

**Федеральное Государственное Бюджетное  
Научное Учреждение «Восточно-Сибирский  
институт медико-экологических  
исследований»**

***Профессиональные нейроинтоксикации:  
механизмы формирования, клиника,  
диагностика***

***главный врач клиники, профессор  
Олег Леонидович Лахман***

## **Проблема химической безопасности (конгрессы Евротокса и Иютокса в 2000 и 2001г.г.)**

- !** В мировом сообществе затраты на химическую продукцию до 2020г. составят 2трл.\$ в год и превысят затраты на рынке телекоммуникаций
- !** В мире в промышленной сфере и сельском хозяйстве выпускается, используется до 100тыс.химических соединений, 15тыс. из которых являются потенциальными токсикантами
- !** Примерно 25% применяемых во всем мире химических соединений при воздействии на людей способны повредить человеческий мозг
- ?** По официальной статистике удельный вес хронических интоксикаций в структуре профессиональной заболеваемости в России составляет 1,5%, что не соответствует действительности

# **Химические соединения, вызывающие токсическое поражение нервной системы**

- |  |   |
|--|---|
| <b>1. Металлы и металлоиды:</b>          | <b>Hg;Pb;Co;Mn;Ta; As;Sb</b>  |
| <b>2. Металлоорганические соединения</b> | <b>тетраэтилсвинец,<br/>тетраметилсвинец<br/>уксусномалоновокислый таллий и<br/>др.</b>   |
| <b>3. Неорганические соединения</b>      | <b>CO; CS; HCN; AsH<sub>3</sub>; SbH<sub>3</sub>; HS</b>  |
| <b>4. Органические соединения</b>        | <b>Углеводороды, пестициды,<br/>растворители, хлорорганические<br/>соединения, диоксиноподобные<br/>вещества, спирты и т.д.</b> |

**Всего свыше 100,0 тыс. наименований химических соединений, из них 25% непосредственно влияют на ЦНС**

# Нерешённые вопросы

- ?** Остаются недостаточно изученными особенности клинической картины и основные патогенетические звенья формирования и прогрессирования токсической энцефалопатии при профессиональных нейроинтоксикациях от воздействия различных химических веществ.
- ?** Отсутствуют унифицированные экспериментальные биомодели отдаленных последствий нейроинтоксикаций при воздействии нейротропных веществ разной химической природы.
- ?** Недостаточно разработаны вопросы ранней диагностики профессиональных хронических нейроинтоксикаций и дифференциально-диагностические аспекты токсических поражений мозга и периферических нервов.

# **Методы исследования**

- Гигиенические и физико-химические**
- Клинические**
- Нейрофизиологические**
- Биохимические**
- Иммунологические**
- Молекулярно-генетические**
- Токсикологические**
- Морфологические**
- Статистические**

# Объекты исследования

1. Производства ВХ и ПВХ, хлора и каустика ртутным методом на ОАО «Саянскхимпласт»; эпилхлоргидрина на ООО «Усольехимпром»; метанола, бутиловых спиртов, метиламинов на ОАО «Ангарская нефтехимическая компания»

2. Углубленный медицинский осмотр 174/79 работников ЭПХГ, 216/123 – каустика, 279/166 – ВХ и ПВХ

3. Стационарное обследование:

- стажированные работники производства ВХ ОАО «Саянскхимпласт» – I группа (n=38);

- стажированные работники производства ВХ с подозрением на профинтоксикацию – II группа (n=7);

- стажированные работники производства каустика ОАО «Саянскхимпласт» – III группа (n=38);

- стажированные работники производства каустика с подозрением на профессиональную ХРИ – IV группа (n=9);

- больные с установленным диагнозом ХРИ, ОАО «Саянскхимпласт» - V группа (n=17);

- больные в отдаленном периоде ХРИ ООО «Усольехимпром» - VI группа (n=55);

- пожарные с профинтоксикацией КТВ – VII группа (n=11);

- контрольная группа - VIII группа (n=30);

# Основные химические загрязнители воздуха рабочей зоны:

Производство каустика - **ртуть** (I класс опасности)

Производство ПВХ - **винилхлорид, дихлорэтан** (II класс опасности)

Производство ЭПХГ - **хлористый аллил, эпихлоргидрин** (II класс опасности)

## Содержание основных поллютантов в воздухе рабочей зоны

1987 - 1992г.г. **Ртуть** - до 20 ПДК

1977 - 2000г.г. **ВХ** - до 3 ПДК

1995 - 2000г.г. **ХА** - до 10 ПДК

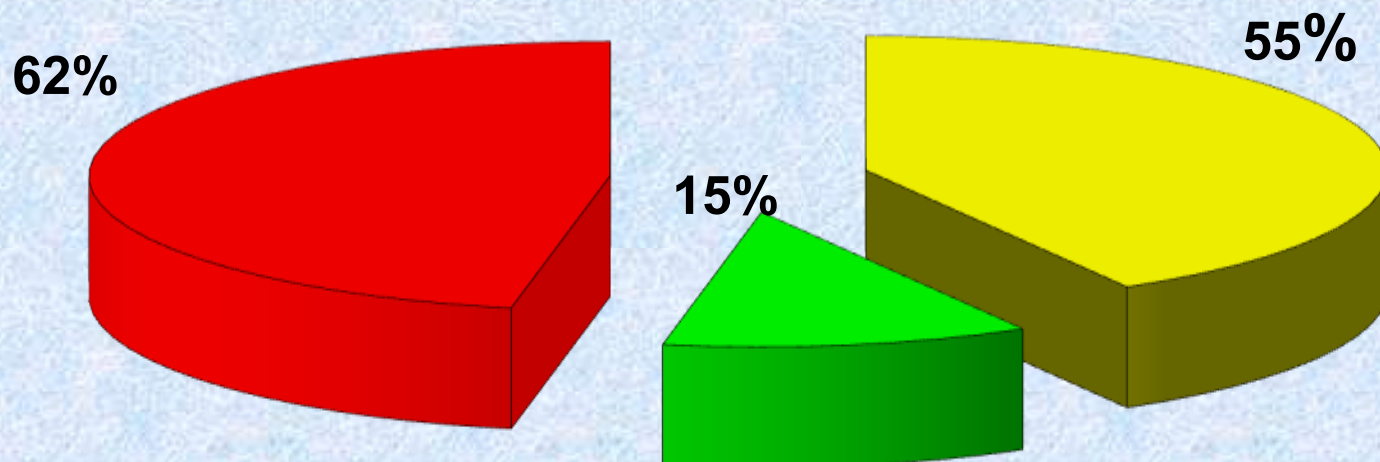
1995 - 2000г.г. **ЭПХГ** - до 1.8 ПДК

} Высокий и  
средний  
профессиональный риск  
по химическому  
фактору

В настоящее время содержание химических веществ в воздухе рабочей зоны находится на уровне гигиенических нормативов и ниже, или незначительно превышает их

} малый  
профессиональный риск  
по химическому фактору

# НАЧАЛЬНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ НЕЙРОИНТОКСИКАЦИЙ

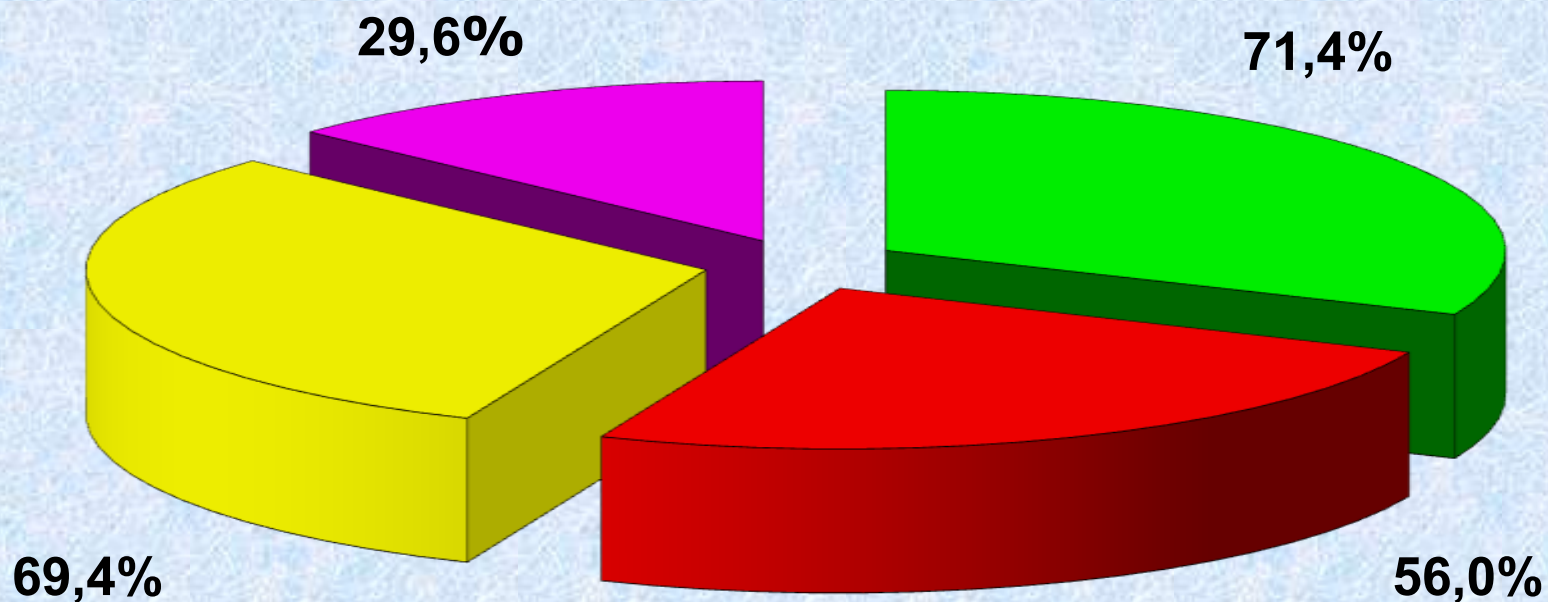


■ Вегетативная дисфункция

■ Гиперкинетический синдром

■ Астеническое расстройство

# КЛИНИЧЕСКИЕ СИНДРОМЫ ТОКСИЧЕСКОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИИ

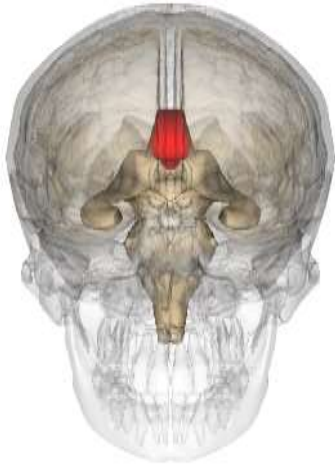


- Органическое расстройство личности
- Мозжечковая атаксия
- Дрожательный гиперкинез
- Эпилептиформный синдром

## **Характеристика психопатологической симптоматики при ХРИ на различных этапах формирования токсической энцефалопатии**

- доклиническая стадия ХРИ у стажированных пациентов характеризуется наличием эмоционально-гиперестетического синдрома и истощением психической деятельности, с преобладанием количественных нарушений функционирования личности (I круг продуктивной и негативной симптоматики по А.В. Снежневскому);
- при развитии начальных форм ХРИ присоединяется продуктивная (аффективные нарушения) и негативная симптоматика (изменение самосознания) (II круг);
- при умеренно выраженной ртутной интоксикации вовлекается невротическая продуктивная симптоматика (III круг),
- при выраженных формах заболевания происходит развитие выраженных нарушений в психоэмоциональной сфере с патохарактерологическим развитием личности (IX круг продуктивных расстройств, I–V круг негативных расстройств). Основой клинической картины токсической (ртутной) Энцефалопатии является органическое расстройство личности с умеренно выраженными и выраженными когнитивными нарушениями и эмоционально-личностными нарушениями по астеническому или психопатоподобному типу, прогрессирующей деменцией с выраженным снижением эмоционального резонанса, аффективной тупостью.

# Поражение структур мозга

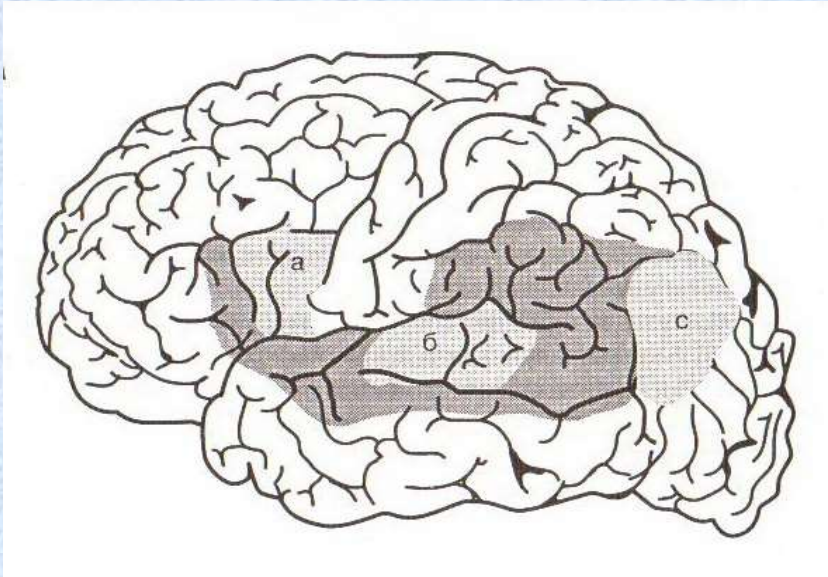


В процессе прогрессирования развития органического поражения мозга наиболее уязвимой структурой является мозолистое тело, при поражении которого помимо эмоциональных и когнитивных расстройств страдает динамический праксис в виде нарушений спонтанных действий или действий по заданию и подражанию, с односторонним вовлечением, чаще левой верхней конечности.

