

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

СИСТЕМНЫЙ АНАЛИЗ ВЗАИМОСВЯЗЕЙ МЕЖДУ БИОХИМИЧЕСКИМИ ПОКАЗАТЕЛЯМИ У ЛИЦ, ЭКСПОНИРОВАННЫХ РТУТЬЮ

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

Введение. При производственном контакте с ртутью наблюдаются изменения биохимических показателей, характеризующих состояние процессов перекисного окисления липидов – антиоксидантной защиты и липидного обмена. Данные изменения играют определённую патогенетическую роль в формировании нарушений в нервной системе при интоксикации ртутью. Цель – изучить взаимоотношения между биохимическими показателями на разных этапах развития ртутной интоксикации для обоснования подходов к проведению терапевтических и профилактических мероприятий.

Материал и методы. Проведено проспективное когортное обследование лиц, экспонированных парами ртути с признаками нарушений в нервной системе, пациентов с хронической ртутной интоксикацией и работающих в контакте с ртутью со стажем более пяти лет без признаков патологии. Для изучения взаимосвязей признаков между биохимическими показателями проводили расчёт суммы квадрата корреляционных отношений между показателями, определяли ранги влияния каждого из составляющих системы на другие факторы и зависимости от них.

Результаты. Установлено, что в патогенезе биохимических нарушений, формирующихся при производственном контакте с ртутью, одним из первоначальных, длительно сохраняющихся во времени является снижение уровня метаболитов оксида азота. Развитие патологии нервной системы при воздействии ртути сопровождается изменением в соотношении про- антиоксидантных процессов, нарушения липидного обмена имеют самостоятельное патогенетическое значение. Отдалённый период интоксикации ртутью характеризуется формированием сложных взаимоотношений в биохимической системе, наличием нескольких замкнутых подсистем.

Обсуждение. Одним из возможных способов профилактики метаболических нарушений у контактирующих с парами ртути здоровых рабочих является увеличение уровня антиатерогенной фракции холестерина, супероксиддисмутазы и/или восстановленного глутатиона. При наличии ртутной интоксикации лечение проатерогенных нарушений необходимо осуществлять через коррекцию в антиоксидантной системе.

Заключение. Учитывая особенности системных взаимодействий между биохимическими показателями, патогенетические подходы в коррекции метаболических нарушений на разных этапах формирования интоксикации при воздействии ртути должны различаться.

Ключевые слова: ртуть; биохимическая система; липидный обмен; перекисное окисление липидов; антиоксидантная защита; хроническая ртутная интоксикация.

Для цитирования: Кудаева И.В., Маснавиева Л.Б., Наумова О.В., Дьякович О.А. Системный анализ взаимосвязей между биохимическими показателями у лиц, экспонированных ртутью. *Гигиена и санитария*. 2018; 97(10): 990-994. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0016-9900-2018-97-10-990-994>

Для корреспонденции: Кудаева Ирина Валерьевна, доктор мед. наук, доцент, зам. директора по научной работе, зав. КДЛ, ФГБНУ «Восточно-Сибирский институт медико-экологических исследований». E-mail: kudaeva_irina@mail.ru

Kudaeva I.V., Masnavieva L.B., Naumova O.V., Dyakovich O.A.

A SYSTEMATIC ANALYSIS OF RELATIONSHIPS BETWEEN BIOCHEMICAL INDICES IN PERSONS EXPOSED TO MERCURY

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

Introduction. Changes in biochemical indices characterizing the state of lipid peroxidation processes – antioxidant protection and lipid metabolism are observed during the occupational contact with mercury. These changes play a certain pathogenic role in the formation of disorders in the nervous system during mercury intoxication. In this regard, the aim was to study the relationship between biochemical indices at different stages of the development of mercury intoxication to justify approaches to therapeutic and preventive measures.

Material and methods. A prospective cohort examination of persons exposed to the mercury vapor with signs of disorders in the nervous system, patients with chronic mercury intoxication and working in contact with mercury more than 5 years without signs of pathology was carried out. To study the relationship of features between biochemical indices, the sum of the square of correlation relations between the indices was calculated, the ranks of the influence of the system components on other factors and their dependencies were determined.

Results. The decline in the level of nitric oxide metabolites was found to be one of the initial, long-term persisting in the pathogenesis of biochemical abnormalities, formed due to the contact with mercury. The development of the nervous system pathology under the mercury influence is accompanied by a change in the ratio of pro- and anti-oxidative processes, lipid metabolism disorders have an independent pathogenic significance. The long-term period of the chronic mercury intoxication is characterized by the formation of complex relationships in the biochemical system, the presence of several closed subsystems, which include nitrogen oxide metabolites.

Conclusion. Given peculiarities of systemic interactions between biochemical indices, determining the role of certain factors in the overall system, as well as the presence/absence and composition of subsystems, pathogenic

approaches to the correction of metabolic disorders at various stages of the mercury intoxication formation should be different.

