

<sup>1</sup>Младший научный сотрудник лаборатории иммуно-биохимических и молекулярно-генетических исследований, ФГБНУ «Восточно-Сибирский институт медико-экологических исследований»; <sup>2</sup>заведующая клинико-диагностической лабораторией, доктор медицинских наук, доцент, ФГБНУ «Восточно-Сибирский институт медико-экологических исследований»

## ВЛИЯНИЕ РТУТИ НА РАЗВИТИЕ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ

*В работе представлены результаты изучения биохимических маркеров эндотелиальной дисфункции (эндотелин-1, оксид азота) у лиц, подвергавшихся воздействию ртути. Полученные данные свидетельствуют о том, что при хроническом действии ртути отмечаются изменения в концентрации биохимических маркеров характеризующих функциональное состояние эндотелия сосудов, что указывает на развитие его дисфункции.*

**Ключевые слова:** ртуть, эндотелиальная дисфункция, оксид азота, эндотелин-1

**Keywords:** mercury, endothelial dysfunction, nitric oxide, endothelin-1.

В прошедшие десятилетия, интоксикации и отравления ртутью достигли высокого уровня в результате загрязнения окружающей среды [1, 15; 2,18]. Эпизоды интоксикации ртутью в основном связаны с употреблением зараженной ртутью пищи (рыба, морепродукты) и профессиональным воздействием ртути [3,146; 4,1731; 5,352; 6,171; 7,54]. Существуют доказательства того, что экспозиция метилртутью в зрелом возрасте может увеличить риск развития сердечно-сосудистых заболеваний [8,75]. Последние данные указывают, что воздействие ртути может являться фактором риска для развития дисфункции эндотелия (ДЭ) [9,87; 10,357; 11,33; 12,2017]. При интоксикации HgCl<sub>2</sub> происходит сокращение сосудов, которое уменьшает эндотелиальный ответ, при этом снижается выработка сосудорасширяющих веществ (оксид азота и др.), и повышается образование сосудосуживающих веществ (эндотелин-1 и др.) [13,203].

Поэтому, **целью** данной работы было определение маркеров дисфункции эндотелия (эндотелин-1, оксид азота) в крови у лиц, экспонированных ртутью.

**Материалы и методы.** В условиях клиники ФГБНУ «Восточно-Сибирского института медико-экологических исследований» были обследованы 124 человека, контактирующие в профессиональной деятельности с металлической ртутью не имеющие диагноза профессионального заболевания. Все обследованные имели стаж работы во вредных условиях труда более 5 лет (стажированные рабочие). У 30 из них в анамнезе наблюдались ССЗ, такие как артериальная гипертония или ишемическая болезнь сердца. Возраст в когорте находился в пределах 41 (34–50) лет. Материалом для исследования служила венозная кровь. Суммарное содержание стабильных метаболитов оксида азота (NO<sub>x</sub>) определяли спектрофотометрическим методом с использованием реактива Грисса [14,79]. Концентрацию эндотелина-1 определяли методом иммуноферментного анализа при помощи соответствующей тест-системы Biomedica Gruppe (Англия) 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). Для статистической обработки результатов использовали пакет прикладных программ Statistica 6.0. Результаты представлены в виде медианы и интерквартильного диапазона.

### Результаты и обсуждение.

При анализе содержания стабильных метаболитов оксида азота в сыворотке крови обследуемых выявлено, что его среднегрупповое значение составило 27 (12–44) мкМ/л, и было ниже нормативных величин (33–46 мкМ/л). Частота встречаемости лиц со сниженным уровнем  $\text{NO}_x$  в крови составила 57%.

Оксид азота, как мощный эндогенный вазодилататор, принимает участие в регуляции системного и легочного сосудистого сопротивления и процессах коагуляции крови [15,2068]. Необходимо отметить, что снижение концентрации  $\text{NO}_x$  в крови рассматривается как один из факторов риска развития ишемических нарушений и артериальной гипертензии. При артериальной гипертензии, в первую очередь, страдает функция эндотелия резистивных артерий, снижается регулирующее влияние оксида азота на сосудистый тонус и адгезию тромбоцитов к сосудистому эндотелию.

Многочисленные исследования доказали, что ртуть может вызвать окислительный стресс с последующим повреждением ряда органов или систем [6,171; 16,1; 17,12; 18,741; 19,177], а также сокращению выработки оксида азота, производству и подавлению экспрессии гена NOS-синтазы [20,15; 21,219; 22,1819]. Также, окислительный стресс, в следствии, экспозиции ртутью, может вызвать воспаление, повреждение эндотелия сосудов, что может способствовать увеличению периферического сопротивления и как следствие снижению уровня  $\text{NO}_x$  в крови.

Таким образом, обнаруженное нами 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 периферических, так и церебральных сосудов.

Как известно, эндотелин-1 имеет очень выраженный вазоконстрикторный эффект, который не всегда отменяется действием вазодилататора, в том числе, и оксида азота [23,68]. У обследованных лиц уровень эндотелина-1 составил 0,82 (0,50–1,44) фмоль/мл, у 37% из них уровень эндотелина-1 находился в диапазоне повышенных значений (норма 0,26–1,00 фмоль/мл). Повышение содержания эндотелина-1 в сыворотке крови лиц, контактирующих с ртутью, является одним из маркеров, свидетельствующих о наличии эндотелиальной дисфункции.

