DOI: 10.17117/na.2016.02.03.032

<http://ucom.ru/doc/na.2016.02.03.032.pdf>

Поступила (Received): 29.02.2016

Давыдова Е.В., Соколова Т.А., Сафронова Э.А. Роль свободно-радикальных процессов в формировании профессиональной патологии

Davidova E.V., Sokolova T.A., Safronova E.A.
Role of free radical processes in the formation
of professional pathology

Воздействие вредных производственных факторов на организм работников сопровождается дисбалансом процессов свободно-радикального окисления и антиоксидантной защиты, что обеспечивает генерализованный ответ всех систем органов, в том числе ремоделированием тканей сердца и сосудов. 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

The impact of harmful production factors on an organism of workers is accompanied by imbalance of free radical oxidation and antioxidant protection that provides a generalized response of all organ systems, including the remodeling of heart tissue and blood vessels. The myocardium and conducting system of the heart is most vulnerable during the formation of occupationally related cardiomyopathy

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

Давыдова Евгения Владимировна
Доктор медицинских наук, профессор
Южно-Уральский государственный медицинский университет
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
Южно-Уральский государственный медицинский университет
г. Челябинск, ул. Воровского, 64

Sokolova Tatiana Anatolievna
Candidate of Medical Sciences, Assistant
South Ural state medical university
Chelyabinsk, Vorovskogo st., 64

Сафронова Элеонора Аркадьевна
Кандидат медицинских наук, доцент
Южно-Уральский государственный медицинский университет
г. Челябинск, ул. Воровского, 64

Eleonora Safronova Arkadievna
Candidate of Medical Sciences, Associate Professor
South Ural state medical university
Chelyabinsk, Vorovskogo st., 64

Нами отмечена стойкая тенденция к формированию производственно-обусловленной заболеваемости с вовлечением сердечно-сосудистой системы, в том числе ишемической болезни сердца, гипертонической болезни с развитием

ремоделирования левого желудочка у пациентов областного центра профпатологии г. Челябинска, имевших длительный многолетний контакт с вредными факторами производственной среды, такими как производственная вибрация и фиброгенная пыль. В формировании кардиоваскулярных осложнений у этих пациентов определенная роль принадлежит окислительному стрессу [1]. 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 [2]. Содержание продуктов ПОЛ изучали экстракционно-спектрофотометрическим методом в гептановой и изопропанольной фазах липидного экстракта. Результаты выражали в единицах индексов окисления (е.и.о.): E_{232}/E_{220} – относительное содержание диеновых конъюгатов (ДК), E_{278}/E_{220} – уровень кетодиенов и сопряженных триенов (КД и СТ), E_{400}/E_{220} – уровень шиффовых оснований (ШФ). Параллельно определяли антиокислительную активность (АОА) сыворотки по уровню антиоксидантов – супероксиддисмутазы (СОД) и каталазы. Результаты исследования обработаны статистически с использованием критериев Стьюдента (t), 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 результаты. В группе ПБ содержание диеновых конъюгатов (ДК) в сыворотке крови было достоверно снижено в сравнении с контрольными данными: E_{232}/E_{220} -ПБ = $0,553 \pm 0,205$ е.и.о., E_{232}/E_{220} – К = $0,95 \pm 0,16$ 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 – кетодиенов с сопряженными триенами (КДсСТ) – E_{278}/E_{220} в гептановой фазе: E_{278}/E_{220} -ПБ = $0,215 \pm 0,064$ е.и.о.; E_{278}/E_{220} -К = $0,08 \pm 0,02$ 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 (E_{400}/E_{220}), как в гептановой, так и изопропанольной фазах: $E_{400}/E_{220}(г)$ -ПБ = $0,131 \pm 0,028$ е.и.о.; $E_{400}/E_{220}(г)$ -К = $0,04 \pm 0,01$ е.и.о. ($p < 0,001$); $E_{400}/E_{220}(и)$ -ПБ = $0,054 \pm 0,026$ е.и.о.; $E_{400}/E_{220}(и)$ -К = $0,03 \pm 0,01$ е.и.о. ($p < 0,05$). Одновременно с