Key words: *mercury; biochemical system; lipid metabolism; lipid peroxidation; antioxidant protection; chronic mercury intoxication.*

For citation: Kudaeva I.V., Masnavieva L.B., Naumova O.V., Dyakovich O.A. A systematic analysis of relationships between biochemical indices in persons exposed to mercury. *Gigiena i Sanitaria (Hygiene and Sanitation, Russian journal)* 2018; 97(10): 990-994. (In Russ.). DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0016-9900-2018-97-10-990-994>

For correspondence: Irina V. Kudaeva, MD, Ph.D., DSci, associate professor, Deputy Director for scientific work, of the East-Siberian Institute of Medical and Ecological Research, Angarsk, 665827, Russian Federation. E-mail: kudaeva_irina@mail.ru

Information about authors:

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

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

Acknowledgment. The work was financed at the expense of funds allocated for the implementation of the state task, as well as at the expense of its own funds, the East-Siberian Institute of Medical and Ecological Research. The authors are grateful to PhD, doctor of the highest category Budarina L.A. for many years productive collaboration in doing research.

Received: 12 July 2018

Accepted: 18 October 2018

Введение

Сложность организма как системы определяется наличием в нём огромного числа функциональных связей, изучение взаимозависимостей между которыми является важным для характеристики процессов, происходящих в нём как в норме, так и в условиях воздействующих внешних факторов. Их влияние вызывает адаптационные изменения, которые позволяют организму длительные периоды времени функционировать без развития патологических изменений, или приводит к формированию нарушений на разных уровнях [1, 2]. С точки зрения теории функциональных систем, каждое внешнее воздействие, имеющее значение для выживания организма, находит отражение в закономерных последовательностях биохимических реакций, которые связываются в единую систему [3, 4]. Это определяет необходимость изучения механизмов формирования биохимических процессов, изменение течения которых позволяет организму сохранить гомеостаз, переключить его на другой уровень или приводит к развитию патологического процесса. При этом возможно полное нарушение каких-либо связей, возникновение не существующей в норме патологической связи, причём часто с формированием между структурами замкнутой отрицательной обратной связи. Их устойчивость характеризует постоянно патологического процесса, устойчивость связей, формирующихся в процессе адаптации, говорит о стабильности адаптационных механизмов.

Учитывая, что в процессе производственного контакта с ртутью наблюдаются изменения биохимических показателей, характеризующих состояние процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) – антиоксидантной защиты (АОЗ) и липидного обмена [5, 6], а также формируются нарушения в нервной системе [7], выполняющей одну из основополагающих регулирующих функций, являлось логичным изучить взаимосвязи между биохимическими показателями при развитии хронической ртутной интоксикации (ХРИ), основным клиническим проявлением которой является токсическая энцефалопатия.

Цель – изучить взаимоотношения между биохимическими показателями на разных этапах развития ртутной интоксикации для обоснования подходов к проведению терапевтических и профилактических мероприятий.

Материал и методы

Проведено проспективное когортное обследование лиц, экспонированных в производственных условиях парами ртути (77 человек), имеющих признаки нарушений в нервной системе. Группа сравнения была представлена 68 работающими со стажем более пяти лет без признаков патологии. В условиях стационара клиники ФГБНУ ВСИМЭИ проведено обследование пациентов в отдалённом периоде ХРИ (36 человек). Критериями включения в обследование служили: экспозиция парами металлической ртути в производственных условиях более пяти лет; для пациентов с профессиональным заболеванием – наличие диагноза хронической ртутной интоксикации. Критерии исключения – наличие в анамнезе осложнений в виде перенесённого инфаркта миокарда, инсульта, онкопатологии.

В сыворотке крови, отобранной из кубитальной вены при помощи вакуумных систем после 12-часового перерыва в приёме пищи, проводили определение показателей липидного обмена по методам [5] с применением тест-наборов («Human», Германия; «Cotma», Польша) на биохимическом анализаторе Labio 200. Показатели системы ПОЛ-АОС изучали методами, изложенными ранее [6]. Статистическую обработку результатов исследования проводили с использованием системы для комплексного статистического анализа и обработки данных Statistica 6.0 Stat_Soft® Inc. (правообладатель лицензии – ФГБНУ ВСИМЭИ) и Excel.

Для изучения взаимосвязей признаков проводили расчёт суммы квадрата корреляционных отношений ($\Sigma\eta$) между показателями, определяли ранги влияния каждого из составляющих системы на другие факторы ($\eta\text{ЗХ}$) и зависимости от них ($\eta\text{Х/А}$) (здесь и далее по тексту в числителе подстрочного индекса корреляционного отношения η обозначен зависимый признак, в знаменателе – влияющий) [1]. Расчёт корреляционных отношений выполняли по основному методу без вычисления средних квадратичных отклонений.

Выполненная работа не ущемляла права и не подвергала опасности обследованных, осуществлялась с информированного согласия пациентов согласно Приказу Минздрава РФ № 266 (19.06.2003), соответствовала этическим нормам Хельсинкской декларации (2000).

