

УДК 616.153.7-074

МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ ПРОФИЛЬ НАСЕЛЕНИЯ ПРИАРАЛЬЯ (ЗОНА ЭКОЛОГИЧЕСКОГО КРИЗИСА)

Намазбаева З.И., Цветкова Е.В., Сабиров Ж.Б., Почевалов А.М., Жумашкин Е.Т.

РГКП на ПХВ «Национальный центр гигиены труда и профессиональных заболеваний
МЗ РК, Караганда, Казахстан

Анализируемые данные представляют собой одномоментный возрастной срез (репродуктивный возраст) метаболических процессов в популяции населения, длительно проживающих в условиях Приаралья. Полученные результаты свидетельствуют о значительном напряжении метаболического статуса у обследуемых лиц в процессе адаптации к высокой химической нагрузке. Снижение содержания альбумина, как нарушение белоксинтезирующей функции печени указывает на усиление гидролиза и нарушение биосинтетических процессов в печени. Повышение уровня триглицеридов, активности Алат можно рассматривать как компенсаторное увеличение для обеспечения повышенной активности ферментов и обмена веществ. Уменьшение содержания мочевины и мочевой кислоты в крови связано с нарушением белкового обмена, что сказывается на остаточных продуктах его метаболизма. В результате происходит накопление неокисленных продуктов и как следствие, развивается эндотоксикоз. Оценка интенсивности обменных процессов важна для оценки взаимодействия токсичных соединений с белками, ферментами, липидами, лежащие в основе их токсичности.

Ключевые слова: альбумин, зона кризиса, биохимические показатели, липидограмма, эндотоксикоз, химическая нагрузка

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

THE METABOLIC PROFILE IN THE ARAL SEA AREA POPULATION (THE AREA OF THE ECOLOGICAL CRISIS)

Namazbaeva Z.I., Tsvetkova E.V., Sabirov Zh.B., Pochevalov A.M., Zhumashkin E.T.

RSGE "National center of Labour Hygiene and Occupational Diseases", Ministry of Health of the Republic of Kazakhstan, Karaganda, Republic of Kazakhstan

The analyzed data present the one-stage age cutoff (reproductive age) of metabolic processes in the populations living in the Aral Sea region for a long time. The results obtained indicate a significant metabolic stress status in individuals during adaptation to a high chemical load. Reduced albumin concentrations presenting protein-synthesizing dysfunction indicate an intensification of hydrolysis and disruption of biosynthetic processes in the liver. Increasing the triglycerides and ALT activity can be considered as a compensatory increment to provide enhanced enzyme activity and metabolism. Reduction of urea and uric acid in the blood is associated with protein metabolism disorders, which affects the residual products of its metabolism. This results in an accumulation of unoxidized products and development of

endotoxiosis. Evaluation of metabolic processes intensity is important for assessing the interaction of toxic compounds with proteins, enzymes, lipids, underlying their toxicity.

Key words: *albumin, the crisis zone, biochemical parameters, lipidogram, endotoxiosis, chemical load*

Authors declare lack of the possible conflicts of interests.

Вследствие частичного обмеления и высыхания Аральского моря возникла техногенная биогеохимическая провинция на территории Приаралья Казахстана [1]. Одним из факторов риска в условиях Приаралья являются стойкие химические загрязнители (СОЗ), которые обладают способностью оказывать влияние на обменные процессы в организме человека, создавая условия для развития различной патологии [2]. Эндотоксины могут стать причиной дисфункции эндотелия, что в свою очередь, является патогенетическим звеном развития ишемических повреждений, метаболическим синдромом, полиорганной недостаточностью [3-7]. Не вызывает сомнения, что наибольшего эффекта в профилактике нарушений со стороны органов можно добиться на начальных этапах, когда в патогенезе болезненного процесса сохраняется ведущая роль донозологических механизмов [7-8].