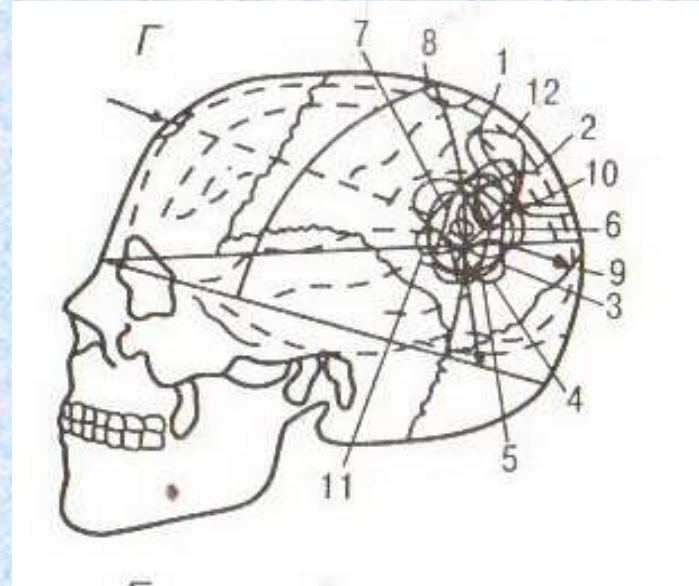
**Мозолистое тело** - самая большая структура, соединяющая правое и левое полушария. Кроме мозолистого тела, полушария соединяет передняя спайка, задняя спайка и спайка свода (*commissura fornicis*). Волокна в мозолистом теле проходят главным образом в поперечном направлении, связывая симметричные места противоположных полушарий, но некоторые волокна связывают или несимметричные места противоположных полушарий, например лобные извилины с теменными или затылочными, или разные участки одного полушария (так называемые ассоциативные волокна).

# Поражение структур мозга

Второй по значимости структурой головного мозга, повреждающегося при развитии токсической ртутной энцефалопатии, являются центры, формирующие экспрессивную речь (речеслуховой анализатор – височные доли левого и правого полушария и корковые поля зрительного анализатора затылочной доли).

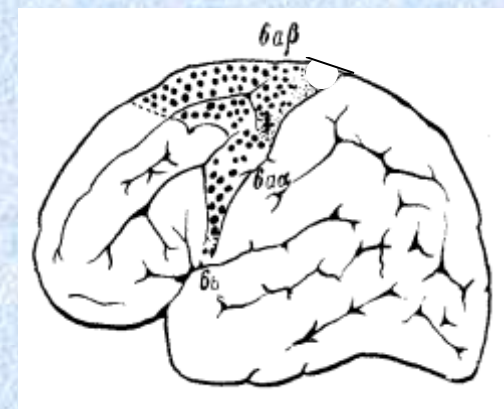
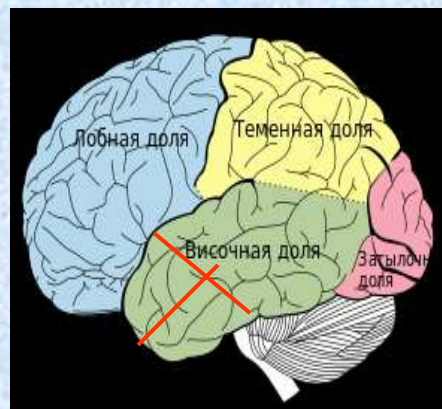


Области коры левого полушария головного мозга, связанные с речевыми функциями: «речевая зона» коры левого полушария : а – зона Брока, б – зона Вернике, с – «центр» зрительных представлений слов (по Д.Дежерину)



Расположение очагов поражения в левом полушарии мозга (у правшей) при семантической афазии, возникающей при поражении зоны ТРО – области коры, находящейся на границе височных, теменных и затылочных отделов мозга: 37-го и частично 39-го полей слева, и относящейся к третичным областям коры или к заднему ассоциативному комплексу.

При длительном контакте с винилхлоридом формируется нарушение долговременной памяти, импрессивной речи, и реципрокной координации, характерной при дисфункции гиппокампальной области, мозолистого тела (нарушение межполушарных связей) и нижней височной доли левого полушария. коры головного мозга.



У пожарных в отдаленном периоде профессиональной интоксикации комплексом токсических веществ выявлены более выраженные нарушения категорийного мышления, аналитико-синтетического мышления, слухоречевой, зрительной памяти, динамического праксиса и реципрокной координации, подобные изменения характерны для патологического процесса гиппокампальной области, мозолистого тела, премоторной области и лобно-теменной доли левого полушария.

**Красным цветом** выделено мозолистое тело, гиппокамп; зеленым (+) – нижняя височная; голубым – лобная; желтым – теменная доли левого полушария; Ваа, Вь, Ваβ – премоторная область левого полушария

# Классификационные признаки когнитивных нарушений при профессиональной хронической ртутной интоксикации

Степень выраженности когнитивных расстройств при ХРИ	Признаки изменения когнитивной сферы
I	<p>Снижение амплитуды когнитивных вызванных потенциалов (в пределах 1,7 мкВ)</p> <p>Снижение показателя долговременной памяти (тест 10 слов) (в пределах 5 баллов)</p> <p>Снижение показателя когнитивного потенциала (тест «часы») (10 баллов)</p> <p>Снижение показателя ассоциативного мышления (15 баллов)</p>
II	<p>Снижение показателя зрительной памяти (7-5 баллов)</p> <p>Снижение показателя долговременной памяти (4,5-5 баллов)</p> <p>Снижение показателя концентрации внимания (100-240 баллов)</p> <p>Снижение показателя когнитивного потенциала (7,5-9 баллов)</p>
III	<p>Снижение показателя долговременной памяти (в пределах 2 баллов)</p> <p>Снижение показателя JQ по тесту Равена (83-90 баллов и ниже)</p> <p>Снижение показателя кратковременной памяти (5-5,5 баллов и ниже)</p> <p>Снижение показателя когнитивного потенциала (7-7,5 баллов и ниже)</p> <p>Снижение показателя образной памяти (4-5 баллов и ниже)</p> <p>Снижение показателя ассоциативного мышления (10-10,5 баллов и ниже)</p>

# ОЦЕНКА ЦЕРЕБРАЛЬНОЙ ГЕМОДИНАМИКИ

## Нарушение механизмов регуляции

### метаболический

Более выраженные нарушения при пробе с гипервентиляцией (гипокапнической нагрузкой) и менее выраженные - при пробе с гиперкапнической нагрузкой

У лиц в отдаленном периоде нейроинтоксикации коэффициент реактивности на гиперкапническую нагрузку достоверно ниже, чем у стажированных рабочих

Перестройка метаболического контура ауторегуляции, проявляющаяся в сужении гомеостатического диапазона

Усиленная вазоконстрикторная реактивность **становится важным компонентом патогенеза развития токсической энцефалопатии**

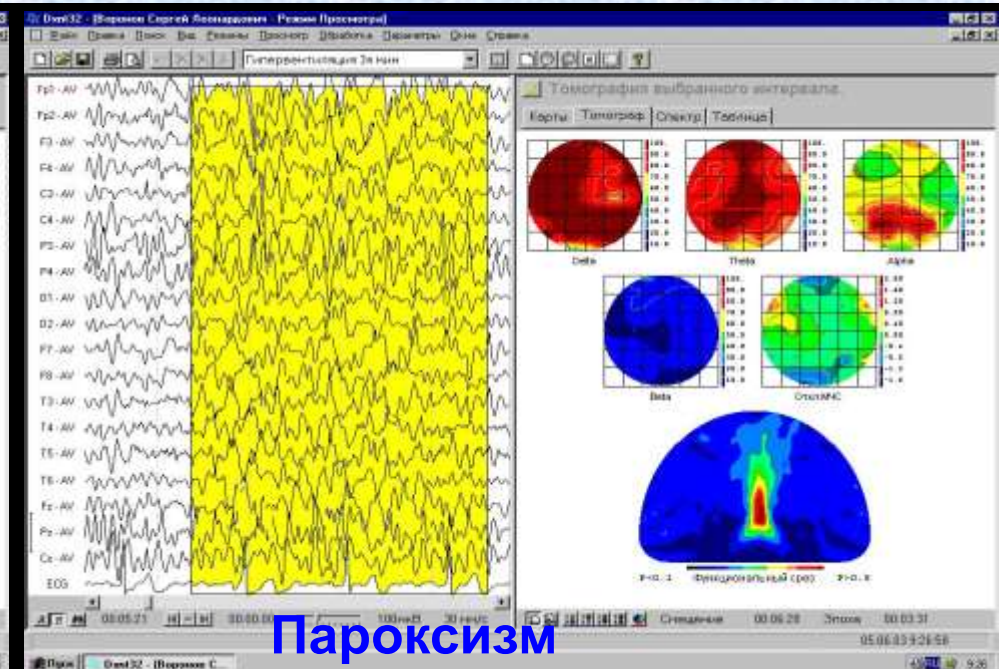
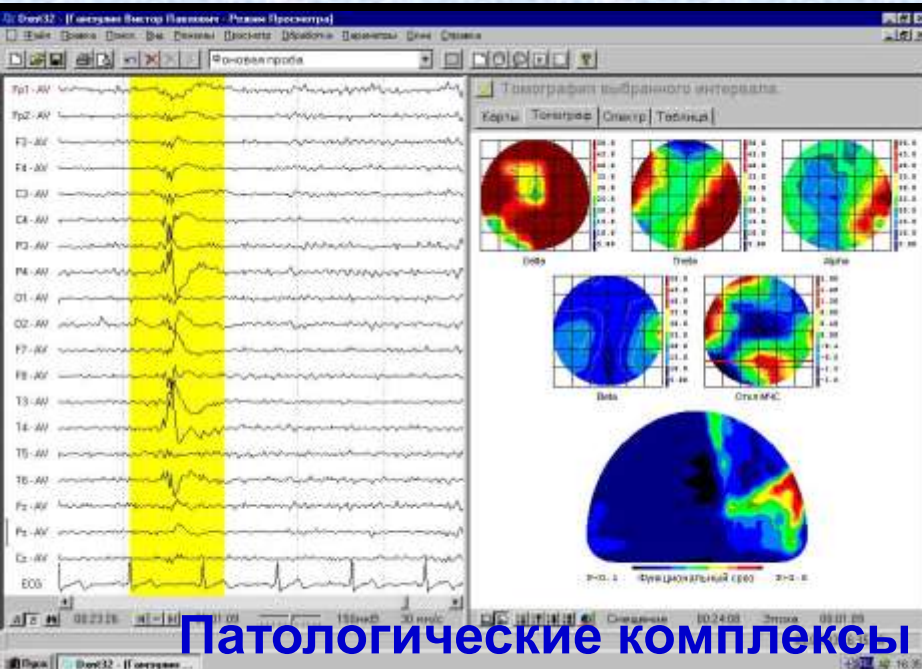
### миогенный

Нарушение с частотой более 50%

Дисфункция вегетативных вазомоторных центров, приводящая к нарушению тонуса и реактивности мозговых сосудов

# ЭЭГ - признаки, характерные для пациентов

- умеренные общемозговые изменения, проявляющиеся отсутствием доминирующей активности и наличием полиритмичной полиморфной активности с высоким уровнем медленноволновой активности
- нарушение нормального топического распределения всех ритмов ЭЭГ
- наличие очага патологической активности различной локализации
- регистрация пароксизмальной активности, в т.ч. эпилептиформной
- дисфункция срединных и стволовых структур
- изменение интегральных характеристик ЭЭГ



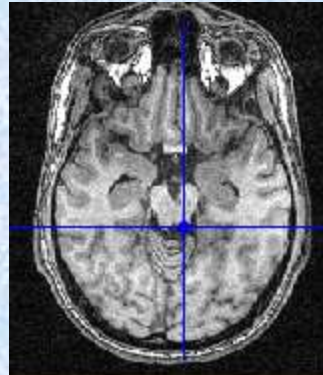
# Изменение активности ЭЭГ при воздействии нейротоксикантов

стаж Hg



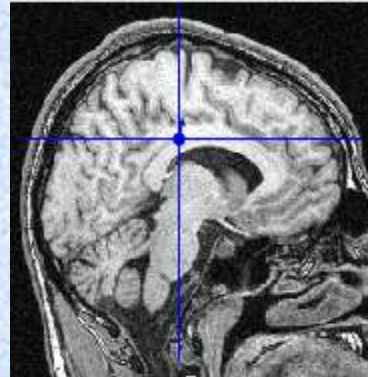
подкорковые образования

ХРИ Саянск



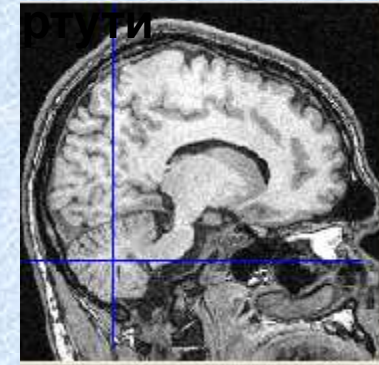
гиппокамп

ХРИ Усолье



мозолистое тело

Воздействие



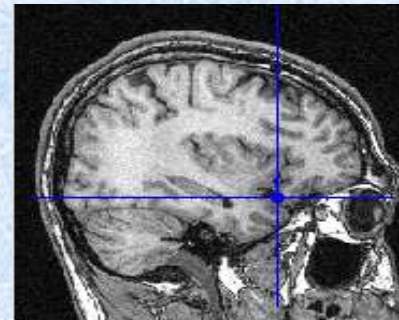
мозжечок

КТВ



Стволовые структуры

ВХ



Правая височная область

Установлено, что динамика изменений источников локализации патологической активности ЭЭГ при ртутной интоксикации ведёт к этапному вовлечению в патологический процесс структур головного мозга (подкорковые образования, гиппокамп, мозолистое тело), что сопровождается нарастанием клиничко-функциональных расстройств.