Результаты

Анализ результатов ранее проведённых исследований показал, что большинство биохимических показателей, статистически значимо изменяющихся в динамике обследования как у стажированных работников, так и у пациентов с ХРИ в той или иной степени обладают про- или антиоксидантными свойствами [8, 9]. Этими показателями являются ТБК-РП, содержание СОД в крови, уровень метаболитов оксида азота, церулоплазмينا, мочевой кислоты, альбумина, общего холестерина, его фракций, триглицеридов, а также фракций липопротеидов [8, 10].

У стажированных рабочих, экспонированных парами ртути, при первоначальном обследовании в системе данных биохимических показателей определяющее влияние на уровень всех остальных оказывали концентрация ТБК-РП ($\Sigma\eta_{\text{ТБК-РП}} = 3,18$), ТГ ($\Sigma\eta_{\text{ТГ}} = 3,80$) и альбумина ($\Sigma\eta_{\text{альб}} = 4,40$). Высокая степень зависимости от остальных составляющих системы была установлена для уровня NO_x ($\Sigma\eta_{NO_x} = 3,69$). Антагонистическое действие по отношению к ним выявлено для показателей, обладающих прооксидантными свойствами: уровень общего холестерина ($\eta = \eta_{NO_x/0,60}$), его проатерогенных фракций ($\eta_{NO_x/ЛПНП} = 0,38$; $\eta_{NO_x/ЛПНП} = 0,78$) и липопротеидов ($\eta_{NO_x/ЛПНП} = 0,42$; $\eta_{NO_x/ЛПНП} = 0,50$), а также ТБК-РП ($\eta_{NO_x/ТБК-РП} = 0,43$). На поддержание концентрации метаболитов оксида азота было направлено изменение уровня ЛПВП ($\eta_{NO_x/ЛПВП} = 0,23$) и активности СОД ($\eta_{NO_x/СОД} = 0,35$). В свою очередь, содержание метаболитов оксида азота оказывало положительное влияние на уровень ХС ЛПВП ($\eta_{ХС\ ЛПВП/NO_x} = 0,77$) и ЦП ($\eta_{ЦП/NO_x} = 0,46$). Необходимо отметить, что внутри изучаемой системы сформировалась замкнутая подсистема, в которую вошли NO_x , ЦП, ХС ЛПВП и СОД. За пределами этой подсистемы факторами, обладающими антиоксидантными свойствами, являлись ЛПВП и мочевая кислота (рис. 1).

При изучении этих же биохимических показателей через 4 года у контактирующих с парами ртути рабочих было установлено, что устойчивый характер в системе имели следующие связи: влияние концентрации ТБК-РП на содержание показателей липидного обмена в сыворотке крови, а также воздействие уровня фракций холестерина и NO_x на активность СОД, ХС ЛПНП – на концентрацию NO_x (табл. 1).

Через 4 года в структуру взаимовлияющих связей не вошли ЛПВП, альбумин и ЦП, в то же время были сформированы две подсистемы. Одна из них состояла из ВГ, NO_x и СОД; вторая включала ТБК-РП, мочевую кислоту и СОД. Данная подсистема находилась под влиянием фракций холестерина и триглицеридов (рис. 2).

У лиц с признаками нарушений нервной системы зависимым фактором в системе биохимических показателей являлась концентрация метаболитов оксида азота ($\Sigma\eta_{NO_x} = 1,60$ и $\Sigma\eta_{NO_x} = 1,98$ для первого и второго обследования соответственно), а определяющим – активность супероксиддисмутазы ($\Sigma\eta_{СОД} = 1,71$ и $\Sigma\eta_{СОД} = 1,09$ соответственно). Самым большим количеством связей в системе биохимических показателей обладали NO_x , СОД и ВГ (рис. 3). Через 4 года большинство выяв-

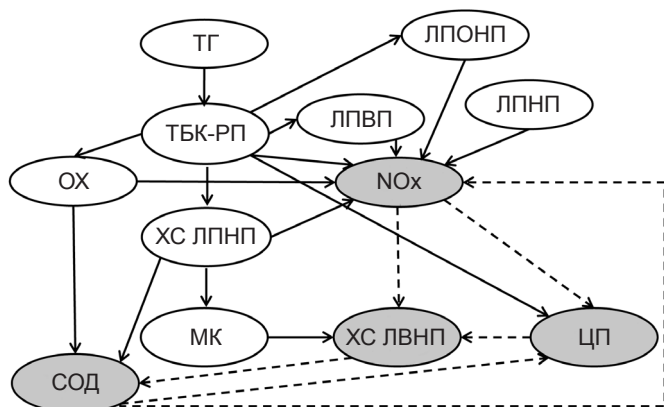


Рис. 1. Структура взаимовлияющих связей в биохимической системе при первом обследовании стажированных лиц, экспонированных ртутью.

Здесь и на рис. 2, 4, 5: цветом обозначены показатели, составляющие замкнутую подсистему. Пунктирная линия обозначает связи между показателями замкнутой подсистемы.