Как видно, из анализа результатов, у лиц, не имеющих диагноза профессионального заболевания, нами был обнаружен дисбаланс факторов вызывающих расширение и сужение сосудов, что общепринято считают ДЭ.

#### **Заключение.**

В целом полученные данные свидетельствуют о том, что при хроническом действии ртути отмечаются изменения в концентрации биохимических маркеров характеризующих функциональное состояние эндотелия сосудов. Это указывает на развитие его дисфункции у лиц, экспонированных ртутью, и делает возможным предположение о влиянии неблагоприятных производственных факторов на развитие дисфункции эндотелия у данного контингента работающих.

#### **Литература**

1. World Health Organization. Environmental health criteria 101: Methylmercury. Geneva: World Health Organization.1990.
2. World Health Organization, "Inorganic mercury: environmental health criteria 118," in International Programme on Chemical Safety, World Health Organization, Geneva, Switzerland, 1991.
3. Sandborgh-Englund G., Elinder C.G., Johanson G. et al. – The absorption, blood levels, and excretion of mercury after a single dose of mercury vapor in humans // Toxicol Appl Pharmacol. –1998. – Vol. 150. – P. 146–153.
4. Clarkson T.W., Magos, L., Myers, G.J. – The toxicology of mercury-current exposures and clinical manifestations // N. Engl. J. Med. –2003. – Vol. 349. – P. 1731–1737.
5. Hylander L.D., Goodsite M.E. – Environmental costs of mercury pollution // Sci.Total Environ. – 2006. – Vol. 368. – P. 352–370.

6. 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. – P. 171–176.
7. Ефимова Н.В. Ртуть: опасность реальная и мнимая. – Иркутск. –2001. – 54 с.
8. Virtanen J.K., Rissanen T.H., Voutilainen S., Tuomainen T.P. –Mercury as a risk factor for cardiovascular diseases // *J Nutr Biochem.* – 2007. –Vol.18. – №2. – P. 75–85.
9. 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. – Vol.18. – P. 87–98.
10. Kishimoto T., Oguri T., Abe M., et al. – Inhibitory effect of methylmercury on migration and tube formation by cultured human vascular endothelial cells // *Arch Toxicol.* – 1995. – Vol. 69. – P. 357–361.
11. Lin T.H., Huang Y.L., Huang S.F. – Lipid peroxidation of rats administered with methyl mercuric chloride // *Biol Trace Elem Res.* – 1996. – Vol. 54. – P. 33–41.
12. Lund B.O., Miller D.M., Woods J.S. – Studies on Hg(II)-induced H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> formation and oxidative stress in vivo and in vitro in rat kidney mitochondria // *Biochem Pharmacol.* – 1993. – Vol. 45. – P. 2017–2024.
13. daCunha V., Rossoni L.V., Oliveira P.A. et al. – Cyclooxygenase inhibition reduces blood pressure elevation and vascular reactivity dysfunction caused by inhibition of nitric oxide synthase in rats // *Clin Exp Hypertens.* – 2000. – Vol. 22. – P. 203-215.
14. Голиков П.П., Николаева Н.Ю. – Метод определения нитрита/нитрата (NO<sub>x</sub>) в сыворотке крови // *Биомедицинская химия.* – 2004. – №1. – С. 79–85.
15. Boger R.H. – Biochemical evidence for impaired nitric oxide synthesis in patients with peripheral arteriolar occlusive disease // *Circulation.* –1997. – Vol. 95. – P. 2068–2074.
16. Nu'bia B. L., Jhuli K. A., Thai's de Oliveira Faria., et al. – Low mercury concentration produces vasoconstriction, decreases nitric oxide bioavailability and increases oxidative stress in rat conductance artery // *Plos. One* – 2012. –Vol. 7. – P. 1–12
17. Gobbato F., Chiesura P. – La nefropatia da piombo. // *Minerva Nefrologica.* – 1968. – Vol. 75. – P. 12–24.
18. Buchet J.P., Roels H., Bernard A., Lauwerys R. – Assessment of renal function of workers exposed to inorganic lead, cadmium or mercury vapor // *J Occup Med.* –1980. – Vol. 22. – P. 741–750.
19. Stonard M.D., Chater B.V., Duffield D.P. et al. – An evaluation of renal function in workers occupationally exposed to mercury vapor // *Int Arch Occup Environ Health.* – 1983. – Vol. 52. – P.177–189.
20. Foa V., Caimi L., Amanti L. – Patterns of some lysosomal enzymes in the plasma and of proteins in urine of workers exposed to inorganic mercury // *Int Arch Occup Environ Health.* – 1976. – Vol. 37. – №1. – P.15–24.
21. Bernard A., Roels H., Buchet J.P., Lauwerys R. – Comparison by sodium dodecyl sulphate polyacrylamide gel electrophoresis of urinary proteins excreted by workers exposed to cadmium,mercury or lead // *Toxicol Lett.* – 1980. – №5. – P. 219–222.
22. Furieri L.B., Galan M., Avendano M.S. et al. – Endothelial dysfunction of rat coronary arteries after exposure to low concentrations of mercury is dependent on reactive oxygen species // *Br J Pharmacol.* – 2011. –Vol.162. – P 1819–1831.
23. Власов Т.Д. – Механизмы гуморальной регуляции сосудистого тонуса, часть 2 // *Регионарное кровообращение и микроциркуляция.* – 2002. –Т. 1. – № 4. – С. 68–73.