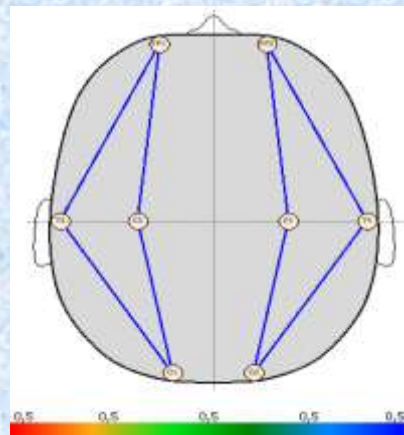
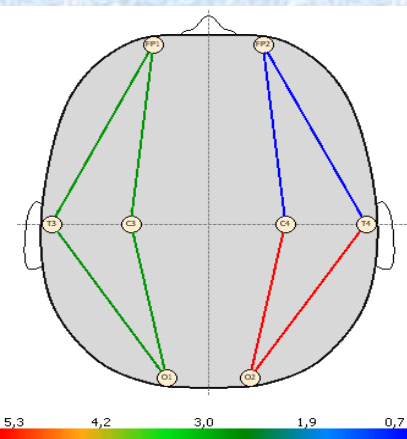
# Результаты когерентного анализа ЭЭГ

На начальных этапах ХРИ преобладает асимметрия когерентности с повышением ее в правых полушариях мозга (затылочно-височных областях), а более тесное взаимодействие с правым полушарием имеют дизэнцефальные структуры.

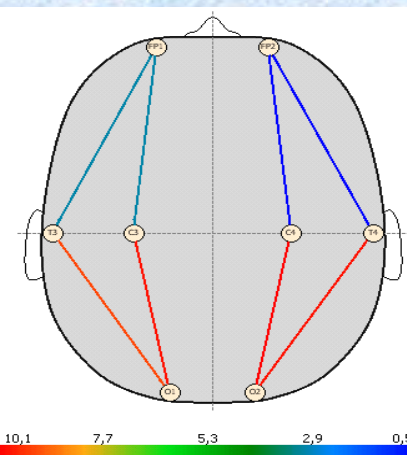
При ХРИ в отдаленном периоде формируется снижение тонуса коры.

Преобладание когерентностей в затылочных симметричных отведениях у пациентов с ИКТВ говорит об очаговом поражении стволовых структур.

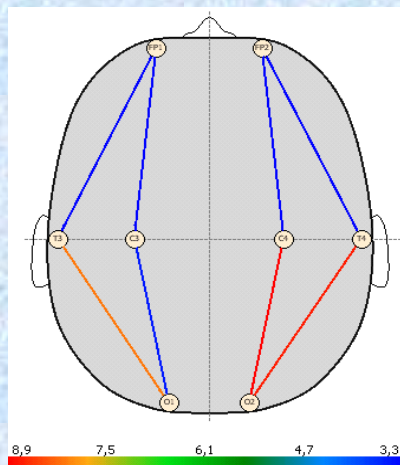
Понижение средних уровней когерентности в лобных отделах мозга, в сочетании с повышением ее в симметричных височных областях у стажированных пациентов, контактирующих с ВХ характерно для таламического поражения мозга.



## Воздействие ртути

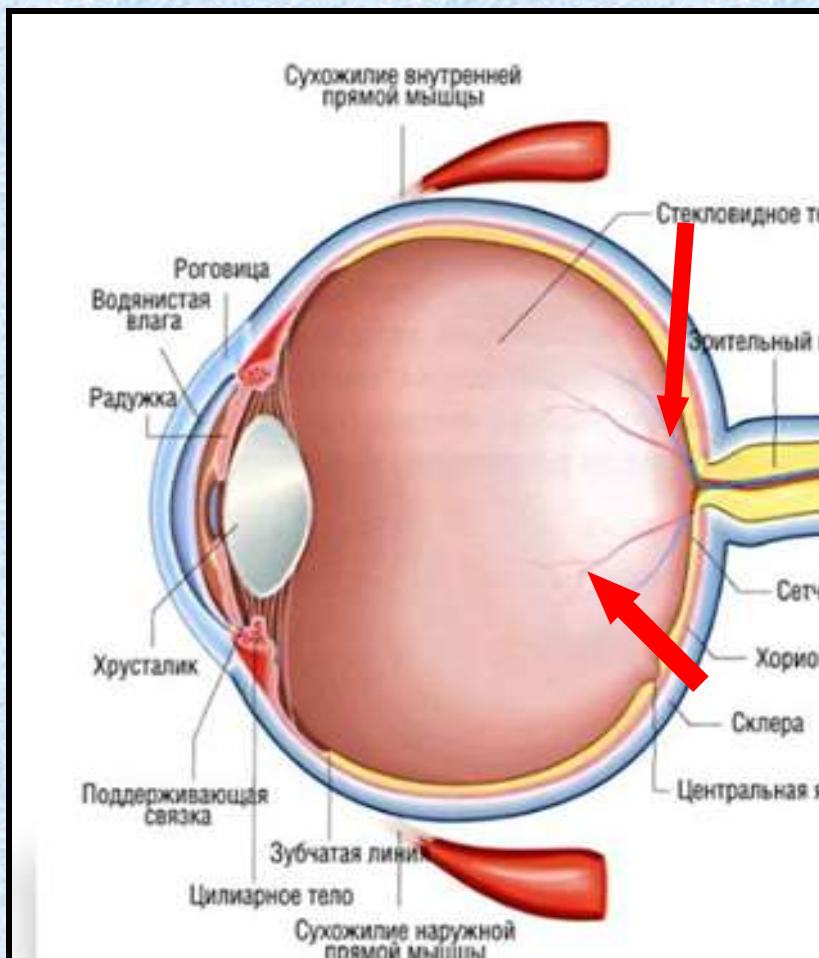


ИКТВ



Воздействие ВХ

# Поражение зрительной системы



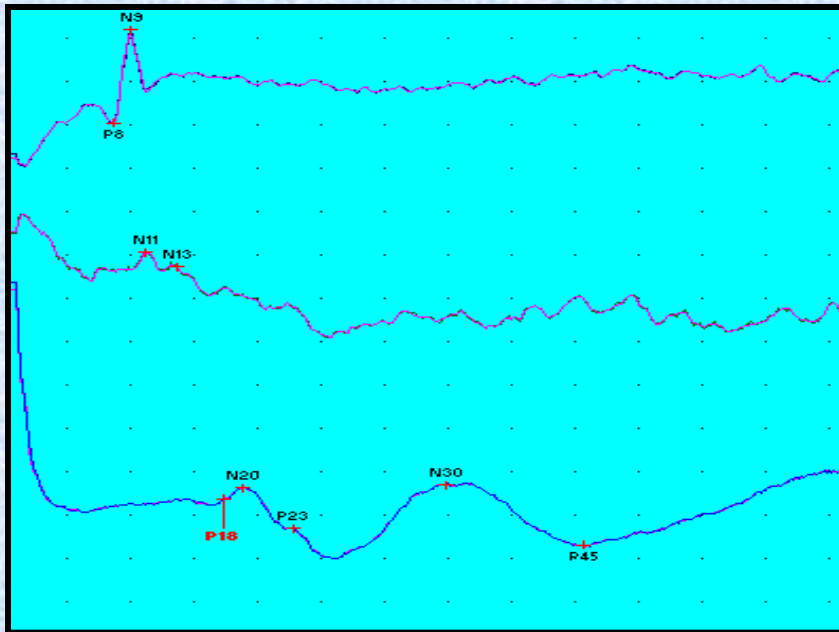
**I. Впервые изучены структурно-функциональные нарушения при офтальмомеркуриализме, проявляющиеся дистрофическими изменениями сетчатки и зрительного нерва, снижением пространственной контрастной чувствительности, сужением полей зрения, изменением амплитудно-временных характеристик электроретинограммы и зрительных вызванных потенциалов.**

**II. Впервые разработаны критерии, характеризующие лёгкую, среднюю и тяжёлую степени повреждения зрительной системы, и классификация офтальмомеркуриализма.**

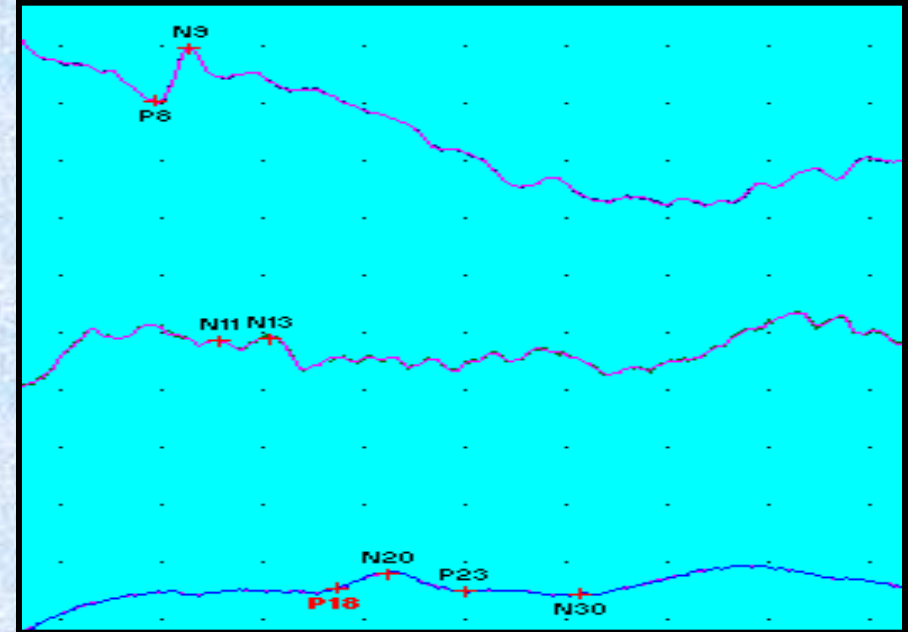
***III. Внесены предложения о включении офтальмомеркуриализма в Перечень профессиональных заболеваний (приказ МЗ РФ №417Н от 27.04.2012г.).***

# СОСТОЯНИЕ ЦЕНТРАЛЬНЫХ АФФЕРЕНТНЫХ ПРОВОДЯЩИХ СТРУКТУР

Установлен смешанный (корково-подкорковый) характер нарушений сенсорных регуляторных систем головного мозга у стажированных рабочих химических производств и больных с профессиональными интоксикациями, проявляющийся увеличением времени, необходимого для активации нейронов головного мозга и восстановления равновесного состояния, т.е. возрастанием времени гомеостатического регулирования.