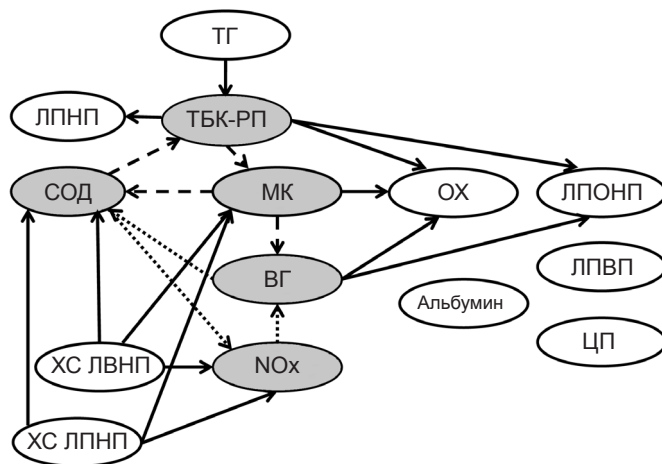


Рис. 2. Структура взаимовлияющих связей биохимических показателей у стажированных лиц, экспонированных ртутью при повторном обследовании.

ленных при первом обследовании связей приобрели характер взаимного влияния между показателями, при этом большинство из них являлись устойчивыми.

У пациентов с ХРИ система взаимозависимостей между составляющими биохимической системы имела сложный характер. Прежде всего, необходимо отметить наличие в ней нескольких закрытых подсистем. Одна из них состояла из восстановленного глутатиона, триглицеридов, метаболитов оксида азота и церулоплазмينا (рис. 4). В состав второй входили супероксиддисмутаза, мочевая кислота и метаболиты оксида азота. Третью подсистему составили NO_x , альбумин и ТБК-РП. Обращает внимание на себя факт, что в состав всех закрытых подсистем входили NO_x , замыкая их на себя. В то же время определяющими факторами в системе являлись ВГ ($\Sigma\eta_{звг} = 2,91$) и мочевая кислота ($\Sigma\eta_{звмк} = 2,98$), зависимыми являлись метаболиты оксида азота ($\Sigma\eta_{NOx} = 2,52$) и ТБК-РП ($\Sigma\eta_{ТБК-РП} = 1,90$). Среднее положение в системе занимала активность СОД ($\Sigma\eta_{зсод} = 2,14$ и $\Sigma\eta_{содА} = 1,20$).

При повторном обследовании было установлено, что большинство взаимозависимостей между компонентами сохранилась во времени (рис. 5). Центральное место в системе взаимоотношений в этом случае составляла подсистема, включающая СОД, NO_x , ЛПВП, ТБК-РП и ЦП. Через нее в общую систему включались все остальные показатели, за исключением ВГ, который не обладал влиянием ни на один из составляющих системы. При этом увеличился ранг супероксиддисмутазы в системе ($\Sigma\eta_{зсод} = 3,80$), а уровень ВГ – снизился ($\Sigma\eta_{звг} = 0,67$).

Обсуждение

Известно, что в патогенезе профессиональных нейроинтоксикаций определённое значение имеют неспецифические изменения в системах, в том числе биохимической [7]. Прежде всего это касается активации прооксидантных процессов, что подтверждается результатами нашей работы. Установлено, что в системе биохимических показателей самое

высокое ранговое положение занимают прооксиданты – ТБК-РП и ТГ, которые оказывают влияние на большинство её компонентов. В качестве противодействующей этим процессам силе выступает только альбумин, обладающий большой ёмкостью, в том числе антиоксидантной [11].

Обращает на себя внимание высокая степень зависимости NO_x от остальных составляющих системы. При этом отмечается устойчивое снижение их концентрации в сыворотке крови ниже контрольных цифр у здоровых стажированных рабочих, у лиц с начальными признаками нарушений нервной системы и у пациентов в отдалённом периоде интоксикации ртутью [7]. На снижение уровня NO_x оказывают влияние как концентрация ОХ, так и уровень проатерогенных фракций липопротеидов и холестерина, а также конечных продуктов ПОЛ. Необходимо отметить, что изменение метаболизма липидов проатерогенной направленности отмечается у работающих в контакте с ртутью со стажем больше пяти лет [5]. Учитывая, что уровень оксида азота влияет на концентрацию ХС ЛПВП, наблюдаемое снижение содержания NO_x закономерно сопровождается падением его уровня, что подтверждается в работе [5].

