

УДК 613.632:616.831+577.112

РОЛЬ НЕЙРОТРОФИЧЕСКОГО ФАКТОРА ГОЛОВНОГО МОЗГА В МЕХАНИЗМАХ РАЗВИТИЯ НЕЙРОИНТОКСИКАЦИИ РТУТЬЮ

Бодиенкова Г.М., Боклаженко Е.В.

ФГБНУ «Восточно-Сибирский институт медико-экологических исследований», Ангарск, e-mail: immun11@yandex.ru

В статье приведены результаты иммунологического обследования 73 мужчин, работающих в условиях воздействия паров металлической ртути (стажированные работники с начальными проявлениями нейроинтоксикации, пациенты с хронической ртутной интоксикацией (ХРИ) I–II степени и пациенты с ХРИ III степени в отдаленном периоде нейроинтоксикации). Установлено, что нейротрофический фактор головного мозга (BDNF) так же, как и ростовый фактор (TNF- α) вовлечены в сано- и патогенетические механизмы формирования и развития нейроинтоксикации парами металлической ртути. На различных этапах развития заболевания BDNF может выполнять двойную функцию. Факт достоверного нарастания BDNF параллельно нарастанию тяжести течения заболевания свидетельствует о том, что для нейропротекции, возможно, требуется низкий или умеренный уровень BDNF. Тогда как высокие количества нейротрофина провоцируют механизмы повреждения нейронов и глии.

Ключевые слова: интоксикация ртутью, нейротрофический фактор головного мозга, ауто-АТ к Глу-Р (глутаматные рецепторы) и ГАМК-Р (рецепторы γ -аминомасляной кислоты), рабочие

THE ROLE OF BRAIN-DERIVED NEUROTROPHIC FACTOR IN MECHANISMS OF EXPRESSION NEUROINTOXICATIONS MERCURY

Bodienkova G.M., Boklazhenko E.V.

Federal State Budgetary Scientific Institution «East-Siberian Institution of Mediko-Ecological Researches», Angarsk, e-mail: immun11@yandex.ru

The results of immunological examination of 73 men working under the impact of metallic mercury vapors (Trained workers with initial manifestations neurointoxication, patients with chronic mercury intoxication (HRI) I-II degree and those with CXR III level in the long term neurointoxication). It is found that a brain-derived neurotrophic factor (BDNF) as well as the growth factor (TNF- α) are involved in pathogenic mechanisms sano- and the formation and development of metallic mercury vapors neurointoxication. At various stages of the disease, BDNF can perform a dual function. The fact that significant increase of BDNF in parallel increasing severity of the disease suggests that neuroprotection may need a low or moderate level of BDNF. While high amounts of neurotrophin provoke neuronal damage mechanisms and glia.

Keywords: mercury toxicity, brain-derived neurotrophic factor, autoantibodies to the Glu-P (glutamate receptors) and GABA-R (receptor γ -aminobutyric acid), the workers

В настоящее время проблема токсических поражений нервной системы парами металлической ртути актуальна как для медицины труда, профессиональной патологии, так и экологии человека в целом. Особенно важным аспектом проблемы является отсутствие надежных методов ранней этиологической диагностики интоксикации парами металлической ртути. Клиническая картина нейроинтоксикаций не специфична для конкретных нейротрофинов и мало отличается от широко распространенных в популяции стрессовых, дезадаптационных, невротических нарушений, сопровождающих многие соматические заболевания и органические поражения мозга [2]. В связи с чем изучение механизмов повреждения нервной ткани с последующим обоснованием надежных способов диагностики является актуальной проблемой.

Традиционно нейротрофины рассматривали как вещества, участвующие в долговременном выживании и дифферен-

циации нейронов. Мозгоспецифический нейротрофический фактор (BDNF) – один из представителей группы нейротрофинов, обладающий высокой функциональной активностью, которая значительно отличается в зависимости от стадии онтогенеза. В период развития BDNF участвует в дифференцировке нейронов, созревании, выживании и формировании синапсов. Во взрослом организме основной его функцией является нейропротекция, защита нейронов головного мозга от ишемических атак и мотонейронов от гибели, индуцируемой удалением аксонов. BDNF участвует в развитии и сохранении нейрональных клеток мозга, включая сенсорные нейроны, допаминергические нейроны черной субстанции, холинергические нейроны переднего мозга, гиппокампа, ганглиев сетчатки. В мозге mRNA (матричная РНК) BDNF и сам полипептид идентифицированы в гиппокампе, амигдале, таламусе, пирамидных клетках неокортекса, в мозжечке [6]. В этой связи не

исключено, что уровень BDNF у пациентов с хронической ртутной интоксикацией может отражать степень выраженности патологического процесса в нервной и иммунной системах.