ССВП здорового человека

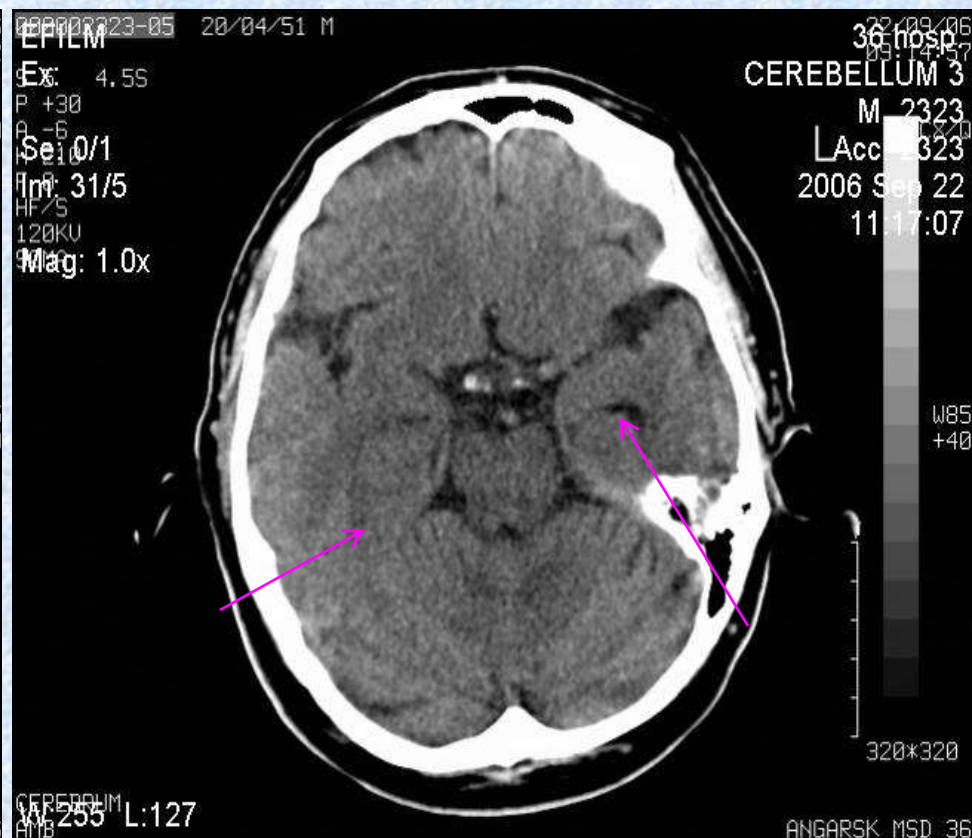
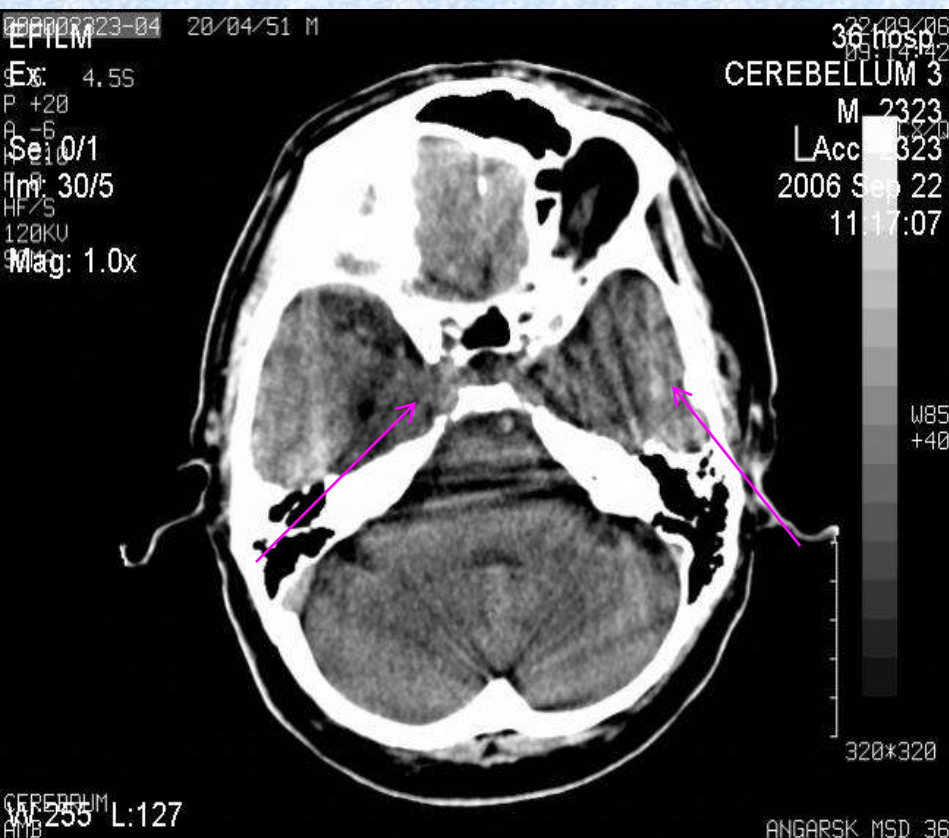


ССВП при воздействии токсических факторов: увеличение латентного периода потенциалов, соответствующих таламической области и соматосенсорной зоны коры головного мозга

**ВЫРАЖЕННАЯ НАРУЖНАЯ И ВНУТРЕННЯЯ (асимметричная) ГИДРОЦЕФАЛИЯ – 92,7%, вследствие вазогенного ишемического отека в коре мозга**

**АТРОФИЯ И СУБАТРОФИЯ МОЗЖЕЧКА – 16,4%**

## **Субатрофия мозжечка у больных с хронической ртутной интоксикацией**



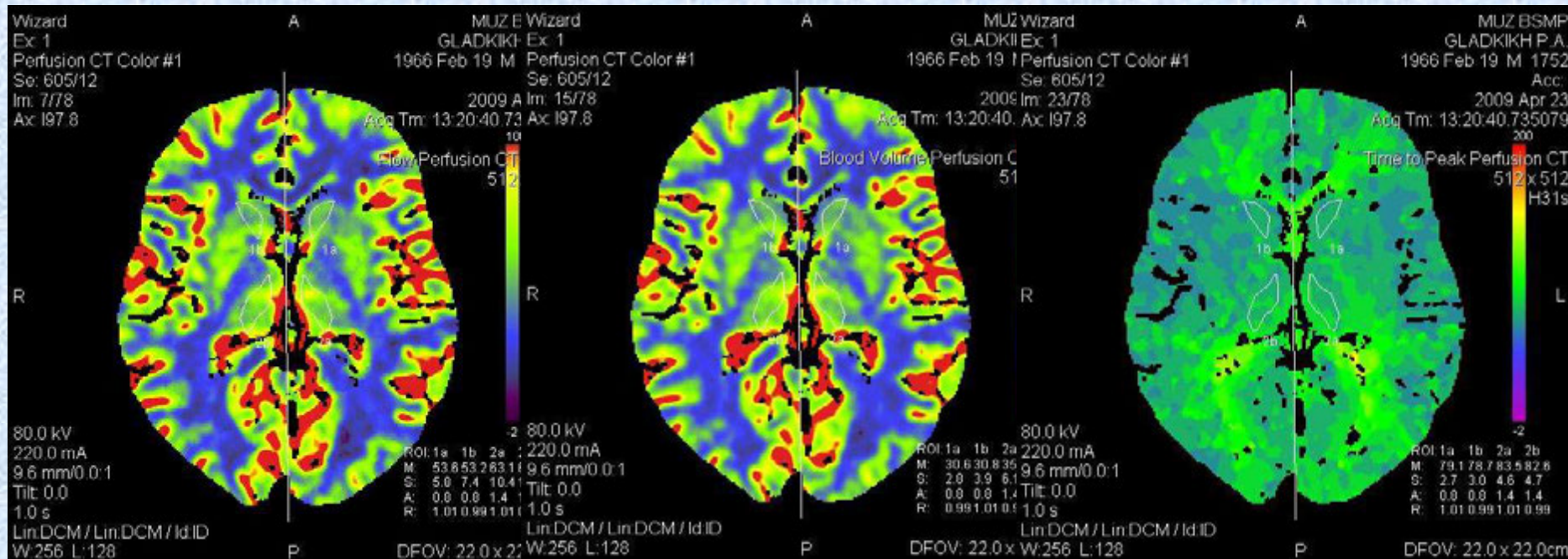
# МУЛЬТИСПИРАЛЬНАЯ КОМПЬЮТЕРНАЯ ТОМОГРАФИЯ

ПЕРФУЗИОННЫЕ КАРТЫ С ПАРАМЕТРАМИ СВФ (а), СВV (б), ТТР (в)  
измеренными в области головки хвостатого ядра и таламуса

а

б

в



СВФ – средняя скорость мозгового кровотока

СВV – объем мозгового кровотока

ТТР – время достижения максимальной концентрации контрастного вещества

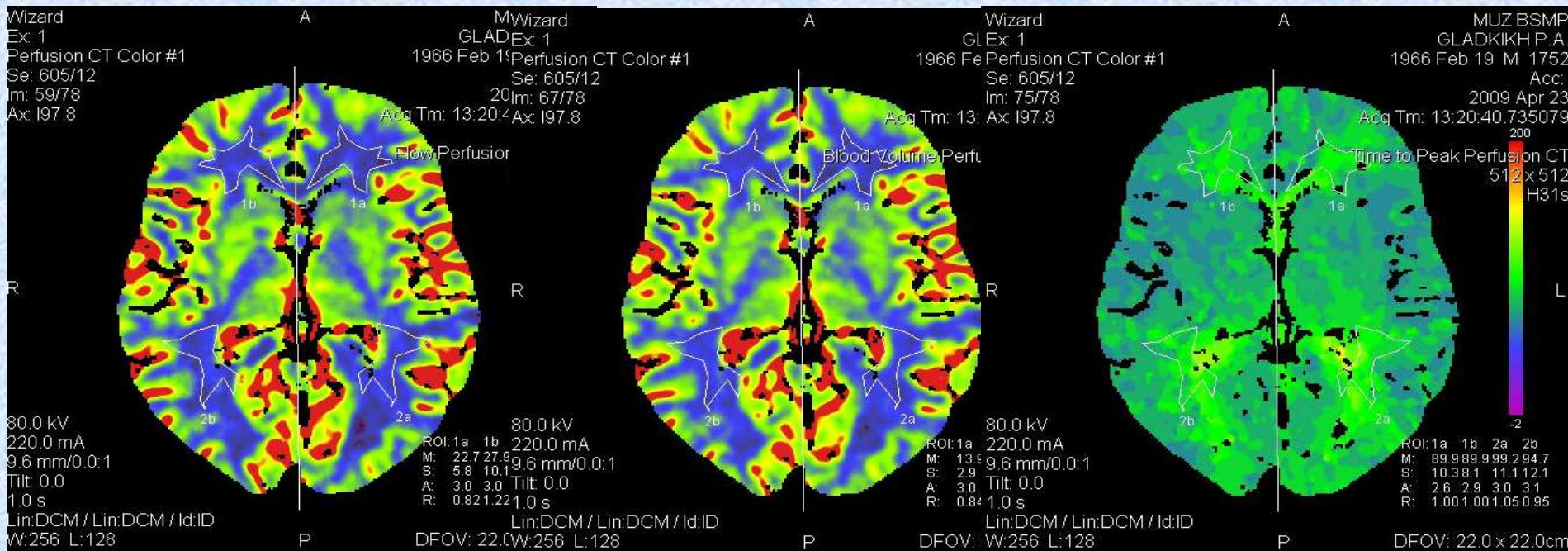
# МУЛЬТИСПИРАЛЬНАЯ КОМПЬЮТЕРНАЯ ТОМОГРАФИЯ

Перфузионные карты с параметрами СВФ (а), СВВ (б), ТТР (в) измеренными в белом веществе перивентрикулярной области

а

б

в

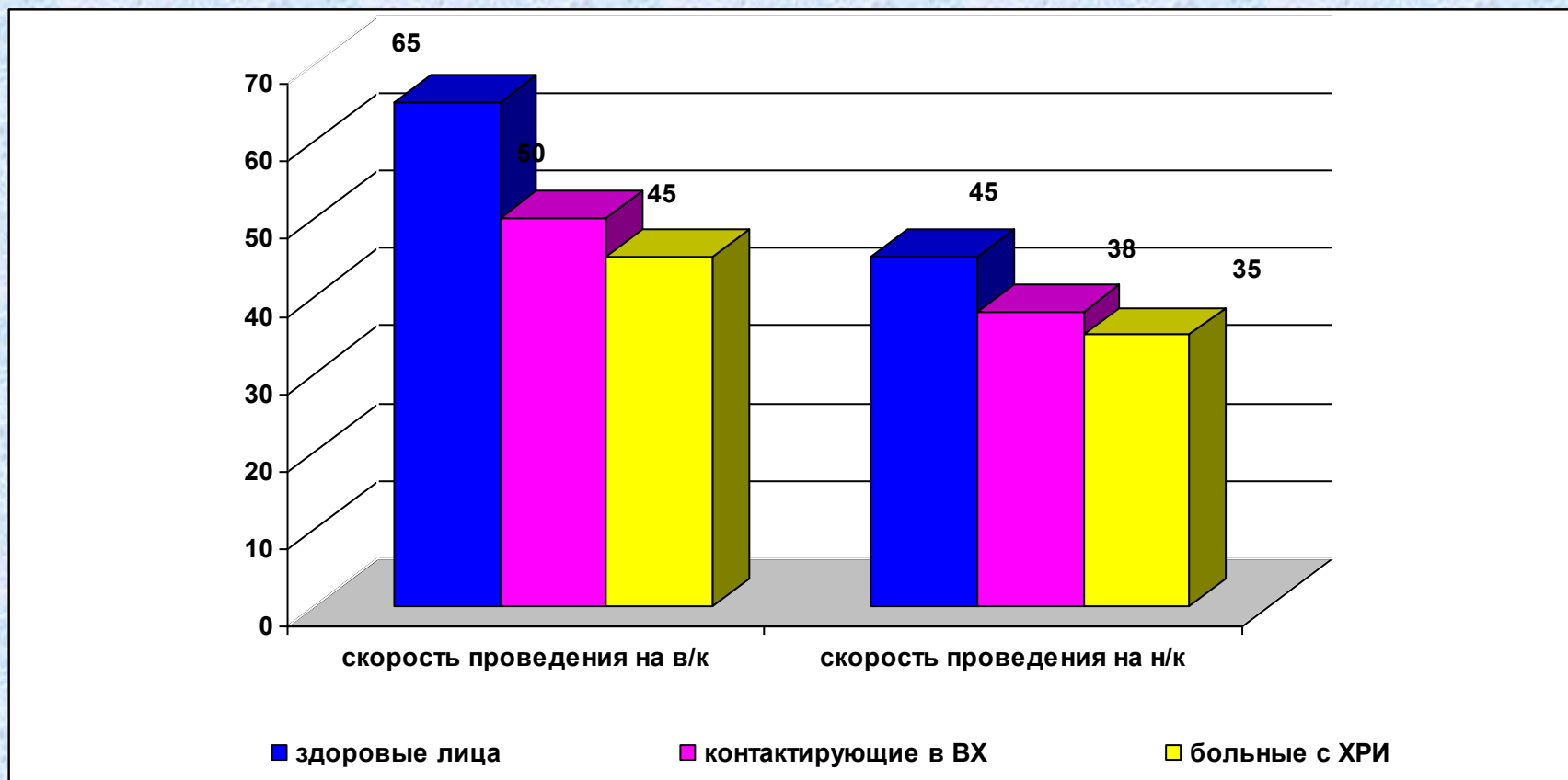


Зарегистрировано снижение скорости мозгового кровотока (СВФ), объема мозгового кровотока (СВВ), увеличение времени достижения пика (ТТР)