Известно, что детоксикация ксенобиотиков химической природы, в основном, происходит в печени. Снижение альбумина, как нарушение белоксинтезирующей функции печени, указывает на усиление гидролиза и нарушение биосинтетических процессов в печени. Окислительный стресс оказывает негативное действие не только на орган, но и на весь организм в целом, за счет альвеолярно-капиллярной диффузии и поступления ксенобиотиков и его метаболитов в системный кровоток. В результате, происходит накопление неокисленных продуктов и как следствие, развивается эндотоксикоз. В связи с тем, что альбуминами в норме связываются и выводятся все токсины, гипоальбуминемия отрицательно влияет на функциональное состояние организма. [9-11].

Изменения активности ферментов в биологической жидкости (γ -глутамилтрансферазы, аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы) указывает на нарушение функционирования гепатобилиарной системы. Согласно литературным данным, показатели липидограммы информативны в плане выраженности метаболических нарушений и степени адаптации к стрессовым ситуациям.

В настоящее время метаболические расстройства рассматриваются как один из факторов риска в развитии цереброваскулярных нарушений. Это определяет актуальность изучения метаболических изменений в организме в условиях экологического неблагополучия.

Целью работы явилось определение состояния метаболического статуса у жителей г. Аральска, относящегося к кризисной зоне Приаралья.

Материалы и методы исследования.

Согласно комплексной санитарно - гигиенической оценки (2014 – 2016 гг.) индекс опасности загрязнения объектов окружающей среды г. Аральска находится на уровне

48 баллов, в соответствии с данным критерием, территория относится к зоне кризиса [12].

Проведено проспективное медицинское исследование по типу случай-контроль. Пациенты из г. Аральск были разделены на группы: основная и сравниваемая, а лица, проживающие в г. Атасу являлись контрольной группой, отдаленной от кризисной зоны, но по климато-географическим и социально-экономическим условиям идентичны сравниваемым группам. Отбор пациентов в группы проводили в 2 этапа (предварительный и окончательный). На первом этапе проведен медицинский осмотр у 911 человек г. Аральска, из них выбраны 80 человек с клиническими проявлениями энцефалопатии – группа 1, и 98 человек без клинических проявлений энцефалопатии (практически здоровые лица) – группа 2. В контрольном районе г. Атасу был проведен медицинский осмотр 806 человек, из которых были выбраны 97 человек без клинических проявлений энцефалопатии – группа 3.

Критерии соответствия: выбраны группы сравнения: 1 основная группа – лица, имеющие клинику дизциркуляторной энцефалопатии (ДЭ) с когнитивными расстройствами, 2 сравниваемая группа – население, не имеющие клинических проявлений ДЭ и не предъявляющие жалобы на снижение памяти и умственной работоспособности. Третья группа -контрольная, обследуемые, проживающие в г. Атасу, не имеющие клинических проявлений ДЭ.

Критерием включения в исследование явились 275 человек, у которых отсутствовали острые нарушения мозгового кровообращения, психические расстройства, тяжелые соматические заболевания. [13]. Лица сравниваемых групп проживали в г. Аральск, а контрольная в г. Атасу со дня рождения, у которых не было контакта на рабочем месте с производственными вредными факторами, в анамнезе отсутствовало употребление алкоголя. В группу обследуемых были включены лица репродуктивного возраста от 21 до 45 лет. Применялось электрофизиологическое оборудование, включающее автоматизированный комплекс «Варикард», фирмы «Рамена» (Россия).

Проведены биохимические исследования следующих показателей сыворотки крови –активности аланинаминотрансферазы (Алат), аспаратаминотрансферазы (Асат), гамма-глутамилтрансферазы (ГГТ), щелочной фосфатазы (ЩФ), общей амилазы, содержание общего белка, глюкозы, креатинина, мочевины, холестерина, триглицериды, мочевой кислоты (МК). Биохимические исследования проводились на автоматическом биохимическом анализаторе «Humastar-80» (Германия) и на полуавтоматическом анализаторе «SturDast MC-15» на реактивах фирмы «DyaSys». Определение белковых (альбумин, альфа1, альфа2, бета, гамма), холестеринных (липопротеины высокой плотности – ЛПВП, липопротеины низкой плотности – ЛПНП, липопротеины промежуточной плотности – ЛППП) фракций проводилось на автоматическом анализаторе «Sebia Hydrasys 2 Scan» (Франция). Полученные результаты статистически обработаны программой Statistica 10. Статистическая обработка данных включала подсчет средних арифметических величин (M), стандартных ошибок средних арифметических (m), доверительных интервалов и