Целью настоящей работы явилась оценка изменений в содержании BDNF в сопоставлении с сывороточными концентрациями АТ к Глу-Р и ГАМК-Р у лиц с различной степенью выраженности нейроинтоксикации парами металлической ртути.

Материалы и методы исследования

Обследованы 73 мужчины, работающих в условиях воздействия паров металлической ртути и находящихся на обследовании и лечении в клинике института. В том числе: 11 стажированных работников с начальными проявлениями нейроинтоксикации, выявленными в ходе медицинского осмотра врачами клиники и проявляющимися в виде изменений в психоэмоциональной сфере и (или) неврологических расстройств (возраст $47,05 \pm 1,24$ года и средним стажем работы $19,18 \pm 1,08$ года); 19 пациентов с ХРИ I-II степени, характеризующейся преимущественно астеноневротическим синдромом (в возрасте $49,60 \pm 1,3$ года, со средним стажем работы $21,65 \pm 1,61$ года). В следующую группу включены 43 пациента с ХРИ III степени в отдаленном периоде нейроинтоксикации. В клинической картине пациентов указанной группы (возраст – $53,38 \pm 0,82$ лет, стаж – $15,62 \pm 0,8$ года) доминирует энцефалопатия, основным проявлением которой являются психические расстройства (чаще в виде органического астенического расстройства или органического расстройства личности с когнитивными и эмоционально-волевыми нарушениями различной степени выраженности). Контрольную группу условно здоровых мужчин в количестве 26 человек составили лица репрезентативного возраста и общего трудового стажа, не имеющие в профессиональном маршруте контакта с вредными веществами. Клиническое обследование работников, выполненное в клинике института, основывалось на классификационных критериях болезней и состояний, согласно МКБ 10-го пересмотра. С помощью тест-систем ChemiKine (Канада) в образцах сыворотки крови определяли содержание BDNF стандартным методом твердофазного иммуноферментного анализа. Учитывая, что баланс глутаматергической и ГАМК-ергической систем контролирует уровень экспрессии BDNF, также определяли содержание ауто-АТ (ауто-антител) к Глу-Р (глутаматным рецепторам) и ГАМК-Р (рецепторам γ -аминомасляной кислоты) с помощью технологии «Иммункулюс» методом Эли-нейро-тестирования. Статистические расчеты проводились с помощью программы Statistica 6.0 в среде Windows (№ АХХR004E642326FA, правообладатель лицензии – «ВСНЦ ЭЧ» СО РАМН). Для показателей рассчитывалась медиана (Me) и интерквартильный размах (25-й и 75-й процентиля). Для всех имеющихся выборок проверялась гипотеза нормальности распределения по критерию Шапиро-Уилкса. В случае отсутствия правильного распределения использовался непараметрический метод для попарного сравнения – U критерий Манна-Уитни с учетом поправки Бонферрони. Различия считали статистически достоверными при уровне значимости $p < 0,05$. Для

выявления зависимостей между показателями BDNF и АТ к Глу-Р, ГАМК-Р был проведен корреляционный анализ по Спирмену. Исследования выполнены с информированного согласия пациентов и соответствуют этическим нормам Хельсинской декларации (2000 г.) и Приказу Минздрава РФ № 266 (19.06.2003 г.).

Результаты исследования и их обсуждение

Сравнительный анализ сывороточной концентрации BDNF у лиц с установленным диагнозом нейроинтоксикации парами металлической ртути в зависимости от степени выраженности патологического процесса (табл. 1) свидетельствует о повышении его уровня у стажированных рабочих с начальными проявлениями нейроинтоксикации до $826,9$ пг/мл (разброс значений указанного показателя находился в пределах от $798,6$ до $1218,6$ пг/мл), у пациентов с ХРИ I-II степени до $979,4$ пг/мл (разброс значений показателя находился в пределах от $820,8$ до $1169,1$ пг/мл), а у больных с ХРИ III степени – до $1035,1$ пг/мл ($684,7$ – $1269,6$ пг/мл). В группе сравнения медианное значение показателя составило – $659,5$ пг/мл при разбросе значений от $443,6$ до $776,2$ пг/мл. Обращают на себя внимание выявленные достоверные различия указанного показателя в зависимости от степени выраженности нейроинтоксикации парами металлической ртути. А именно, у пациентов с III степенью ХРИ, в клинике которых имеют место органические расстройства личности с когнитивными и эмоционально – волевыми нарушениями, значение показателя достоверно выше, чем у лиц с начальными проявлениями и пациентов с ХРИ I-II степени.

