интенсификации свободно-радикальных процессов. Миокард и проводящая система сердца наиболее уязвимы при формировании профессионально обусловленной кардиопатии

Ключевые слова: синусовый узел, ремоделирование левого желудочка сердца, перекисное окисление липидов, ферменты антиоксидантной защиты

In the generalization of cardiovascular impact of harmful factors on the employees have a role in the formation of tissue remodeling of the heart and blood vessels owned by the intensification of free radical processes. Myocardium and cardiac conduction system are the most vulnerable in the formation of professionally caused cardiomyopathy

Key words: sinus node, remodeling of the left ventricle of the heart, lipid peroxidation, antioxidant enzymes

Давыдова Евгения Владимировна

Доктор медицинских наук, профессор
Южно-Уральский государственный медицинский
университет» Министерства здравоохранения РФ
г. Челябинск ул. Воровского, 64

Davidova Evgenia Vladimirovna

Doctor of Medical Sciences, Professor
South ural state medical university
Chelyabinsk, Vorovskogo st., 64

Соколова Татьяна Анатольевна

Кандидат медицинских наук, ассистент кафедры
Южно-Уральский государственный медицинский
университет» Министерства здравоохранения РФ
г. Челябинск ул. Воровского, 64

Sokolova Tatyana Anatolievna

Candidate of Medical Sciences, Assistant of
Department
South ural state medical university
Chelyabinsk, Vorovskogo st., 64

Сафронова Элеонора Аркадьевна

Кандидат медицинских наук, доцент
Южно-Уральский государственный медицинский
университет» Министерства здравоохранения РФ
г. Челябинск ул. Воровского, 64

Safronova Eleanor Arkadievna

Candidate of Medical Sciences, Associate Professor
South ural state medical university
Chelyabinsk, Vorovskogo st., 64

В кардиоваскулярной генерализации воздействия вредных производственных факторов на организм работников определенная роль в формировании ремоделирования тканей сердца и сосудов принадлежит интенсификации свободно-радикальных процессов. Миокард и проводящая система сердца

наиболее уязвимы при формировании профессионально обусловленной кардиопатии.

При многолетнем наблюдении у пациентов областного центра профпатологии г. Челябинска, имевших длительный многолетний контакт с вредными факторами производственной среды, такими как производственная вибрация и фиброгенная пыль, отмечена стойкая тенденция к формированию производственно-обусловленной заболеваемости с вовлечением сердечно-сосудистой системы, в том числе ишемическая болезнь сердца, гипертоническая болезнь с развитием ремоделирования левого желудочка. В формировании кардиоваскулярных осложнений у этих пациентов определенная роль принадлежит окислительному стрессу [1, с.190]. Липиды и белки, подвергаясь атаке активных форм кислорода (АФК), в конечном итоге становятся субстратом клеточного лизиса. Между тем, полностью не изучена взаимосвязь биохимических нарушений, в частности свободно-радикального окисления липидов, и ремоделирования левого желудочка сердца у больных профессиональными заболеваниями. Изучали уровень продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ) в сыворотке крови у стажированных работников вредных производств и сопоставили результат с выраженностью ремоделирования левого желудочка сердца.