стандартного отклонения для переменных с нормальным распределением. Нормальность распределения проверяли путем оценки критерия Шапиро-Уилка и критерия Колмогорова-Смирнова. Различия между группами с нормальным распределением выявляли методами параметрической статистики, при помощи критерия Стьюдента для двух несвязанных групп. Для выявления линейной зависимости использовали коэффициент парной корреляции Пирсона для показателей с нормальным распределением. [14]

Результаты и обсуждение.

С учетом данных литературы о различных функциональных нарушениях, при воздействии комплекса токсичных химических соединений оценивали метаболический статус по биохимическим показателям. Так, проведенные биохимические исследования крови у обследуемых лиц, показали превышение Алат в первой и второй группе на 32% и 30% соответственно. Наблюдается достоверное увеличение содержания билирубина в первой и второй группах, в среднем в 4 раза. Сравнительный анализ биохимических показателей, характеризующий выраженность отдельных компонентов метаболического статуса, выявил существенные изменения со стороны мочевины, триглицеридов, общего белка в первой и второй группах, по сравнению с контрольной группой (таблица 1). Достоверное превышение уровня белка в крови может свидетельствовать об их обороте в тканях и может резко возрастать при свободно-радикальной патологии [15-16].

Таблица 1

Биохимические показатели в крови у обследуемых лиц (сравниваемые и контрольные группы)

Показатель	Референтные значения	группа 1 M±m ДИ	группа 2 M±m ДИ	группа 3 M±m ДИ
Алат	до 31-40 ед/л	33,58±2,49• (28,62-38,54)	32,99±0,03• (28,79-37,18)	24,61±0,83 (22,96-26,26)
Асат	до 31-37 ед/л	36,12±2,65 (30,85-41,40)	36,42±0,11• (32,37-40,47)	22,33±0,88 (20,57-24,09)
Общий билирубин	1,7-21 мкмоль/л	13,65±0,56•* (12,52-14,77)	15,18±0,10• (14,21-16,15)	3,38±0,14 (3,09-3,67)
Амилаза	0 – 110 ед/л	61,15±2,48• (56,20-66,10)	64,04±0,08• (59,35-68,72)	77,63±6,09 (65,53-89,72)
Белок	65-85 г/л	78,30±1,17• (75,96-80,64)	81,22±0,33• (78,84-83,60)	68,83±0,45 (67,93-69,73)
Глюкоза	4,2-6,1 мкмоль/л	4,76±0,14 4,46-5,06	5,07±0,89 (4,06-6,07)	4,80±0,08 (4,63-4,96)
ГГТ	0-32 ед/л	27,79±1,84 (24,12-31,45)	30,04±0,51• (27,35-32,73)	24,95±1,73 (21,51-28,39)
Креатинин	44-115 мкмоль/л	71,68±1,30 (69,09-74,27)	71,00±0,84 (68,70-73,29)	72,25±1,45 (69,37-75,13)

Мочевина	1,7-8,3 мкмоль/л	3,55±0,15• (3,24-3,87)	3,20±0,05• (2,80-3,59)	6,65±0,16 (6,32-6,98)
ЩФ	до 117 ед/л	71,12±2,25 (66,62-75,61)	83,70±7,52• (79,15-88,25)	74,57±1,85 (70,90-78,25)
Триглицериды	0,14-1,82 мкмоль/л	1,39±0,08• (1,22-1,55)	1,29±1,04• (1,14-1,44)	0,91±0,02 (0,86-0,96)
Мочевая кислота	142-416 мкмоль/л	248,05±8,18•* (231,75-264,35)	281,76±0,53 (266,68-296,84)	272,00±3,69 (264,66-279,34)
Примечание: * - достоверные различия относительно группы сравнения по Стьюденту $p < 0,05$				
• - достоверные различия относительно контрольных показателей по Стьюденту $p < 0,05$				