Можно предположить, что формирование в биохимической системе замкнутой подсистемы, состоящей из антиоксидантов, является компенсаторным механизмом поддержания на определённом уровне их концентрации. Учитывая, что практически единственным фактором вне пределов подсистемы, направленным на сохранение антиоксидантного состояния, является уровень ЛПВП, одним из возможных способов профилактики формирования метаболических нарушений у контактирующих с парами ртути здоровых рабочих является проведение мероприятий по увеличению уровня ХС ЛПВП и его транспортной формы. Дальнейший контакт с токсикантом при отсутствии признаков патологии нервной системы происходит на фоне сохраняющихся в биохимической системе взаимоотношений, направленных на преобладание

Таблица 1

Взаимозависимости между биохимическими показателями у стажированных работающих, контактирующих с парами ртути

Показатель	Значение η	
	при первом обследовании	при повторном обследовании
$\eta_{ХС\ ЛПВП/ТБК-РП}$	0,65	0,70
$\eta_{ОХ/ТБК-РП}$	0,49	0,54
$\eta_{ЛПОНП/ТБК-РП}$	0,23	0,61
$\eta_{СОД/ХС\ ЛПВП}$	0,50	0,67
$\eta_{СОД/ХС\ ЛПНП}$	0,51	0,36
$\eta_{NO_x/ХС\ ЛПНП}$	0,78	0,50
$\eta_{NO_x/СОД}$	0,35	0,78

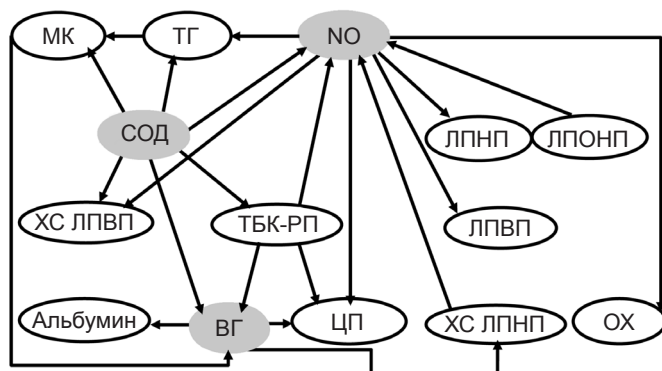


Рис. 3. Структура взаимовлияющих связей в биохимической системе при первом обследовании рабочих, экспонированных ртутью, с признаками нарушений в нервной системе.

Цветом обозначены показатели, имеющие максимальное количество связей с остальными компонентами системы.

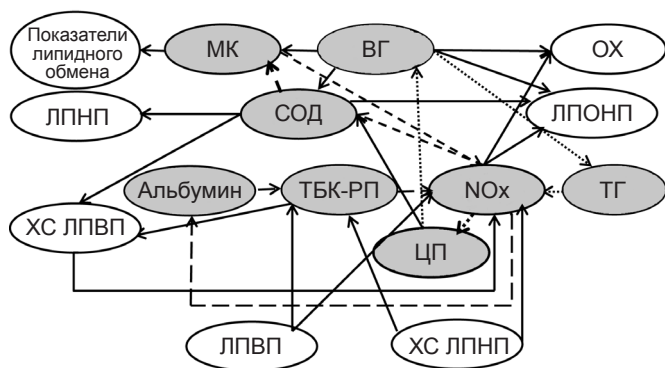


Рис. 4. Структура взаимовлияющих связей биохимических показателей у пациентов с диагнозом хронической ртутной интоксикации при первом обследовании.

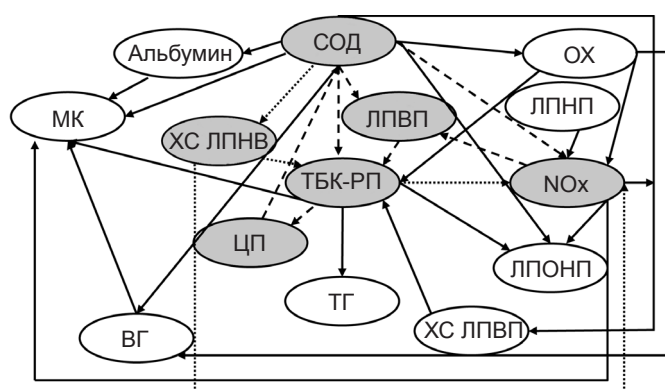


Рис. 5. Структура взаимовлияющих связей биохимических показателей у пациентов с ХРИ в отдалённом периоде при повторном обследовании.

проокислительных процессов (практически на том же уровне остаются значения NO_x ЛПНП/ТБК-РП, NO_x ТБК-РП, NO_x ЛПНП/ТБК-РП, NO_x СОД/ХС ЛПНП и NO_x ХС ЛПНП). В то же время отмечается наличие подсистемы, способствующей поддержанию на определённом уровне системы АОЗ, о чём свидетельствует значение NO_x СОД/ХС ЛПНП и увеличение в динамике в 2 раза уровня NO_x СОД. Также остаётся неизменным состав подсистемы, включающей СОД, ХС ЛПНП и NO_x , основная задача которой заключается в поддержании концентрации последних. Определённую «сдерживающую» роль в увеличении содержания конечных продуктов ПОЛ оказывает формирование ещё одной подсистемы – СОД, ВГ, МК и ТБК-РП. Необходимо отметить, что за пределами общей системы находятся и не оказывают на неё влияние альбумин, ЛПВП, ЛПНП и ЦП.