Из 1158 пациентов Челябинского центра профпатологии с учетом критериев включения и исключения включено в исследование 35 мужчин ($47,6 \pm 4,8$ лет), имевших контакт с производственной вибрацией и фиброгенной пылью в условиях вредного производства (группа ПБ) и 28 здоровых мужчин сопоставимого возраста ($44,7 \pm 3,6$ лет), никогда не имевших контакта с вредными профессиональными факторами (группа К). О состоянии процессов свободно-радикального окисления судили по уровню промежуточных продуктов перекисных липидов в сыворотке крови. Содержание продуктов ПОЛ изучали экстракционно-спектрофотометрическим методом в гептановой и изопропанольной фазах липидного экстракта. Спектрофотометрию каждой фазы липидного экстракта проводили при длине волны 220, 232, 278 и 400 нм против соответствующего оптического контроля [2, с. 127-131]. Результаты выражали в единицах индексов окисления (е.и.о.): $E232/E220$ – относительное содержание диеновых конъюгатов (ДК), $E278/E220$ – уровень кетодиенов и сопряженных триенов (КД и СТ), $E400/E220$ – уровень шиффовых оснований (ШФ). Параллельно определяли антиокислительную активность (АОА) сыворотки по уровню антиоксидантов – супероксиддисмутазы (СОД) и каталазы. СОД – основной компонент ферментативного звена антиоксидантной защиты (АОЗ), препятствующий развитию каскадного механизма образования активных форм кислорода (АФК) и реакционноспособных свободных радикалов. Активность СОД определяли по количеству образовавшегося гидразинтетразолия в реакции восстановления нитросинего тетразолия (НСТ) [3, с. 30]. Активность каталазы определяли по скорости восстановления перекиси водорода в цветной реакции с молибденово-кислым аммонием [4, с. 16-19]. Результаты исследования обработаны статистически с использованием параметрического критерия Стьюдента (t) при правильном распределении признаков в выборке. В

случаях, когда распределение признака не совпадало с законом правильного распределения, использовали непараметрический критерий Вилкоксона-Манна-Уитни (U). Различия считались достоверными при $p < 0,05$. Для оценки взаимной связи явлений использовали метод ранговой корреляции Спирмена по программе SPSS 12. Корреляция считалась значимой на уровнях 0,01 и 0,05.

Были получены следующие результаты. В группе ПБ содержание диеновых конъюгатов (ДК) в сыворотке крови было достоверно снижено в сравнении с контрольными данными: $E232/E220\text{-ПБ} = 0,553 \pm 0,205 \text{ е.и.о.}$, $E232/E220\text{-К} = 0,95 \pm 0,16 \text{ е.и.о.}$, $p < 0,001$, что объяснялось значительной окислительной деструкцией липидных гидроперекисей, сопровождавшейся повышенными концентрациями вторичных продуктов ПОЛ. Так, у больных ПБ было отмечено достоверное повышение содержания в крови вторичных продуктов ПОЛ – кето-диенов с сопряженными триенами (КДсСТ) – $E278/E220$ в гептановой фазе: $E278/E220\text{-ПБ} = 0,215 \pm 0,064 \text{ е.и.о.}$; $E278/E220\text{-К} = 0,08 \pm 0,02 \text{ е.и.о.}$, $p < 0,001$. Значения экстинкции при 400 нм соответствовали содержанию конечных продуктов ПОЛ – шиффовых оснований (ШФ). У больных ПБ было отмечено увеличение концентрации ШФ ($E400/E220$), как в гептановой, так и изопропанольной фазах: $E400/E220(\text{г})\text{-ПБ} = 0,131 \pm 0,028 \text{ е.и.о.}$; $E400/E220(\text{г})\text{-К} = 0,04 \pm 0,01 \text{ е.и.о.}$ ($p < 0,001$); $E400/E220(\text{и})\text{-ПБ} = 0,054 \pm 0,026 \text{ е.и.о.}$; $E400/E220(\text{и})\text{-К} = 0,03 \pm 0,01 \text{ е.и.о.}$ ($p < 0,05$). Одновременно с нарастанием вторичных и конечных продуктов ПОЛ было отмечено снижение активности АОЗ (табл.1). Так, супероксиддисмутаза (СОД), которая участвует в диспропорционировании высокореактивного супероксидного радикала до менее активного пероксида водорода, предотвращая повреждение фосфолипидов клеточных мембран, была выявлена в крови больных ПБ в значительно сниженных концентрациях: $\text{СОДПБ} = 0,871 \pm 0,217 \text{ усл.ед./мл}$, $\text{СОДК} = 1,24 \pm 0,06 \text{ усл.ед./мл}$, $p < 0,001$. Показательной в оценке АОЗ является определение активности каталазы в сыворотке крови и эритроцитах. Каталаза – фермент, диспропорционирующий перекись водорода до абсолютно неагрессивных продуктов – воды и молекулярного кислорода. У больных ПБ в сравнении со здоровым контролем концентрация каталазы, в сыворотке крови (Кс) и эритроцитах (Кэ) была достоверно снижена: $\text{КС(ПБ)} = 8,103 \pm 3,464 \text{ мкат/л}$; $\text{КС(контроль)} = 18,87 \pm 0,47 \text{ мкат/л}$, $p < 0,001$; $\text{КЭ(ПБ)} = 12,826 \pm 2,386 \text{ мкат/л}$, $\text{КЭ(контроль)} = 36,13 \pm 1,63 \text{ мкат/л}$, $p < 0,001$.