Сопоставляя полученные данные с результатами предыдущих исследований, характеризующих особенности изменений сывороточной концентрации цитокинов, в том числе $TNF\alpha$, нами показано [1], что развитие нейроинтоксикации парами металлической ртути сопровождается генерацией медиаторных про- и противовоспалительных цитокинов, которые, в свою очередь, регулируют выработку АТ к специализированным структурам тканей. С нарастанием тяжести патологического процесса изменяется динамика и взаимосвязь про- и противовоспалительных цитокинов. Что касается $TNF\alpha$, то у лиц с начальными проявлениями нейроинтоксикации была выявлена ярко выраженная тенденция к увеличению сывороточной концентрации $TNF\alpha$, у пациентов с I-II степенью нейроинтоксикации

уровень TNF α продолжал возрастать, а с нарастанием тяжести патологического процесса у пациентов с III степенью ХРИ концентрация TNF α значительно снизилась относительно лиц с начальными проявлениями нейроинтоксикации и пациентов с I–II степенью ХРИ. Следует отметить, что TNF α относится к ростовым факторам, которые, взаимодействуя с рецепторами, могут влиять на активность клеток иммунной системы, регулировать воспалительные и аутоиммунные процессы.

В связи с вышесказанным актуальным являлось определение уровней АТ к Глут-Р и АТ к ГАМК-Р, поскольку изменение экспрессии ионотропных рецепторов глутамата является одним из механизмов, регулирующих эффективность синаптической передачи, что лежит в основе процессов памяти и обучения, развития и поддержания межклеточных контактов и восприятия боли [3, 6]. В результате наших исследований установлена тенденция к возрастанию уровней АТ к Глут-Р у лиц с начальными проявлениями интоксикации до 0,25 (0,22–0,29) у.е., у пациентов с I–II степенью ХРИ – 0,33 (0,25–0,36) у.е., с III степенью ХРИ – 0,35 (0,24–0,42) у.е., относительно группы контроля – (0,19 (0,16–0,21) у.е.). В зависимости от степени выраженности нейроинтоксикации у обследованных достоверных различий не установлено. Отмечена лишь тенденция к росту медианных значений показателя в сравниваемых группах. Что касается АТ к ГАМК-Р, то также, между сравниваемыми группами и контролем достоверных различий не обнаружено (у лиц с начальными проявлениями интоксикации уровень показателя составил 0,23 (0,20–0,26) у.е., у пациентов с I–II степенью ХРИ – 0,29 (0,24–0,32) у.е., с III степенью ХРИ – 0,35 (0,32–0,44) у.е., относительно группы контроля – 0,23 (0,19–

0,26) у.е. Нарушение нормальной экспрессии глутаматных ионотропных рецепторов наблюдается при различных патологиях нервной системы: при умственной отсталости, вызванной синдромом ломкой X-хромосомы, болезни Хантингтона и др. Некоторые заболевания сопровождаются повышенным выбросом глутамата в тканевую жидкость, поэтому вещества, способные блокировать глутаматные рецепторы, рассматриваются как нейропротекторные агенты [4].

Учитывая, что одной из причин нейропротективного эффекта BDNF является поддержание активности ингибиторной ГАМК-эргической системы, противодествующей глутамат – вызванной эксайтотоксичности [5], определенный интерес представляло проанализировать зависимость между концентрацией BDNF и уровнем АТ к Глут-Р и АТ к ГАМК-Р (табл. 2). Анализ корреляционных связей позволил выявить у пациентов с ХРИ III степени достоверную отрицательную зависимость между концентрацией BDNF в сыворотке крови и АТ к Глут-Р, при которой с нарастанием содержания BDNF снижается концентрация АТ к Глут-Р. В то время как в группе контроля отмечается достоверная прямая корреляционная зависимость (повышение уровня BDNF сопровождается возрастанием и АТ к Глут-Р). Вместе с тем между концентрацией BDNF и уровнем АТ к ГАМК-Р достоверных корреляционных зависимостей не установлено.