Учитывая всё вышесказанное, можно предположить, что на данном этапе профилактические мероприятия должны быть направлены в большей степени на поддержание уровня ХС ЛПНП и компонентов антиоксидантной системы – СОД и/или ВГ. Достижению первой задачи способствует употребление продуктов питания с высоким содержанием ненасыщенных жирных кислот [12–14], а также наличие регулярной умеренной физической активности [15, 16]. Активность супероксиддисмутазы можно повысить воздействием низкоинтенсивного лазерного излучения [17, 18]. На синтез ВГ положительное влияние оказывает *N*-ацетил-цистеин [19]. Альфа-липоевая кислота также обладает способностью восстанавливать уровень внутриклеточного глутатиона, в том числе при заболеваниях центральной нервной системы [20–22]. Известно, что применение кальцийтриола увеличивает уровень ВГ в мозге [23]. Способностью стимулировать активность глутатионпероксидазы обладает мелатонин [24], увеличение активности глутатион-*S*-трансферазы происходит при применении кисломолочных продуктов, таких как Би-фидин и Пролакта [25].

В процессе формирования нарушений в нервной системе, индуцированных воздействием паров ртути, на первое место (как и у лиц без признаков патологии) выходит сохраняющаяся во времени зависимость концентрации NO_x от остальных факторов биохимической системы. Но в отличие от здоровых рабочих у лиц с признаками нарушений нервной системы определяющим действием среди биохимических показателей обладает СОД, влияющая на поддержание уровня ВГ, ХС ЛПНП, МК, NO_x и противодействующая росту концентрации ТБК-РП и ТГ. Резуль-

таты наших исследований согласуются с данными экспериментальных исследований о способности ртути изменять активность СОД [26].

Следует отметить, что у лиц данной группы конечными продуктами системы, не оказывающими влияние на другие её компоненты, являются альбумин и практически все показатели липидного обмена. Учитывая этот факт, можно предположить, что в развитии патологии нервной системы при воздействии ртути значительную роль играет состояние компонентов антиоксидантной системы [6], что подтверждается результатами экспериментальных исследований [27, 28]. Нарушения липидного обмена имеют самостоятельное патогенетическое значение, что согласуется с данными о корреляции между содержанием ртути в крови и риском развития дислипидемии [29].

У пациентов с ХРИ в системе изученных биохимических показателей присутствует несколько замкнутых подсистем, включающих в себя компоненты про- антиоксидантной системы. При этом составляющей частью их всех являются NO_x . Из показателей липидного обмена в состав одной из них входят только триглицериды. Интересным является тот факт, что за пределами всех трёх подсистем отсутствуют компоненты, которые бы оказывали влияние на их составляющие. В свою очередь, все показатели липидного обмена находятся под воздействием компонентов закрытых подсистем. Установленные закономерности сохраняются во времени, несмотря на некоторое изменение взаимоотношений в общей системе. Необходимо отметить, что NO_x и ТБК-РП у пациентов с диагнозом ХРИ являются в значительной степени зависимыми компонентами от большинства других составляющих биохимической системы. В динамике в ней изменяется только определяющее местоположение СОД, ВГ и МК.

В связи с вышесказанным, можно сделать предположение, что после формирования ХРИ лечение проатерогенных нарушений необходимо осуществлять через коррекцию в системе ПОЛ-АОЗ, изменения в которой сохраняются и в отдалённом постконтактном периоде [6].

Заключение

Таким образом, в патогенезе биохимических нарушений, формирующихся при производственном контакте с ртутью, одним из первоначальных, длительно сохраняющихся во времени является снижение уровня метаболитов оксида азота. Развитие патологии нервной системы при воздействии ртути сопровождается изменением в соотношении про- антиоксидантных процессов, при этом нарушения липидного обмена имеют самостоятельное патогенетическое значение. Отдалённый период хронической ртутной интоксикации характеризуется формированием сложных взаимоотношений в биохимической системе, наличием нескольких замкнутых подсистем, в состав которых входят метаболиты оксида азота. Учитывая особенности системных взаимодействий между биохимическими показателями, определяющей роли тех или иных факторов в общей системе, а также наличие/отсутствие и состав подсистем, патогенетические подходы в коррекции метаболических нарушений на разных этапах формирования интоксикации при воздействии ртути должны различаться.

Благодарность. Авторы выражают благодарность канд. мед. наук, врачу высшей категории Бударина Л.А. за многолетнее плодотворное сотрудничество в выполнении исследований.