нарастанием вторичных и конечных продуктов ПОЛ было отмечено снижение активности АОЗ [3]. 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: $СОД_{ПБ}=0,871\pm0,217$ усл.ед/мл, $СОД_{К}=1,24\pm0,06$ 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 (K_c) и эритроцитах ($K_э$) была достоверно снижена: $K_c(ПБ)=8,103\pm3,464$ мкат/л; $K_c(контроль)=18,87\pm0,47$ мкат/л, $p<0,001$; $K_э(ПБ)=12,826\pm2,386$ мкат/л, $K_э(контроль)=36,13\pm1,63$ 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 [4]. 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 [5]. Оценивая биохимические маркеры оксидантного стресса, можно косвенно судить о дебюте дезадаптивного процесса и возможном формировании кардиопатии в группе ПБ [6]. 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 $12,9\pm1,2$ мм, $p<0,001$. У 3 (5,4%) больных ВБ была отмечена изолированная гипертрофия задней стенки левого желудочка, при этом ТЗСЛЖд составила $12,0\pm1,3$ 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 – E_{278}/E_{220} и E_{400}/E_{220} в гептановой фазе (коэффициент корреляции соответственно составил $r_s = -0,576$ и $r_s = -0,626$). Между ИОТ и E_{400}/E_{220} в изопропанольной фазе прямая взаимозависимость также была отмечена, но более слабая ($r_s = -0,341$). Средней силы обратная корреляционная связь ($r_s = 0,498$, $r_s = 0,526$, $r_s = 0,548$) 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 ($r_s = -0,323$, $r_s = -0,312$, $r_s = -0,301$) между ИММ, ТМЖПд, ТЗСЛЖд и КДсСТ (E_{278}/E_{220}) в гептановой фракции, и в изопропанольной фракции КДсСТ ($r_s = -0,456$, $r_s = -0,463$, $r_s = -0,481$) и ШФ – E_{400}/E_{220} ($r_s = -0,493$, $r_s = -0,426$, $r_s = -0,402$) прямая корреляция средней силы. Таким образом, признаки ремоделирования ЛЖ сопровождались повышением в сыворотке крови продуктов свободно-радикального окисления, при угнетении антиоксидантной защиты – средней силы обратная корреляция с СОД и каталазой сыворотки и эритроцитов.

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 используемых источников:

1. Давыдова Е.В. Закономерности дизрегуляций пейсмекерной активности синусового узла сердца у больных профессиональными заболеваниями: автореф. дис. докт. мед. наук. Иркутск, 2011. 48 с.
2. Волчегорский И.А., Налимов А. Г., Яровинский Б.Г., Лифшиц Р.И. Вопросы медицинской химии, 1989. №1. С. 127-131.
3. Давыдова Е.В. Дизрегуляция активности синусового узла при кардиопатиях у больных вибрационной болезнью // Клиническая медицина, 2009. Т 87. № 2. С. 27-31.
4. Давыдова Е.В., Миронова Т.Ф., Соколова Т.А., Калмыкова А.В., Сафронова Э.А., Цейликман В.Э., Коробейникова Э.Н. Свободно-радикальные процессы при кардиомиопатии на фоне вибрационной болезни // Клиническая медицина, 2009. Т. 87. № 12. С. 32-36.
5. Давыдова Е.В., Миронова Т.Ф., Соколова Т.А., Калмыкова А.В., Сафронова Э.А. Автономная кардионейропатия при профессиональных заболеваниях в Челябинской области // Медицина труда и промышленная экология, 2007. № 9. С. 33-37.
6. Давыдова Е.В. Диагностика кардиопатии по данным анализа ритмокардиографии и эхокардиографии у профбольных // Медицина труда и промышленная экология, 2008. № 10. С. 20-24.