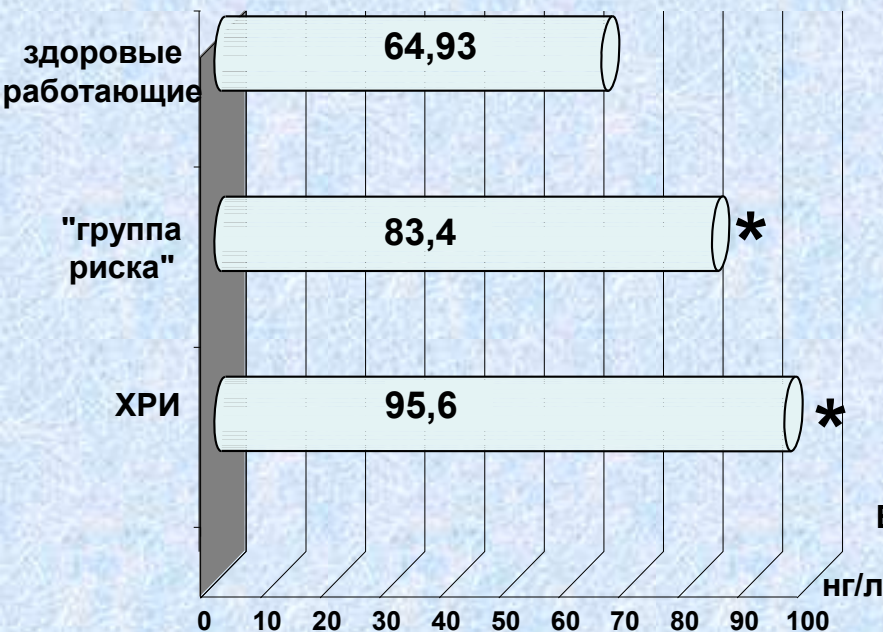
# Изменения в периферических нервах при воздействии нейротоксических факторов

Установлены особенности изменений в состоянии периферических нервов при воздействии металлической ртути и винилхлорида, заключающиеся в преимущественном поражении моторных аксонов нижних конечностей.

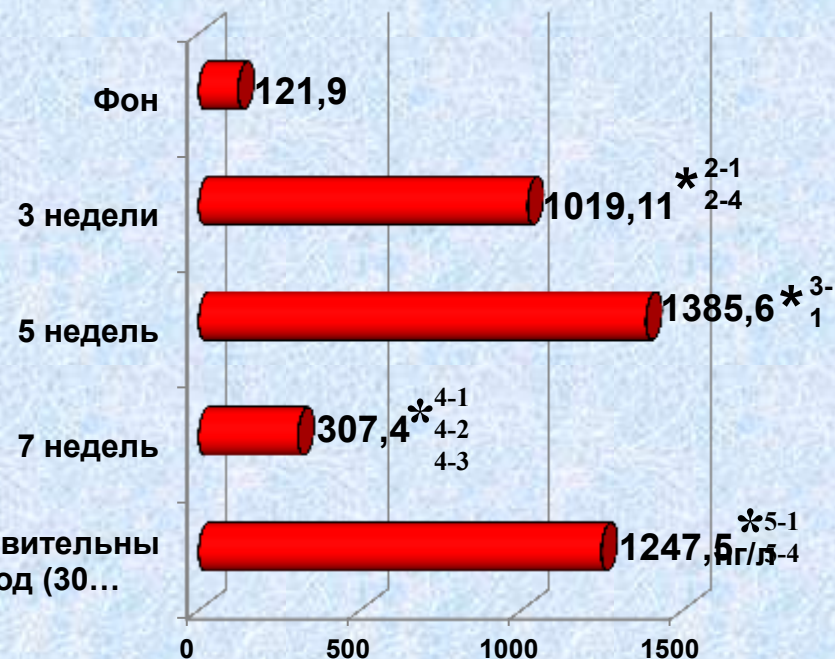
У больных с ХРИ, кроме того, отмечается демиелинизирующее поражение дистальных отделов нервов верхних конечностей



## Уровень эндогенного белка S-100B при воздействии паров металлической ртути на работающих в условиях производства

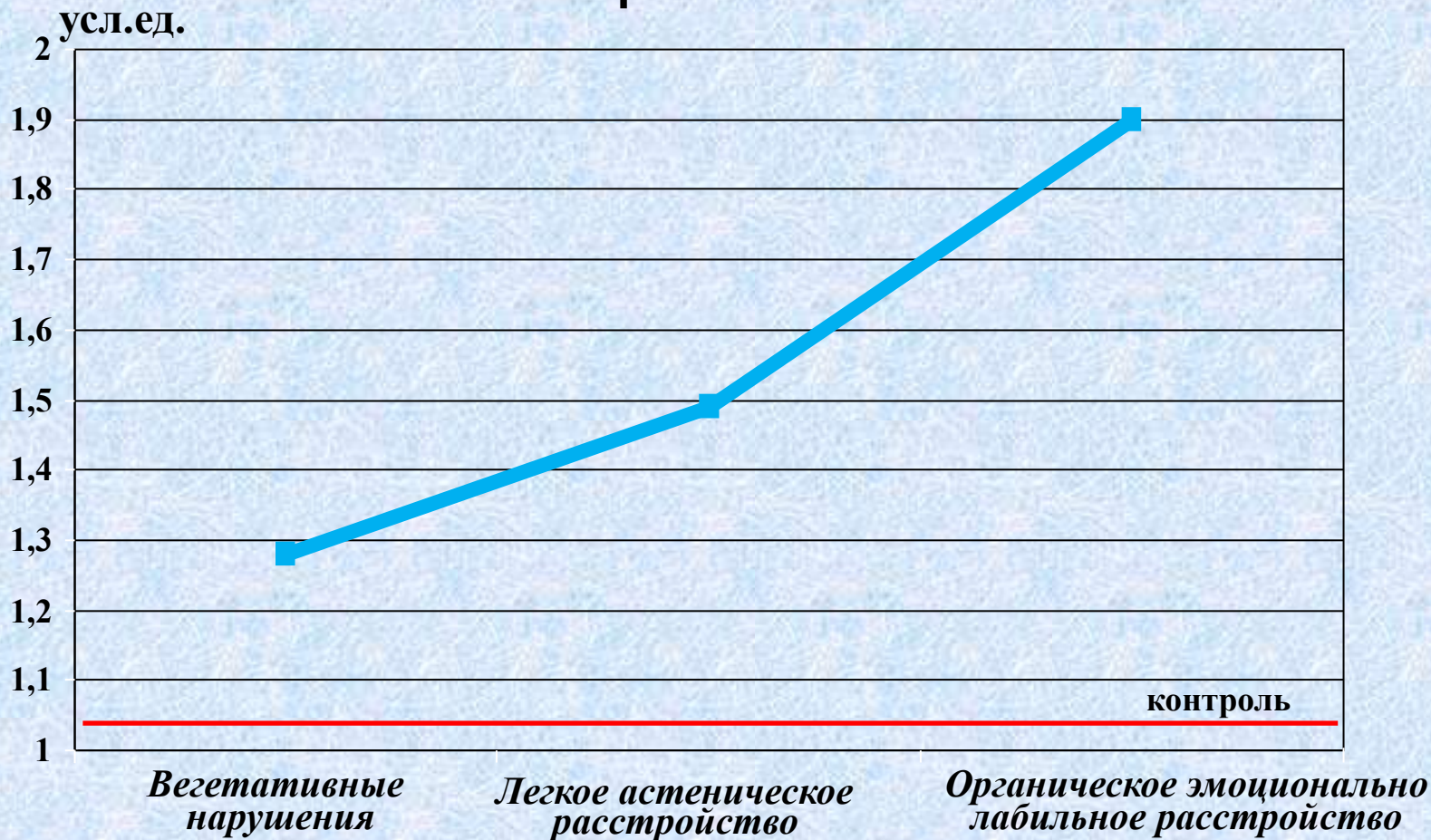


## Уровень эндогенного белка S-100B при введении сулемы экспериментальным животным



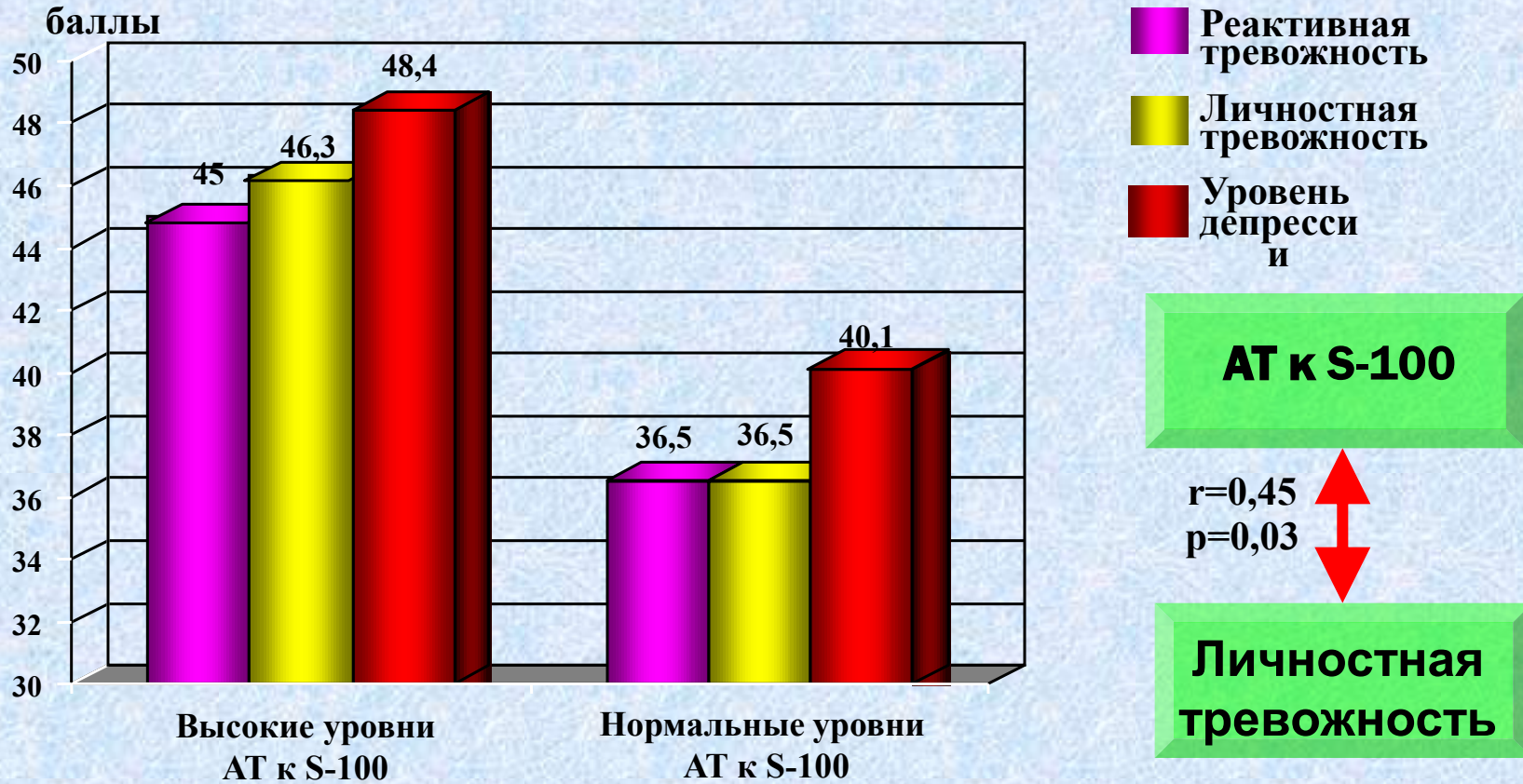
Результаты выполненных исследований свидетельствуют о значимой роли белка S-100B в процессах иммунорегуляции, уровень которого может отражать степень активности патологического процесса в мозге при нейроинтоксикациях. S-100B – наиболее специфичный белок мозговой ткани. Постоянство концентрации S-100B обеспечивает нормальное функционирование всех систем головного мозга. Увеличение уровня S-100B в крови происходит вследствие структурно-функциональных повреждений прежде всего глиальных клеток мозга и повышения проницаемости ГЭБ (Ellis E.E. et.al, 2007). Кратковременное повышение уровня белка S-100B может оказывать нейротрофическое действие и способствовать, в определенной мере, восстановлению утраченных функций. Установленный в экспериментальных исследованиях факт его снижения ниже фоновых величин может отражать срыв компенсаторно-приспособительных механизмов.