Спектральный анализ белковых фракций показал, что достоверные изменения характерны для γ -глобулинов (таблица 2). Наблюдается достоверное увеличение γ -глобулинов в первой группе в 1,7 раз, по сравнению с контрольной группой. Во второй группе наблюдается снижение данного показателя на 52%, по сравнению с физиологическими пределами. Увеличение содержания белка, триглицеридов, активности Алат можно рассматривать как компенсаторное увеличение за счет усиленного биосинтеза белка и липидов для обеспечения повышенной активности ферментов и обмена веществ. Вместе с тем, уменьшение мочевины и мочевой кислоты в крови, по-видимому, связано с нарушением белкового обмена, что сказывается на остаточных продуктах его метаболизма. [17].

Таблица 2

**Показатели белковых фракций у обследуемых лиц
(сравниваемые и контрольные группы)**

Показатели	Референтные значения	группа 1 M±m (ДИ)	группа 2 M±m (ДИ)	группа 3 M±m (ДИ)
альбумины	60,3-72,8%	64,20±0,66 (62,87-65,52)	65,84±0,20 (65,18-66,49)	62,81±0,35 (62,11-63,50)
α_1 глобулины	1,0-2,6%	2,23±0,05 (2,12-2,33)	1,91±0,05• (1,83-1,98)	2,30±0,08 (2,12-2,47)
α_2 глобулины	7,2-11,8%	8,91±0,21 (8,49-9,33)	8,83±0,20 (8,60-9,06)	9,09±0,10 (8,87-9,30)
β_1-глобулины	5,6-9,1%	7,32±0,15• (7,03-7,61)	7,10±1,62 6,90-7,30	6,97±0,09 (6,78-7,16)
β_2-глобулины	2,2-5,7%	3,58±0,18 (3,22-3,94)	3,64±0,002• (3,47-3,81)	2,95±0,07 (2,80-3,11)

γ- глобулины	6,2-15,4%	15,61±0,26•* (15,09-16,14)	4,28±0,23• (3,62-4,95)	8,85±0,71 (7,42-10,28)
---------------------	-----------	-------------------------------	---------------------------	---------------------------

Примечание: * - достоверные различия относительно группы сравнения по Стьюденту $p < 0,05$

• - достоверные различия относительно контрольных показателей по Стьюденту $p < 0,05$

Некоторое превышение содержания β - глобулинов в сравниваемых группах, по отношению к контролю, по- видимому, обусловлено гиперлипопротеинемией и обычно связывают с гипотериозом [14-15].

Спектральный анализ липидограммы показал достоверное увеличение общего холестерина, что превышал физиологические показатели на 8%, а по сравнению с контрольной группой на 29% (таблица 3). Наблюдается значительное снижение ЛПВП в первой группе ниже физиологических пределов на 16%, а по сравнению с контрольной группой на 65%. Наблюдается достоверное увеличение ЛПНП на 43%, по сравнению с контрольной группой.

Таблица 3

Показатели липидного обмена в представленных группах

Показатели	Референтные значения	группа 1 M±m (ДИ)	группа 2 M±m (ДИ)	группа 3 M±m (ДИ)
ХОЛЕСТ	5,17 мкмоль/л	5,59±0,59• (4,40-6,78)	4,90±0,42 4,32-5,48	4,31±0,05 (4,20-4,42)
ЛПВП(HDL)	38,6-69,4%	32,721±1,79•* (29,153-36,2)	48,669±0,19• (46,90-50,437)	54,01±0,85 (52,32-55,70)
ЛППП (VLDL)	4,4-23,1%	13,67±1,25* (11,17-16,17)	9,741±4,99• (8,720-10,76)	13,16±0,41 (12,34-13,98)
ЛПНП(LDL)	22,3-53,3%	52,29±2,04•* (48,21-56,36)	33,46±0,09 (31,78-35,14)	32,97±0,91 (31,15-34,80)