Полученные результаты согласуются с литературными данными. Доказано, что у больных ПБ различной степени тяжести имеет место ранняя и стойкая активация ПОЛ и истощение АОЗ [5, с. 23]. Определена зависимость между активацией процессов липопероксидации и тяжестью тканевой гипоксии, уровнем липопротеидов эритроцитов. Результаты исследования свидетельствовали о накоплении промежуточных продуктов ПОЛ, снижении компонентов АОЗ и изменении соотношения активности систем генерации и инактивации перекисных соединений. Оксидантный процесс характеризует долговременную адаптацию. Оценивая биохимические маркеры оксидантного стресса, можно косвенно судить о дебюте дезадаптивного процесса и возможном формировании кардиопатии в группе ПБ.

В подтверждение выше сказанному при отсутствии клинических критериев гипертонической болезни и ИБС у больных группы ПБ по результатам ДЭхоКГ была выявлена систоло- диастолическая дисфункция левого желудочка (ЛЖ) сердца, а также признаки его ремоделирования. У 14 (25%) пациентов ПБ были выявлены признаки концентрического ремоделирования ЛЖ, при повышении индекса относительной толщины (ИОТ) стенок ЛЖ в среднем $0,50 \pm 0,06$, но при нормальном значении индекса массы миокарда: $116,29 \pm 12,19$ г/м². У 12 (21,43%) пациентов ПБ были выявлены признаки концентрической гипертрофии ЛЖ, при повышении индекса массы миокарда (ИММ) ЛЖ в среднем $149,14 \pm 23,12$ г/м² и гипертрофии стенок ЛЖ с увеличением их толщины (ИОТ= $0,51 \pm 0,03$). Кроме того были и пациенты с признаками изолированной гипертрофии стенок ЛЖ. Так у 5 (8,9%) больных ПБ была отмечена изолированная гипертрофия межжелудочковой перегородки, при этом ТМЖПд составила $12,9 \pm 1,2$ мм, $p < 0,001$. У 3 (5,4%) больных ВБ была отмечена изолированная гипертрофия задней стенки левого желудочка, при этом ТЗСЛЖд составила $12,0 \pm 1,3$ мм, $p < 0,001$. При анализе суточного мониторирования ЭКГ у этих пациентов достоверно чаще, чем в контроле регистрировались нарушения ритма по типу наджелудочковых и желудочковых экстрасистол, а также нарушения проводимости.

Была изучена взаимосвязь между показателями ремоделирования ЛЖ сердца, диагностируемого с помощью метода ДЭхоКГ и биохимическими маркерами оксидантного стресса у больных ВБ. Была выявлена значимая корреляционная связь. Показатель ИОТ значимо прямо и со средней силой коррелировал с промежуточными продуктами ПОЛ – E278/E220 и E400/E220 в гептановой фазе (коэффициент корреляции соответственно составил $rS = -0,576$ и $rS = -0,626$). Между ИОТ и E400/E220 в изопропанольной фазе прямая взаимозависимость также была отмечена, но более слабая ($rS = -0,341$). Средней силы обратная корреляционная связь ($rS = 0,498$, $rS = 0,526$, $rS = 0,548$) была выявлена с показателями антиоксидантной защиты организма – СОД и каталазой сыворотки крови и эритроцитов.