# Зависимость изменений уровней АТ к S-100 у стажированных работающих от степени выраженности неврологических проявлений



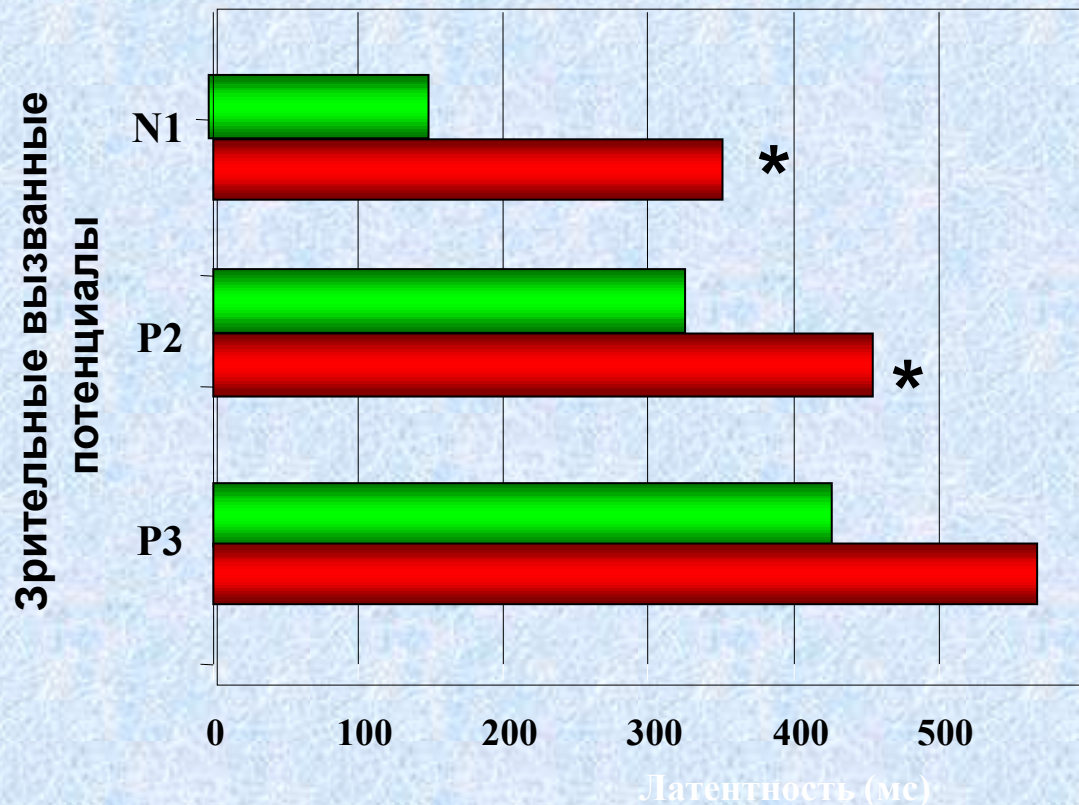
При органических эмоционально-лабильных нарушениях уровни АТ к белку S-100 достоверно выше аналогичных показателей при вегетативных нарушениях. Известно, что АТ к S-100 препятствуют нейротрофическому действию самого белка и вызывают повреждения нейронов (Ellis E.E. et al., 2008). Кроме того, повышение АТ к S-100 блокирует серотонинергические нейроны, что может сказываться на формировании астенических расстройств.

# Зависимость уровней антител к S-100 от состояния эмоциональной сферы у стажированных рабочих



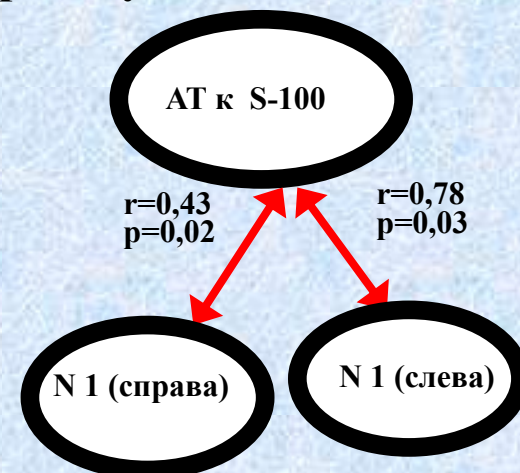
Возрастание в сыворотке крови антител к белку S-100 сопровождается повышением уровней личностной и реактивной тревожности. Стажированные работающие с высоким уровнем АТ к S-100 более восприимчивы к стрессу, склонны переживать негативные эмоции гораздо острее, чем рабочие у которых регистрировались уровни АТ в пределах референтных значений. Все варианты когнитивных и психоэмоциональных расстройств реализуются при заинтересованности структур лимбико-ретикулярного комплекса. Полученные данные, по-видимому, можно объяснить выраженной реакцией глиальных структур, прежде всего, в определенных зонах лимбико-ретикулярного комплекса на воздействие паров металлической ртути.

# Основные показатели зрительных вызванных потенциалов в зависимости от уровней АТ к S-100 у пациентов с ХРИ в отдаленном периоде

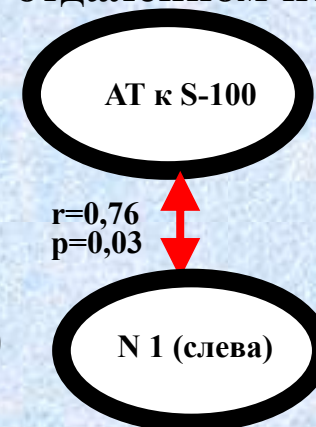


■ Нормальные уровни АТ к S-100 ■ Высокие уровни АТ к S-100

## Впервые установленная ХРИ

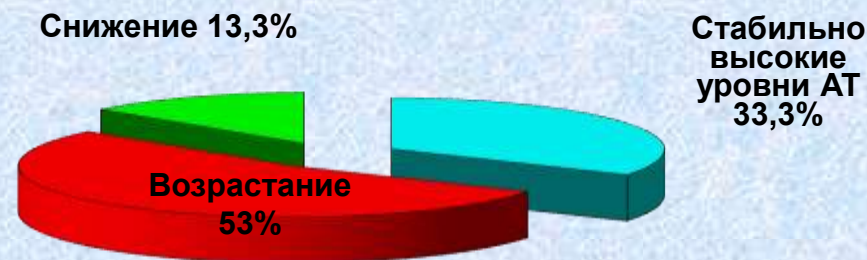
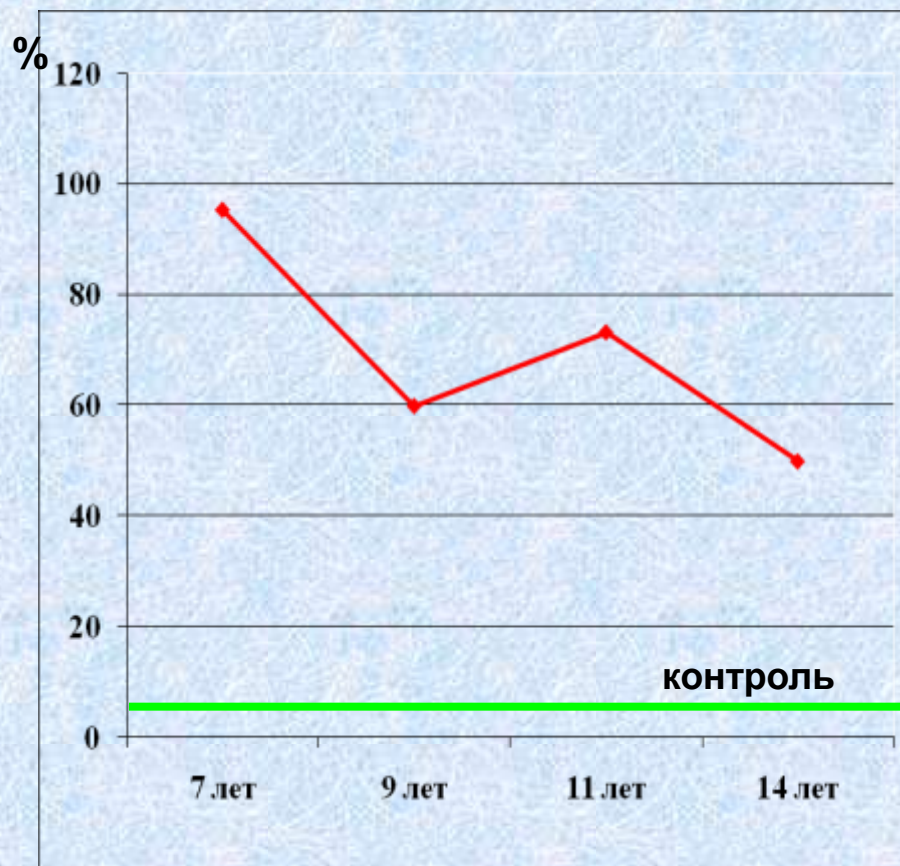


## ХРИ в отдаленном периоде



У пациентов с высокими концентрациями АТ в сыворотке крови в отдаленном периоде нейроинтоксикации ртутью, наблюдается выраженное запаздывание времени появления реакции коры на зрительный стимул и увеличение латентности P200. Увеличение латентности P200 при регистрации ЗВП отражает снижение когнитивной функции.

## Частота выявления высоких уровней АТ к МСБ у больных токсической энцефалопатией в динамике отдаленного периода



Длительное сохранение высоких уровней антител к МСБ у пациентов в отдаленном периоде интоксикации комплексом токсических веществ, сопряжено со степенью выраженности клинических проявлений токсической энцефалопатии и изменениями показателей психоэмоциональной сферы, что доказывает их участие в прогрессирующем развитии деструктивных изменений.

# Воздействие нейротоксикантов



Разработана новая теория формирования профессиональных нейроинтоксикаций. В основе разработанных способов ранней, дифференциальной диагностики нейроинтоксикаций различной этиологии лежит установленная взаимосвязь между изменением в специализированных структурах нервной ткани (выявленных путем определения аутоантител) и нарушением нейропсихического статуса.

Активация процессов, вызвавших первичное нарушение ГЭБ

Прорыв АТ в мозг



**Нарушения липидного обмена при воздействии ртути, винилхлорида и комплекса токсических веществ имеют общую направленность:**