Примечание: * - достоверные различия относительно группы сравнения по Стьюденту $p < 0,05$

• - достоверные различия относительно контрольных показателей по Стьюденту $p < 0,05$

Анализ мочи по биохимическим тестам показал достоверное увеличение билирубина в моче в первой группе в 2,7 и во второй группе в 3,4 раза, по сравнению с контрольной группой (таблица 4). Вместе с тем, эти показатели были в пределах референтных значений. Наблюдается во второй группе достоверное увеличение белка в моче в 4,6 раз, по сравнению с контрольной группой и референтными значениями. Значительное возрастание уробилиногена в первой в 2 раза и второй группе 2,8 раза, по сравнению с контрольной группой. Основным путем метаболизма токсичных

соединений является печень, и остаточные продукты выводятся почками. Превышение концентрации биохимических показателей в моче имеет существенное значение в токсикокинетическом балансе и в качестве косвенного критерия интенсивного окислительного метаболизма в организме. Оценка интенсивности обменных процессов важна для оценки взаимодействия токсичных соединений с белками, нуклеиновыми кислотами, липидами, микроэлементами, лежащими в основе их токсичности.

Таблица 4

Биохимические показатели в моче у обследуемых лиц (сравниваемые и контрольные группы, %, $M \pm m$, ДИ)

Показатель	Референтные значения	группа 1 $M \pm m$ ДИ	группа 2 $M \pm m$ ДИ	группа 3 $M \pm m$ ДИ
Уробилиноген	0-16 моль/л	0,32±0,06 (0,20-0,45)	0,51±0,05 (0,39-0,62)	0,38±0,09 (0,18-0,57)
Билирубин	0-5 Мкмоль/л	3,65±0,61• (2,42-4,89)	4,51±0,42• (3,67-5,34)	1,32±0,31 (0,70-1,95)
Кетоновые тела	0-0,5 Ммоль/л	0,13±0,08 (0,00-0,30)	0,35±0,13 (0,09-0,61)	0,30±0,17 (0,00-0,66)
pH	5-6	6,06±0,02• (6,02-6,10)	5,37±0,20• (4,96-5,79)	6,18±0,02 (6,13-6,23)
белок	0-0,15 г/л	0,05±0,01* (0,03-0,06)	0,23±0,05• (0,12-0,35)	0,05±0,01 (0,02-0,07)

Примечание: * - достоверные различия относительно группы сравнения по Стьюденту $p < 0,05$
• - достоверные различия относительно контрольных показателей по Стьюденту $p < 0,05$

Полученные результаты свидетельствуют о значительном напряжении метаболического статуса у обследуемых лиц в процессе адаптации к высокой химической нагрузке. Анализируемые данные представляют собой одномоментный возрастной срез (репродуктивный возраст) метаболических процессов в популяции, длительно проживающей в условиях Приаралья. Согласно полученным данным, органами – мишенями в условиях экологического неблагополучия являются печень и почки, что согласуется с литературными данными.

Выводы.

1. Длительная химическая нагрузка в кризисной зоне Приаралья у экспонированного населения, в частности, у лиц репродуктивного возраста вызывает нарушение белкового и липидного обмена.

2. Полученные результаты свидетельствуют о значительном напряжении метаболического статуса у обследуемых лиц в процессе адаптации к высокой химической нагрузке.

3. Превышение концентрации биохимических показателей в моче имеет существенное значение в токсикокинетическом балансе и в качестве косвенного критерия интенсивного окислительного метаболизма в организме, лежащего в основе его токсичности.