Выявленные взаимозависимости указывали на то, что при наиболее выраженном ремоделировании по показателю ИОТ в сыворотке крови нарастала концентрация вторичных продуктов ПОЛ – кетодиенов с сопряженными триеновыми и конечных продуктов ПОЛ – шиффовых оснований как в гептановой, так и в изопропанольной фазах. При этом одновременно снижались показатели антиоксидантной защиты в организме. Была выявлена прямая слабая взаимосвязь ($rS = -0,323$, $rS = -0,312$, $rS = -0,301$) между ИММ, ТМЖПд, ТЗСЛЖд и КДсСТ (E278/E220) в гептановой фракции, и в изопропанольной фракции КДсСТ ($rS = -0,456$, $rS = -0,463$, $rS = -0,481$) и ШФ – E400/E220 ($rS = -0,493$, $rS = -0,426$, $rS = -0,402$) прямая корреляция средней силы. Таким образом, признаки ремоделирования ЛЖ сопровождалась повышением в сыворотке крови продуктов свободно-радикального окисления, при угнетении антиоксидантной защиты – средней силы обратная корреляция с СОД и каталазой сыворотки и эритроцитов.

Таким образом, можно думать, что ремоделирование ЛЖ в группе ПБ может быть объяснимо дисбалансом процессов свободно-радикального окисле-

ния и антиоксидантной защиты в организме [6, с. 4-8]. Они являются факторами регуляторных и биохимических нарушений кардиомиоцитов с исходом в гибернацию и ремоделирование, облигатно сопровождающих формирование кардиопатии [7, с. 75-76].

Для подтверждения ассоциированного с воздействием вредных производственных факторов процесса ремоделирования миокарда, у 8-ми погибших от внесердечных причин пациентов, имевших при жизни многолетний контакт с вредными производственными факторами, взяты для электронной микроскопии кардиомиоциты и элементы проводящей системы сердца (в исследованном объеме). Морфологические образцы выделяли на изолированном вскрытом сердце при аутопсии. Контрастированные препараты просматривали на электронном микроскопе с камерой 4 мпикс. Всего изучено 8 образцов в диапазонах электронно-оптических увеличений 1250-20000X.

**Рис. 1. Ультраструктура клеток переходного типа проводящей системы сердца и миокарда погибшего больного вибрационной болезнью. Ультратонкий срез, контрастированный уранилацетатом и цитратом свинца (увеличение 1575X).
Маргинация хроматина в ядре (1). Множество набухших митохондрий с разрушением крист (2). Депозиты кальция в митохондриях (3). Включения липофусцина (4) и липидных капель (5)**

При гистологическом и электронно-микроскопическом (рис. 1) исследовании выявлены ярко выраженные дистрофические изменения клеток, проявляющиеся базофилией цитоплазмы, плазмореक्सисом и пикнозом клеточных ядер, гидропической дистрофией и дистрофией по типу декомпозиции. Дистрофический процесс в кардиомиоцитах, обусловленный оксидативным стрессом, потенцированным профессиональным контактом с вредными факторами, формирует патологический базис для раннего и яркого дебюта кардиоваскулярной [8, с.77-82] производственно-обусловленной патологии у стажирован-

ных работников вредных производств, вероятно, вследствие сочетания некоронарогенного ремоделирования сердца, а в последующем и при присоединении к этому процессу атеросклеротических изменений.

При многолетнем наблюдении в Челябинском областном центре профпатологии нами был отмечен более ранний дебют ИБС [9, с. 41] и клинически тяжелые её проявления именно у пациентов с профессиональными заболеваниями, имевших длительный стаж контакта с вредными производственными факторами.

Выводы:

1. У пациентов с профессиональными заболеваниями в сыворотке крови нарастают промежуточные продукты ПОЛ, при одновременном снижении активности АОЗ.

2. При ремоделировании ЛЖ у пациентов ПБ усиливались процессы ПОЛ, а антиоксидантная защита ослабевала.

3. Агрессия активных форм кислорода способствует формированию кардиопатии у стажированных работников вредных производств.