Финансирование. Финансирование работы осуществлялось за счёт средств, выделяемых для выполнения государственного задания, а также за счёт собственных средств ФГБУ ВСИМЭИ.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

(пп. 2, 4, 9–12, 14, 16, 19–24, 26–29 см. References)

1. Судаков К.В., Умрюхин П.Е. Системные основы эмоционального стресса. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2010.
3. Судаков К. В. Теория функциональных систем и ее применение в физиологии и медицине. *Новости медикобиол. наук*. Минск, 2004; 4: 109–133.
5. Кудяева И.В., Бударина Л.А. Изменение биохимических показателей при воздействии паров металлической ртути. *Acta Biomedica Scientifica*. 2012; 6 (88): 24–27.
6. Маснавиева Л.Б., Бударина Л.А., Кудяева И.В. Показатели антиоксидантной защиты и перекисного окисления липидов у лиц с нейроинтоксикацией в отдалённом периоде. *Acta Biomedica Scientifica*. 2010; 4: 115–118.
7. Рукавишников В.С., Лахман О.Л., Соседова Л.М., Шаяхметов С.Ф., Боденкова Г.М., Кудяева И.В. и др. Профессиональные нейроинтоксикации: закономерности и механизмы формирования. *Медицина труда и промышленная экология*. 2014; 4: 1–6.
8. Кудяева И.В. Роль оксидативного стресса в патогенезе профессиональных заболеваний, возникших от воздействия токсических веществ. *Вестник новых медицинских технологий*. 2009; 16(51): 253–254.

13. Пристром М.С., Семенов И. И., Олихвер Ю.А. Омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты: механизмы действия, доказательства пользы и новые перспективы применения в клинической практике. *Международные обзоры: клиническая практика и здоровье*. 2017. 75-85 с.
15. *Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации*. V пересмотр. Москва. 2012. 50 с.
17. Волотовская А.В. Антиоксидантное действие и терапевтическая эффективность лазерного облучения крови у больных ишемической болезнью сердца. *Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры*. 2003; 3: 22–25.
18. Донцов А.В. Низкоинтенсивное лазерное излучение в лечении больных ишемической болезнью сердца с метаболическим синдромом (обзор литературы). *Вестник новых медицинских технологий*. 2012; (19), 4: 144-147.
25. Боярская Л.А., Турчанинов Д.В., Ефременко Е.С., Богдашин И.В., Вильмс Е.А., Юнацкая Т.А. Изучение глутатиона и ферментов его метаболизма при воздействии обогащенных кисломолочных продуктов профилактического назначения в условиях окислительного стресса, вызванного чрезмерными физическими нагрузками. *Гигиена и санитария*. 2015; 8: 52-56.
13. Pristrom M.S., Semenenkov I. I., Olihver YU.A. Omega-3 polyunsaturated fatty acids: mechanisms of action, evidence of benefit and new prospects for use in clinical practice. *Mezhdunarodnye obzory: klinicheskaya praktika i zdorov'e*. 2017. 75-85 p. (in Russian).
14. De Mattos A.M., da Costa J.A.C., Jordão Júnior A.A., Chiarello P.G.J. Omega-3 Fatty Acid Supplementation is Associated With Oxidative Stress and Dyslipidemia, but Does not Contribute to Better Lipid and Oxidative Status on Hemodialysis Patients. *Ren. Nutr.* 2017; 27(5): 333-339.
15. *Diagnosis and correction of lipid metabolism disorders for the prevention and treatment of atherosclerosis. Rossijskie rekomendacii*. V peresmotr. Moscow. 2012. 50 p.
16. Alkahtani S., Elkilany A., Alhariri M. Association between sedentary and physical activity patterns and risk factors of metabolic syndrome in Saudi men: A cross-sectional study. *BMC Public Health*. 2015; 12(15): 1234.
17. Volotovskaya A.V. Antioxidant effect and therapeutic efficacy of laser irradiation of blood in patients with coronary heart disease. *Voprosy kurortologii, fizioterapii i lechebnoj fizicheskoy kul'tury*. 2003; 3: 22–25. (in Russian).
18. Doncov A.V. Low-intensity laser radiation in the treatment of patients with coronary heart disease with metabolic syndrome (review of literature). *Vestnik novyh medicinskih tekhnologij*. 2012; (19), 4: 144-147. (in Russian).
19. Aldini G.I., Altomare A., Baron G., Vistoli G., Carini M., Borsani L. et al. N-Acetylcysteine as an antioxidant and disulphide breaking agent: the reasons why. *Free Radic Res.* 2018; 9: 1-12.
20. Seifar F., Khalili M., Khaledyan H., Amiri Moghadam S., Izadi A., Azimi A. et al. α -Lipoic acid, functional fatty acid, as a novel therapeutic alternative for central nervous system diseases: A review. *Nutr Neurosci*. 2017; 29: 1-11.
21. Saleh H.M., El-Sayed Y.S., Naser S.M., Eltahawy A.S., Onoda A., Umezawa M. Efficacy of α -lipoic acid against cadmium toxicity on metal ion and oxidative imbalance, and expression of metallothionein and antioxidant genes in rabbit brain. *Environ Sci Pollut Res Int*. 2017; 24(31): 24593-24601.
22. Tibullo D., Li Volti G., Giallongo C., Grasso S., Tomassoni D., Anfuso C.D., et al. Biochemical and clinical relevance of alpha lipoic acid: antioxidant and anti-inflammatory activity, molecular pathways and therapeutic potential. *Inflamm Res*. 2017; 66(11): 947-959.
23. Teixeira T.M., da Costa D.C., Resende A.C., Soulage C.O., Bezerra F.F., Daleprane J.B. Activation of Nrf2-antioxidant signaling by 1,25-dihydroxycholecalciferol prevents leptin-Induced oxidative stress and inflammation in human endothelial cells. *J. Nutr.* 2017; 147(4): 506-513.
24. Mirończuk-Chodakowska I., Witkowska A.M., Zujko M.E. Endogenous non-enzymatic antioxidants in the human body. *Adv Med Sci*. 2018; 63(1): 68-78.
25. Boyarskaya L.A., Turchaninov D.V., Efremenko E.S., Bogdashin I.V., Vil'ms E.A., YUackaya T.A. The study of glutathione and its metabolism enzymes under the influence of enriched dairy products for preventive purposes in conditions of oxidative stress caused by excessive physical exertion. *Gigiya i Sanitaria (Hygiene and Sanitation, Russian journal)*. 2015; 8: 2-56. (in Russian).
26. Sun Y., Li Y., Rao J., Liu Z., Chen Q. J. Effects of inorganic mercury exposure on histological structure, antioxidant status and immune response of immune organs in yellow catfish (*Pelteobagrus fulvidraco*). *Appl Toxicol*. 2018; 38(6): 843-854.
27. Fujimura M., Usuki F. In situ different antioxidative systems contribute to the site-specific methylmercury neurotoxicity in mice. *Toxicology*. 2017; 1(392): 55-63.
28. Leão L.K.R., Herculano A.M., Maximino C., Brasil Costa A., Gouveia A. Jr., Batista E.O. et al. Mauritiaflexuosa L. protects against deficits in memory acquisition and oxidative stress in rat hippocampus induced by methylmercury exposure. *Nutr. Neurosci*. 2017; 20(5): 297-304.
29. Park K., Seo E. J. Toenail mercury and dyslipidemia: Interaction with selenium. *Trace Elem Med Biol*. 2017; 39: 43-49.