Список литературы:

1. Титов, В. Н. Атеросклероз. Роль эндогенного воспаления, белков острой фазы и жирных кислот / В. Н. Титов, С. Г. Осипов. – М., 2003 .
2. Титов, В. Н. Становление в филогенезе биологической функции эндэкологии. Поддержание "чистоты" межклеточной среды в паракринных сообществах клеток, органах и в организме (лекция) / В. Н. Титов // Клиническая лабораторная диагностика. – 2014. – Т. 59. – №. 10.
3. Сидельникова, В. И. Эндогенная интоксикация и воспаление: последовательность реакций и информативность маркеров / В. И. Сидельникова, А. Е. Черницкий, И. И. Рецкий // Сельскохозяйственная биология. – 2015. – №. 2.
4. Альтман, Д. Ш. Ранние формы цереброваскулярной недостаточности при атеросклерозе и артериальной гипертензии / Д. Ш. Альтман. – Екатеринбург: УрОРАН, 2004.
5. Титов, В. Н. Мочевая кислота. Биология, биохимия и диагностическое значение в роли интегрального теста / В. Н. Титов, В. А. Дмитриев, Е. В. Ощепкова // Клиническая лабораторная диагностика. – 2009. - № 1. - С.23 - 34.
6. Комплексная гигиеническая оценка степени напряженности медико-экологической ситуации различных территорий, обусловленной загрязнением токсикантами среды обитания населения : методические рекомендации Госкомсанэпиднадзора РФ. Утв. 30.07.1997, № 2510/5716-97-32. М., 1997. - С. 27.
7. Рязанцева, Н. В. Невротические расстройства: клинко-биохимические параллели. / Н. В. Рязанцева, В. В. Новицкий // Клиническая лабораторная диагностика. – 2003. - № 5. - С. 5 - 8.
8. Вараксин, А. Н. Статистические модели регрессионного типа в экологии и медицине. – Екатеринбург, 2006.
9. Камышников, В. С. Справочник по клинко-биохимической лабораторной диагностике / В. С. Камышников. - Минск: Беларусь, 2002. -Т.2. - С. 463.
10. Малахова, М. Я. Лабораторная диагностика эндогенной интоксикации. Справочник: медицинские лабораторные технологии (в 2-х томах) / М. Я. Малахова. - С.-Петербург : Интермедика,1999. - Т. 2. - С. 618 - 647.

11. Титов В. Н. – Мочевая кислота. Биология, биохимия и диагностическое значение в роли интегрального теста / В. Н. Титов, В. А. Дмитриев, Е. В. Ощепкова // Клиническая лабораторная диагностика. – 2009. - № 1. - С. 23 - 34.
12. UNESCO (2000) Water-related vision for the Aral Sea basin for the year 2025. United Nations Educational, Scientific and Cultural Organization, Paris, France.
13. Gupta, A. Environmental Challenges in Aral sea basin: impact on Human health / A. Gupta // International Journal of Research in Social Sciences. – 2016. – Vol. 6, №. 8. – P. 419-440.
14. Clinical biochemical and neurobehavioural studies of workers engaged in the manufacture of quinalphos. / A. K. Srivastava, B. N. Gupta, V. Bihari et. al. // Food Chem. Toxicol. – 2000. – Vol. 38. - С. 65-69.
15. Singh, S. Neurological syndromes following organophosphate poisoning. Neurology India / S. Singh, N. Sharma. – 2000. – Vol. 48 (4). - P. 308 - 313.
16. Phosphylated tyrosine in albumin as a biomarker of exposure to organophosphorus nerve agent. // Arch. Toxicol / N. H. Williams, J. M. Harrison, R. W. Read, R. M. Black. – 2007. –Vol. 81. - P.627 - 639.
17. Matrix-assisted laser desorption/ionization time-of-flight mass spectrometry (MALDI-TOF MS) for detection and identification of albumin phosphorylation by organophosphorus pesticides and G- and V-type nerve agent / H. John, F. Breyer, J. O. Thumfart et. al. // Anal. Bioanal. Chem. – 2010. – Vol. 398. – P. 2677 - 2691.

Поступила/Received: 30.05.2017

Принята в печать/Accepted: 22.06.2018