Список литературы:

1. Меерсон Ф.З. Адаптация, стресс и профилактика. М.: Наука, 1981. 278 с.
2. Волчегорский И.А., Налимов А. Г., Яровинский Б.Г., Лифшиц Р.И. // Вопросы медицинской химии. 1989. №1. С. 127-131.
3. Дубинина Е.Е., Сальникова Л.А., Ефимова Л.Ф. // Лаб. дело, 1983. №10. С. 30.
4. Корольюк М.А., Иванова Л.И., Майорова И.Г., Токарев В.Е. // Лаб дело. 1988. №1. С. 16-19.
5. Давыдова Е.В. Закономерности дизрегуляции пейсмекерной активности синусового узла сердца у больных профессиональными заболеваниями: автореф. дис. ... докт. мед. наук. Иркутск. 2011. 48 с.
6. Палеев Н.Р., Гуревич М.А. Некоронарогенные заболевания миокарда. Состояние проблемы. Клиническая медицина. 1998. Е.9. С. 4-8.
7. Сафронова Э.А. Корреляционные взаимосвязи между показателями липидного обмена, хемилюминесценции сыворотки, цельной крови и вариабельности сердечного ритма у пациентов с ишемической болезнью сердца // Вестник Уральской медицинской академической науки. 2012. №2(39). С. 75-76.
8. Сафронова Э.А., С.Л. Сашенков, А.Н. Горфинкель, А.Г. Хоружев. Реакция на изосорбид динитрат и гистоморфологические особенности синоатриального узла у пациентов с автономной кардионейропатией на фоне ишемической болезни сердца // Вестник Южно-Уральского государственного университета. Серия «Образование, здравоохранение, физическая культура». 2012. №42 (301). С. 77-82.
9. Давыдова Е.В., Т.Ф. Миронова, Э.А. Сафронова. Методика диагностики вторичной кардиопатии и ритмокардиографические предикторы кардиоваскулярной патологии у больных вибрационной болезнью от локальной вибрации. Челябинск: ИП Матушкина Н.А., 2010. 46 с.

References:

1. F.Z. Meyerson. Adaptation, stress and prevention. M.: Nauka, 1981. 278 p.
2. Volchegorskiy I.A., Nalimov A.G., Yarovinsky B.G., Lifshitz R.I. // Problems of Medical Chemistry. 1989. №1. Pp. 127-131.
3. Dubinin E.E., Sal'nikova L.A., Efimova L.F. // Lab. thing. 1983. №10. P. 30.
4. Koroljuk M.A., Ivanov L.I., Mayorov I.G., Tokarev V.E. // Lab business. 1988. №1. Pp. 16-19.
5. Davidova E.V. Laws of dysregulation of pacemaker activity of the sinoatrial node of the heart in patients with occupational diseases: Author. dis. ... Doctor. honey. Science. Irkutsk. 2011. 48 p.
6. Paleev N.R., Gurevich M.A. Noncoronary myocardial diseases. State of the problem // Klin. Med. 1998. E.9. Pp. 4-8.

7. Safronova E.A. *Correlations between the indices of lipid metabolism, serum chemiluminescence, whole blood and heart rate variability in patients with coronary heart disease* // *Bulletin of the Ural Medical academia*. 2012. №2 (39). Pp. 75-76.
8. Safronova E.A., S.L. Sashenkov, A.N. Gorfinkel, A.G. Khoruzhev. *Reaction to isosorbide dinitrate and histomorphological features of the sinoatrial node in patients with autonomic cardioneuropathy on ischemic heart disease* // *Bulletin of the South Ural State University. A series of "Education, health, physical culture."* 2012. №42 (301). Pp. 77-82.
9. Davidova E.V., A. Safronova. *Diagnostic Method secondary cardiomyopathy and ritmokardiograficheskie predictors of cardiovascular pathology in patients with vibration disease from local vibration: Proc. Manual*. Chelyabinsk: SP Matushkina NA, 2010. 46 p.

© 2015, Давыдова Е.В., Соколова Т.А., Сафронова Э.А.
Особенности кардиоваскулярной генерализации,
как результат воздействия вредных факторов
производства

© 2015, Davidova E.V., Sokolova T.A., Safronova E.A.
*Especially cardiovascular generalization, as a result
of exposure to harmful factors of production*