References

1. Sudakov K.V., Umryuhin P.E. System basis of emotional stress. M.: GEHOTAR-Media; 2010 (in Russian).
2. Shang D., Li C., Yao Q., Yang H., Xu Y., Han J., et al. Prioritizing candidate disease metabolites based on global functional relationships between metabolites in the context of metabolic pathways. *PLoS One*. 2014; 9(8): 104934.
3. Sudakov K. V. Theory of functional systems and its application in physiology and medicine. *Novosti medikobiol. nauk*. Minsk, 2004; 4: 109–133. (in Russian).
4. Rusalov V. Functional systems theory and the activity-specific approach in psychological taxonomies. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2018; 373 (1744).
5. Kudaeva I.V., Budarina L.A. Changes in biochemical parameters under the influence of metal mercury vapor. *Acta Biomedica Scientifica*. 2012; 6 (88): 24-27 (in Russian).
6. Masnavieva L.B., Budarina L.A., Kudaeva I.V. Indicators of antioxidant protection and lipid peroxidation in patients with long-term neurointoxication. *Acta Biomedica Scientifica*. 2010; 4: 115-118 (in Russian).
7. Rukavishnikov V.S., Lakhman O.L., Sosedova L.M., Shayahmetov S.F., Bodienkova G.M., Kudaeva I.V. I dr. Professional neurointoxications: regularities and mechanisms of formation. *Medicina truda I promyshlennaya ehkologiya*. 2014; 4: 1-6 (in Russian).
8. Kudaeva I.V. The role of oxidative stress in the pathogenesis of occupational diseases caused by exposure to toxic substances. *Vestnik novyh medicinskih tekhnologij*. 2009; 16(51): 253-254 (in Russian).
9. Odewabi A.O., Ekor M. Levels of heavy and essential trace metals and their correlation with antioxidant and health status in individuals occupationally exposed to municipal solid wastes. *Toxicol Ind Health*. 2017; 33(5): 431-442.
10. Liguori I., Russo G., Curcio F., Bulli G., Aran L., Della-Morte D., et al. Oxidative stress, aging, and diseases. *Clin Interv Aging*. 2018; 13: 757-772.
11. Medina-Navarro R., Corona-Candelas I., Barajas-González S., Díaz-Flores M., Durán-Reyes G. Albumin antioxidant response to stress in diabetic nephropathy progression. *Medina- PLoS One*. 2014; 4: 9(9).
12. Mensink R.P., Zock P.L., Kester A.D., Katan M.B. Am J. Effects of dietary fatty acids and carbohydrates on the ratio of serum total to HDL cholesterol and on serum lipids and apolipoproteins: a meta-analysis of 60 controlled trials. *Clin. Nutr.* 2003; 77(5): 1146-55.

Поступила 12.07.18
Принята к печати 18.10.18