Совокупность полученных данных подтверждает важную роль BDNF в патогенезе нейроинтоксикаций и позволяет предположить, что BDNF обладает двойственными свойствами: на ранних этапах развития нейроинтоксикации проявляет нейропротективные свойства, а в отсроченном периоде болезни (ХРИ III) запускает каскад гибели клетки.

Таблица 1

Сравнительная оценка содержания BDNF в зависимости от стадии развития нейроинтоксикации, Me (Q25-Q75)

Наименование показателя пг/мл	Работники с начальными проявлениями нейроинтоксикации (n = 11) (1)	Пациенты с ХРИ I–II степени (n = 19) (2)	Пациенты с ХРИ III степени (n = 43) (3)	Контроль (n = 26) (4)
BDNF	826,9 (798,6–1218,6) P ₁₋₂ = 0,001 P ₁₋₃ = 0,0024 P ₁₋₄ = 0,008	979,4 (820,8–1169,1) P ₂₋₃ = 0,003 P ₂₋₄ = 0,05	1035,1 (684,7–1269,6) P ₃₋₄ = 0,002	659,5 (443,6–776,2)

Таблица 2

Структура корреляционных соотношений показателей BDNF, АТ к Глу-Р и АТ к ГАМК-Р у лиц с различной степенью нейроинтоксикации ртутью

Группы сравнения	R (BDNF и Глу-Р)	P (BDNF и Глу-Р)	R (BDNF и ГАМК-Р)	P (BDNF и ГАМК-Р)
Работники с начальными проявлениями нейроинтоксикации	- 0,04	0,87	0,02	0,92
Пациенты с I-II степенью ХРИ	- 0,29	0,20	- 0,19	0,39
Больные с III степенью ХРИ	- 0,37*	0,018	- 0,23	0,15
контроль	0,45*	0,08	0,42	0,11

Примечание. * – различия достоверны при $p < 0,05$.

Заключение

Таким образом, нейротрофический фактор головного мозга (BDNF) так же, как и ростовый фактор (TNF- α), вовлечены в сано- и патогенетические механизмы формирования и развития нейроинтоксикации парами металлической ртути. На различных этапах развития заболевания BDNF может выполнять двойную функцию. Факт достоверного нарастания BDNF параллельно нарастанию тяжести течения заболевания свидетельствует о том, что для нейропротекции, возможно, требуется низкий или умеренный уровень BDNF. Тогда как высокие количества нейротрофина провоцируют механизмы повреждения нейронов и глии. В этой связи обоснованным является включение в комплекс лечебных мероприятий протективной терапии, позволяющей влиять на многие нарушенные метаболические пути.

Список литературы

1. Бодиенкова Г.М., Боклаженко Е.В., Курчевенко С.И. и др. Роль цитокинов в развитии профессиональных нейроинтоксикаций у работающих на различных стадиях патологического процесса // *Фундаментальные исследования*. – 2010. – № 11. – С. 22–26.
2. Рукавишников В.С., Лахман О.Л., Соседова Л.М. и др. Профессиональные нейроинтоксикации: закономерности и механизмы формирования // *Медицина труда и промышленная экология*. – 2014. – № 4. – С. 1–6.
3. Bliss T.V.P. A synaptic model of memory: long-term potentiation in the hippocampus / Bliss T.V.P., Collingridge G.L. // *Nature*. – 1993. – V. 361. – P. 31–39.
4. Melanie A. Gainey. Synaptic Scaling Requires the GluR2 Subunit of the AMPA Receptor / Melanie A. Gainey, Jennifer R. Hurvitz-Wolff, Mary E. Lambo, and Gina G. Turrigiano // *J Mol Neurosci*. – 2009. – V. 29(20). – P. 6479–6489.
5. Sommer C. Exogenous brain-derived neurotrophic factor prevents postischemic downregulation of [3 H]muscimol binding to GABA $_A$ receptors in the cortical penumbra / Sommer C., Kollmar R., Schwab S. et al // *Mol. Brain Res*. – 2003. – V 111. – P. 24–30.
6. Woolf C.J. Neuronal Plasticity: Increasing the Gain in Pain / Woolf C.J., Salter M.W. // *Science*. – 2000. – V. 288. – P. 1765–1768.