**↓ уровня ХС ЛПВП**

**↑ ИНДЕКСА АТЕРОГЕННОСТИ**

**↑ концентрации общего холестерина**

**↑ концентрации ХС ЛПНП и/или ХС ЛПОНП**

**сопровождается соответствующей модификацией уровня белковых фракций:**

**↓ уровня  $\alpha$ 1-глобулинов**

**↑ концентрации  $\beta$ 1-глобулинов**

**ЯВЛЯЮТСЯ ПРОИЗВОДСТВЕННО-ОБУСЛОВЛЕННЫМИ**

**АТЕРОСКЛЕРОЗ**

# РОЛЬ ПРОАТЕРОГЕННЫХ НАРУШЕНИЙ В ФОРМИРОВАНИИ ТОКСИЧЕСКОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИИ

**ВОЗДЕЙСТВИЕ НЕЙРОТОКСИКАНТА**

**АКТИВАЦИЯ СРП, ПОЛ**

**ПОВРЕЖДЕНИЕ МЕМБРАН**

**РАННИЕ ПРОАТЕРОГЕННЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЛИПИДНОГО ОБМЕНА  
(КОМПЕНСАТОРНЫЕ)**

**↑ ХС, ТГ, ХС ЛПНП**

**↓ ХС ЛПВП, АКЦЕПТОРНЫХ СВОЙСТВ ЛПВП**

**УВЕЛИЧЕНИЕ ВЯЗКОСТИ МЕМБРАН, НАРУШЕНИЕ ФУНКЦИИ ИНТЕГРАЛЬНЫХ БЕЛКОВ**

**НАРУШЕНИЕ ПЕРЕДАЧИ  
НЕЙРОМЕДИАТОРОВ**

**ФОРМИРОВАНИЕ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ  
ДИСФУНКЦИИ**

**ИЗМЕНЕНИЕ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ЦНС, НАРУШЕНИЕ ПРОНИЦАЕМОСТИ ГЭБ,  
ТРОФИКИ НЕЙРОНОВ**

**ТОКСИЧЕСКАЯ ЭНЦЕФАЛОПАТИЯ**

# ЭТАПНОСТЬ ВОВЛЕЧЕНИЯ В ПАТОЛОГИЧЕСКИЙ ПРОЦЕСС НЕЙРОХИМИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ

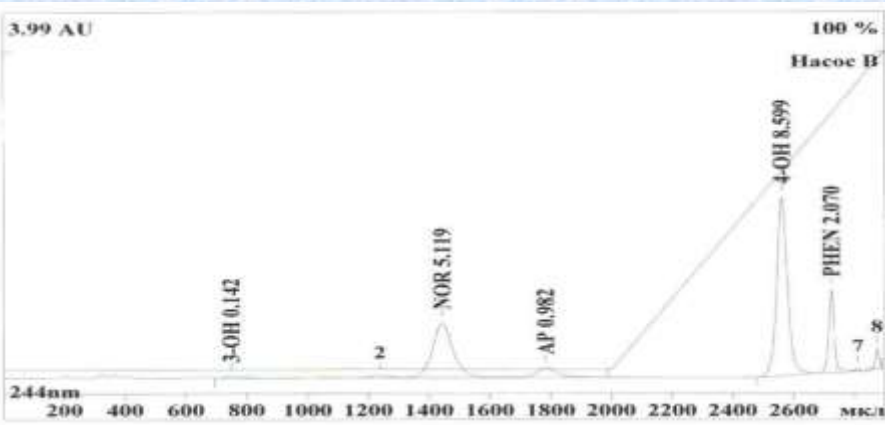


# РОЛЬ ЭКСПОЗИЦИОННОЙ НАГРУЗКИ В ИЗМЕНЕНИИ БИОХИМИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ



# Изучение уровней диоксинов и компонентов Ah-рецептор сигнального пути у пожарных

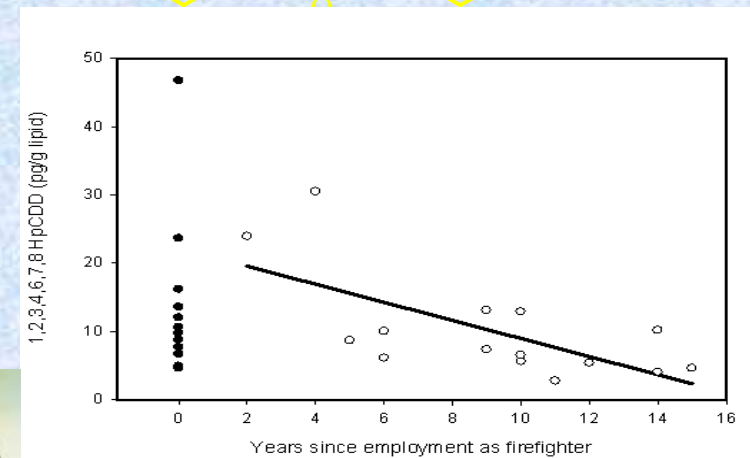
У работающих пожарных выявлена статистически значимая связь ( $\beta = 0.549$ ,  $p = 0.014$ ) между общим содержанием диоксинов в организме (нг) и концентрацией в моче 3НМАР – метаболита АР, наиболее зависимого от



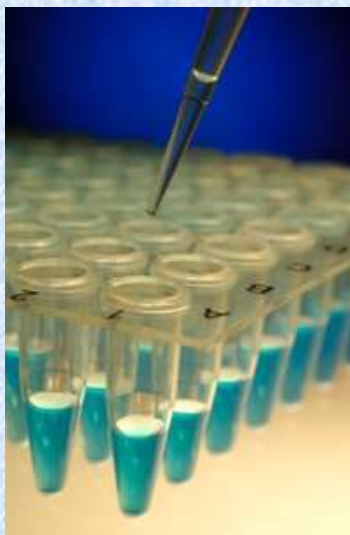
индуцируемого диоксином CYP1A2. Это позволяет рассматривать 3НМАР в качестве потенциального биомаркера эффекта для контингентов, имеющих текущий контакт с диоксиноподобными соединениями.

Установлено, что для пожарных характерно более быстрое накопление ПХДД/ПХДФ в период активной работы и плавное снижение уровней после ее завершения. Следовательно, профессиональная экспозиция является более весомой, чем общепопуляционная.

Chernyak et al., Toxicol. Lett. 2012



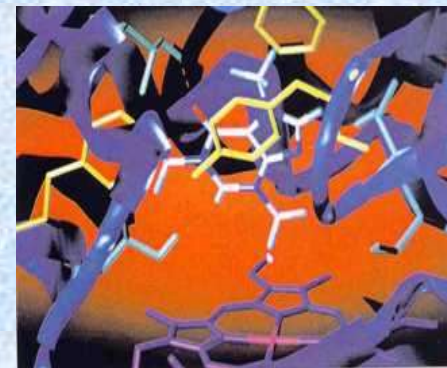
# Результаты молекулярно-генетических исследований



Выявлено, что генотипы *CC* локуса *HSPA1A*(190G/C) и *GG* локуса *HSPA1B*(1267A/G), а также их комбинация ассоциируют с высоким риском формирования хронической ртутной интоксикации (ХРИ) (OR = 4.26,  $p = 0.036$  и OR = 12.41,  $p = 0.000$ ; OR = 8.71,  $p = 0.040$ , 92 % случаев).

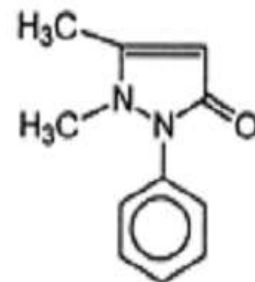
Такие результаты позволяют рассматривать названные генотипы полиморфных вариантов генов белков теплового шока семейства 70 в качестве маркеров формирования ХРИ, характеризующейся наличием нейродегенеративных процессов.

Программа фундаментальных исследований Президиума РАН "Фундаментальные науки - медицине" (проект ФНМ-29, совместно с СИФИБР СО РАН)

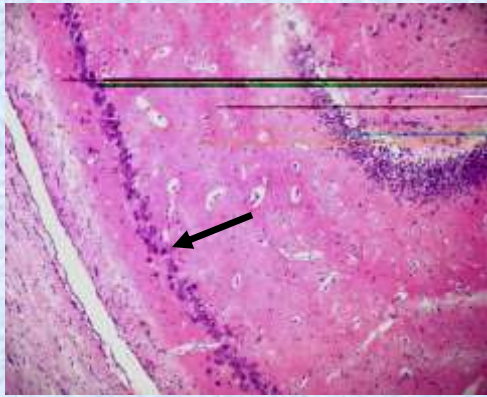


Угнетение метаболизма антипирина у пациентов с диагнозом ХРИ в условиях динамического наблюдения и специфика ингибирования ртутью цитохромов P450 позволяют предположить, что прогрессирование заболевания реализуется, в том числе за счет ингибирования в головном мозге изоформ цитохрома P450, катализирующих регуляцию эндогенных субстратов.

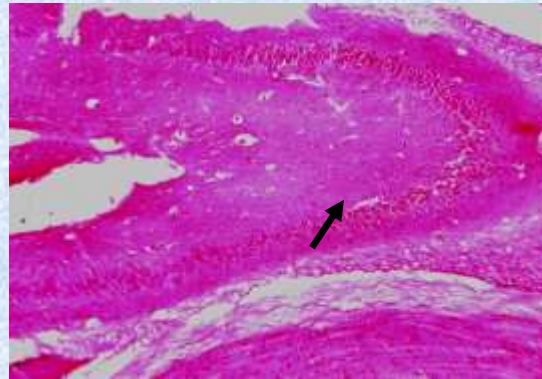
Черняк Ю.И. и соавт. Бюлл. exper. биол. мед. 2013



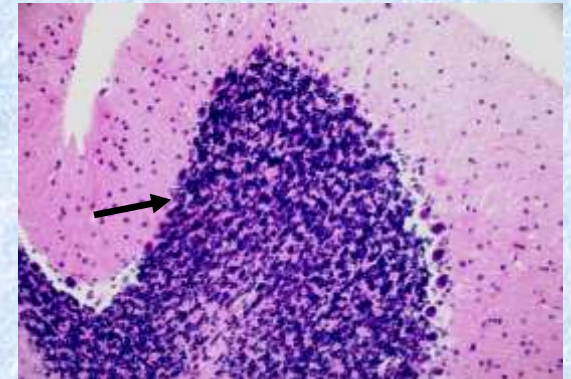
**Патоморфологическая верификация поражения нервной ткани изучаемыми нейротоксическими соединениями не имела существенных качественных различий и характеризовалась однотипными структурно-морфологическими повреждениями.**



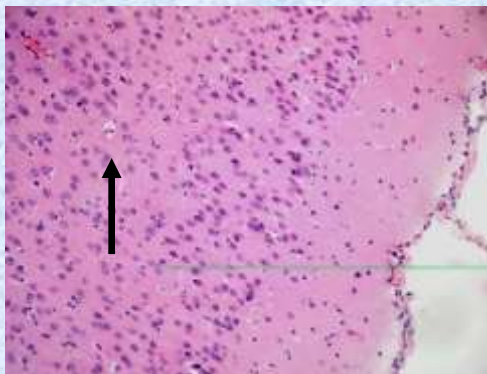
**Гиппокамп белой крысы,  
(ртуть), 1 срок.  
Дистрофия нейронов.  
Ув. X 200, гем.-эоз.**



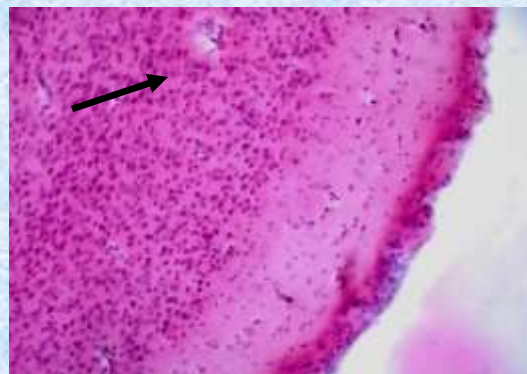
**Гиппокамп белой крысы, 2 срок.  
Нарушение структуры слоев  
Гиппокампа (винилхлорид).  
Ув. X 200, гем.-эоз.**



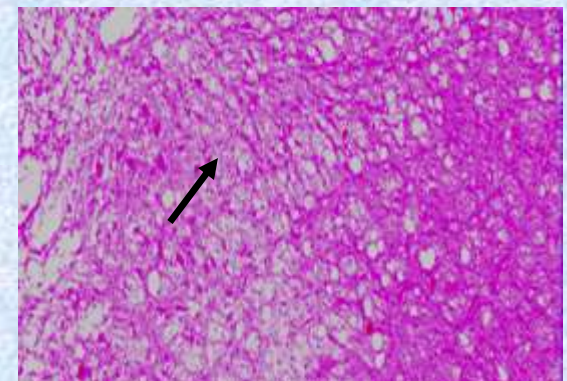
**Мозжечок белой крысы, 1 срок.  
Дистрофия клеток Пуркинье (ртуть).  
Ув. X 200, гем.-эоз.**



**Кора больших полушарий белой  
крысы, (винилхлорид), 1 срок.  
Перицеллюлярный отек.  
Ув. X 200, гем.-эоз.**

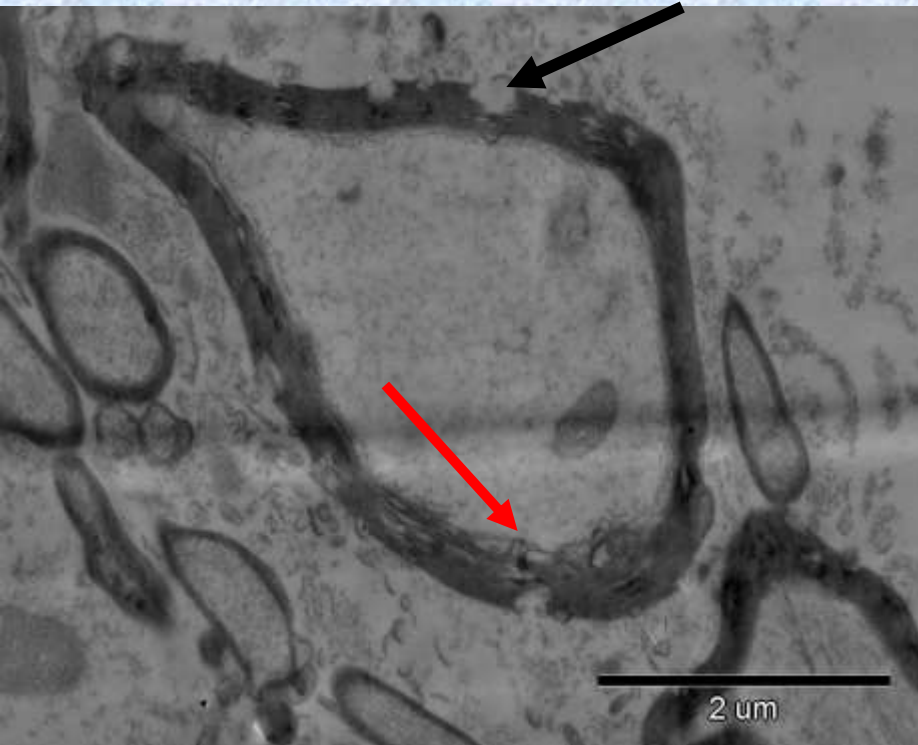


**Кора больших полушарий белой  
крысы, (ртуть), 2 срок.  
Нарушение цитоархитектоники.  
Ув. X 200, гем.-эоз.**

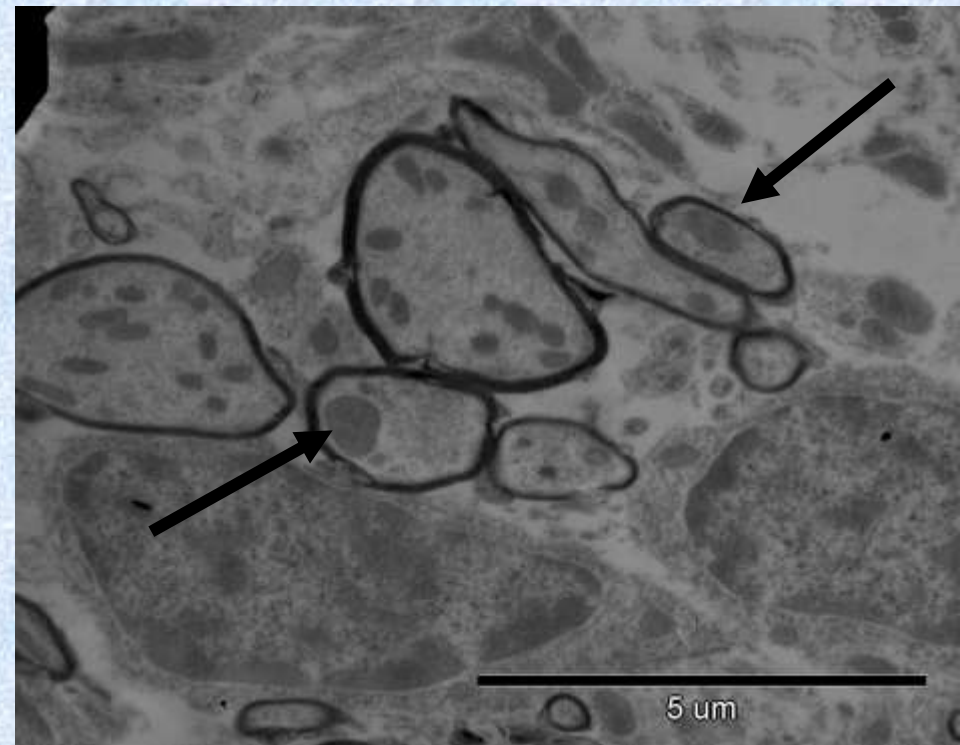


**Подкорковые структуры мозга  
белой крысы (винилхлорид)  
Выраженный спонгиоз.  
Ув. X 200, гем.-эоз.**

# РЕЗУЛЬТАТЫ ЭЛЕКТРОННОЙ МИКРОСКОПИИ



**Демиелинизация оболочки аксона при воздействии паров ртути. Нарушение структуры миелина происходит как снаружи (черная стрелка), так и изнутри (красная стрелка).**



**Увеличение митохондрий при воздействии паров ртути**

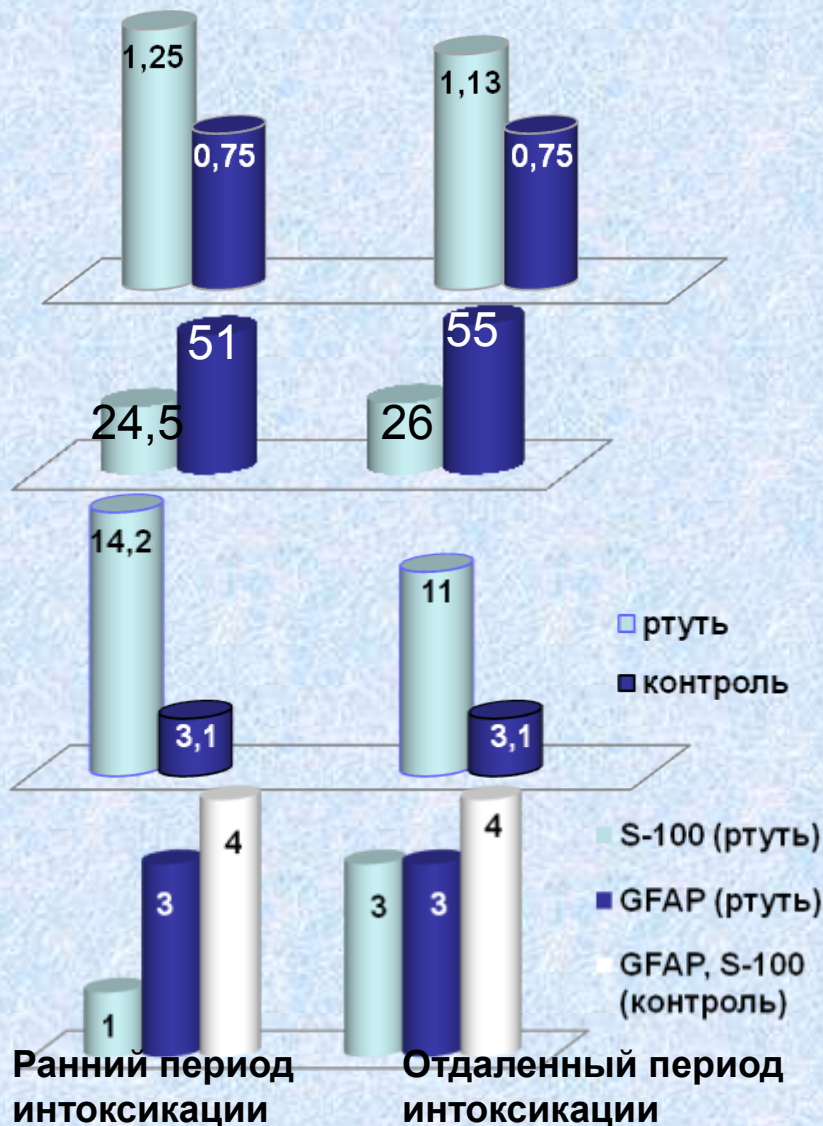
Впервые создана трансляционная экспериментальная модель ртутной токсической энцефалопатии на белых крысах, максимально близко отражающая стадии и механизмы поражения мозга человека при воздействии ртути, выявлены основные звенья прогрессирования ртутной энцефалопатии в отдаленном периоде.

Площадь ядер  
нейронов

Количество  
нормальных  
нейронов

Число нейронов с  
признаками  
дистрофии

Экспрессия  
нейроспецифических  
белков



Экспериментальная модель защищена патентами:

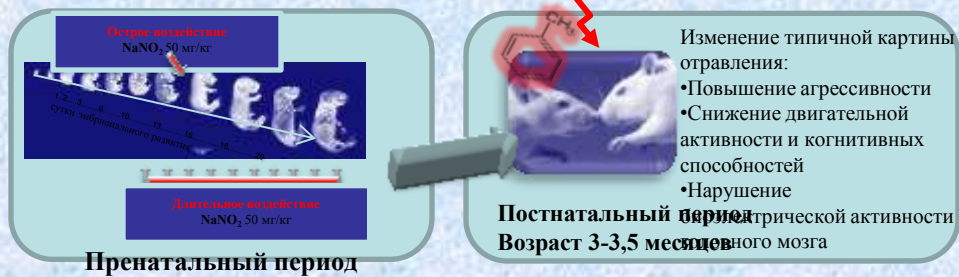
«Способ моделирования отдаленной токсической энцефалопатии»  
№ 2007116507(2341828) от 20.12.2008 г.

«Способ диагностики отдаленной токсической энцефалопатии»  
№ 2007140216/14(044018) от 21.08.2009г

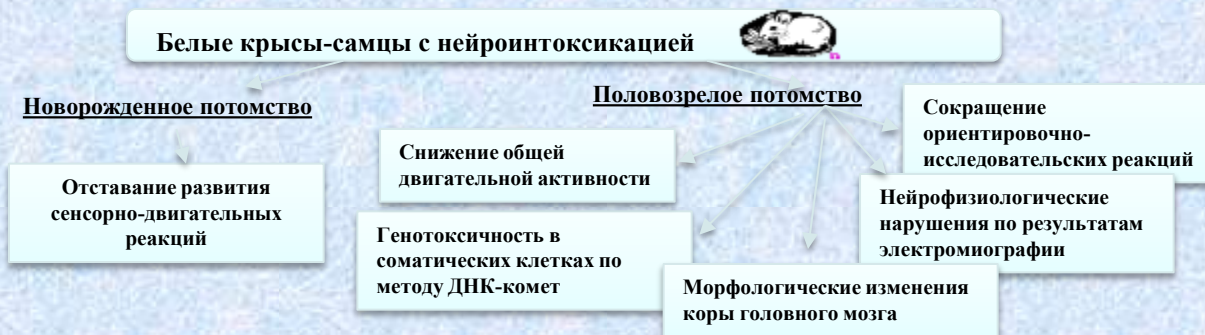
«Способ диагностики токсической энцефалопатии у мелких лабораторных животных при хроническом воздействии паров металлической ртути»  
№ 2461893 от 20.09.2012г.

# Методологические основы прогнозирования персонального риска развития трансгенерационных эффектов нейротоксикантов

1. Доказана возможность формирования повышенной индивидуальной чувствительности к действию нейротоксичных веществ на фоне пренатального гипоксического поражения ЦНС



2. Установлено наличие химического наследственного груза у потомства F1 и F2 белых крыс-самцов с винилхлоридной и ртутной нейроинтоксикацией



Позволяет прогнозировать риск развития патологического процесса при воздействии химических факторов в онтогенезе

Разработана экспериментальная модель, получено 5 патентов



# КОНЦЕПТУАЛЬНАЯ СХЕМА ПАТОГЕНЕЗА ТОКСИЧЕСКОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИИ



**Проведенные многолетние исследования позволили систематизировать клинические проявления в отдаленном (постконтактном) периоде хронической ртутной интоксикации и дополнить ее существующую классификацию с позиций современного развития профпатологии.**

**Впервые обоснована возможность установления профессиональной нейроинтоксикации, проявляющейся токсической энцефалопатией, в отдаленном (постконтактном) периоде у пожарных, которая включена в национальный список профессиональных заболеваний.**

**Систематизированы и классифицированы клинические проявления в остром и отдаленном периоде интоксикации КТВ у пожарных.**

# **ПРАКТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ**

**Выполненные исследования позволили обосновать информативные психологические, нейрофизиологические, нейроиммунологические, гемодинамические критерии ранней диагностики профессиональной ХРИ и поражения нервной системы при воздействии винилхлорида; нейрофизиологические критерии прогрессирования ртутной интоксикации.**

**Подготовлены и утверждены учебные пособия для системы послевузовского профессионального образования врачей, рекомендованные Учебно-методическим объединением по медицинскому и фармацевтическому образованию вузов России:**

- 1. Нейрофизиологические методы диагностики профессиональных поражений нервной системы (с приложением задач и ответами).**
- 2. Клиника, диагностика нарушений в отдаленном периоде профессиональных нейроинтоксикаций.**

**Результаты исследований доложены  
и обсуждены:**

- **XIV Европейский конгресс неврологических сообществ (Швейцария, Женева, 2010г);**
- **На III, IV, V Всероссийских съездах профпатологов (Новосибирск, 2008 год, Москва, 2010 год, Москва, 2013 год );**
- **VII - XII Всероссийских конгрессах «Профессия и здоровье» (Москва, 2008-2013 г.г.);**
- **Заседании Президиума Сибирского отделения РАМН (Новосибирск, 2009 год);**
- **На Заседании комитета по науке и наукоемким технологиям Государственной Думы РФ (Москва, 2010 год)**



- В мае 2010г. по результатам конкурса Высшего экологического совета ГД РФ, институт стал лауреатом первой степени Национальной экологической премии «Экомир» в номинации «Экология и здоровье» за выполнение исследований по проекту «Эффективность медико-социальных мероприятий по ликвидации последствий пожара на ОАО «Иркутсккабель» в г. Шелехов»

Сотрудники клиники института были награждены дипломом Лауреата областного конкурса в сфере науки и техники 2012г. за работу «Разработка и внедрение комплекса диагностических и лечебно-реабилитационных методов при профессиональных заболеваниях в Восточной Сибири»

## СОАВТОРЫ ДОКЛАДА

**ФГБНУ «Восточно-Сибирский институт медико-экологических исследований»**

*член-корр.РАН Рукавишников В.С., д.м.н. профессор  
Шаяхметов С.Ф., д.м.н. профессор Соседова Л.М.,  
д.м.н. профессор Бодиенкова Г.М., д.м.н. Катаманова  
Е.В., к.б.н. Шевченко О.И., к.б.н. Русанова Д.В., д.м.н.  
Мещакова Н.М., д.б.н. Черняк Ю.И., д.м.н. Кудаева  
И.В., к.м.н. Колычева И.В., к.б.н. Журба О.М., к.б.н.  
Гуськова Т.М., к.б.н. Титов Е.А, к.б.н. Якимова Н.Л.,  
к.м.н. Капустина Е.А., к.б.н. Вокина В.А.*



***Благодарю  
за  
внимание!***