

## МОЛЕКУЛЫ СРЕДНЕЙ МАССЫ КАК ПОКАЗАТЕЛЬ «ГИПЕРБАРИЧЕСКОЙ ИНТОКСИКАЦИИ» У ВОДОЛАЗОВ

**А.Ю. Шитов**

*ФГКВООУ ВПО Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова Министерства обороны РФ*

Определено содержание молекул средней массы до и после имитированного погружения под воду в плазме крови испытуемых, имевших различную исходную устойчивость к декомпрессионной болезни, токсическому действию азота и кислорода. Выявлено увеличение концентрации молекул средней массы после имитированного погружения в барокамере в плазме крови испытуемых, неустойчивых к неблагоприятному действию факторов гипербарической среды. Обнаруженные изменения наиболее выражены при развитии декомпрессионного газообразования и токсическом действии кислорода. Показано однонаправленное действие неблагоприятных факторов гипербарии в отношении возникновения эндогенной интоксикации у человека с возможным развитием синдрома «гипербарической интоксикации».

**Ключевые слова:** эндогенная интоксикация, водолаз, декомпрессионная болезнь, токсическое действие азота, токсическое действие кислорода.

### MOLECULES OF MIDDLE MASS AS AN INDICATOR OF DIVERS' «HYPERBARIC INTOXICATION»

**A.Yu. Shitov**

*Military Medical Academy n.a. S.M. Kirov Ministry of Defence RF*

The aim of the study was to determine the content of the molecules of middle mass before and after a simulated «diving» in the blood plasma of subjects who had different initial resistance to decompression sickness, toxic effect of nitrogen and oxygen. An increase in the concentration of the middle mass molecules was revealed after a simulated dive in a pressure chamber in the blood plasma of subjects who were unstable to the adverse effects of hyperbaric factors. The changes discovered are the most prominent in the development of decompression gas-generation and toxic effect of oxygen. Unidirectional action of unfavorable hyperbaric factors was shown to induce human endogenous intoxication with possible development of the syndrome of «hyperbaric intoxication».

**Keywords:** endogenous intoxication, diver, decompression sickness, the toxic effect of nitrogen, oxygen toxicity.

В последние годы в связи с развитием в России любительского подводного плавания (дайвинга) заболеваемость специфической водолазной патологией – декомпрессионной болезнью (отравление кислородом) – значительно выросла [4]. Нередко из-за полиморфизма жалоб таких больных, недостаточного знания патогенеза и особенностей развития патологии врачи назначают консультации многочисленных специалистов и необоснованные лабораторные исследования, что ведёт к отсрочке специфического лечения и ухудшению прогноза заболевания. В то же время известно, что при целом ряде патологических состояний (токсемии, шоке, почечной недостаточности), а также при многих заболеваниях в плазме крови появляются в повышенных концентрациях молекулы средней массы (МСМ). Эти соединения

чаще всего играют роль неспецифических маркеров интоксикации. Имеются данные о том, что МСМ обуславливают не только синдром эндогенной интоксикации, но и нарушения микроциркуляции, расстройства деятельности почек, подавление иммунного ответа организма, снижение активности ферментов, нарушение транспорта ионов натрия и калия через мембраны, угнетение фагоцитоза и процессов синтеза гемоглобина [15].

Согласно современным представлениям, основное место в патогенезе декомпрессионной болезни (ДБ) занимает циркуляторная, а при токсическом действии кислорода и азота – тканевая гипоксия [8]. Различными исследователями было показано, что в случае возникновения водолазной патологии гипоксия служит причиной развития эндогенной интоксика-

ции на фоне активного протекания реакций перекисного окисления липидов и расстройства работы антиоксидантной системы. В этих условиях количество МСМ может являться показателем тяжести наступающих расстройств и эффективности проводимой интенсивной терапии [5, 12]. В то же время роль этих молекул в патогенезе указанных нарушений представляется неопределённой.

Целью исследования было определение содержания МСМ в плазме крови испытуемых, имевших различную исходную устойчивость к неблагоприятным факторам гипербарии (ДБ, токсическому действию азота и кислорода), до и после имитированного погружения в барокамере. Кроме того, мы попытались определить роль МСМ в механизмах нарушений функций организма, развивающихся при действии этих факторов.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследовании с участием 36 испытуемых-добровольцев (мужчин) в возрасте 22-28 лет, допущенных по состоянию здоровья к совершению спусков под воду, оценивалось содержание МСМ до и после определения их устойчивости к неблагоприятным факторам гипербарии. В настоящее время такая устойчивость устанавливается при непосредственном воздействии на испытуемого данных факторов в дозах, не позволяющих развиться заболеванию или неблагоприятному состоянию. При этом используются методики, изложенные в руководящих документах, определяющих организацию водолазных спусков и их медицинское обеспечение [11]. Ряд этих методик был доработан и усовершенствован нами в ходе проведения исследования<sup>1, 2</sup>.

С участием каждого из 36 испытуемых-добровольцев было проведено три серии исследований. Первая серия – «спуск под воду» в барокамере ПДК-2 на глубину 30 м (0,4 МПа) при дыхании воздухом, нахождение под этим давлением в течение часа, а затем декомпрессия по специальному режиму, предназначенному для оценки исходного уровня декомпрессионного внутрисосудистого газообразования и определения индивидуальной устойчивости водолазов к ДБ с выставлением оценки по усовершенствованной нами методике с использованием шкалы Спенсера в модификации Л.К. Волкова [1]. Для локации газовых пузырьков в кровотоке применялась ультразвуковая установка, использующая принцип Допплера, с рабочей частотой ультразвука 5 МГц и наконечником датчиком для слуховой индикации сигнала кровотока. Локация пузырьков у испытуемых по-

сле «погружения» осуществлялась в положении лёжа на спине во II-IV межреберьях слева от грудины и III-IV – справа, в проекции осевого кровотока лёгочной артерии.

Вторая серия – «спуск под воду» в барокамере ПДК-2 на глубину 20 м (0,3 МПа) с нахождением под этим давлением в течение 45 минут при дыхании медицинским кислородом и определением индивидуальной устойчивости водолазов к токсическому действию кислорода усовершенствованным нами способом. Во время нахождения испытуемых в барокамере определяли показатели, характеризующие состояние функций сердечно-сосудистой системы (измеряли артериальное давление и пульс, рассчитывали минутный объём кровообращения), и по их отклонению от нормальных значений оценивали устойчивость к токсическому действию кислорода.

Третья серия – «погружение под воду» на глубину 70 м (0,8 МПа) в барокамере ПДК-2 при дыхании воздухом с нахождением под этим давлением в течение 10 минут. В период компрессии и пребывания под максимальным давлением осуществлялось наблюдение за адекватностью поведения обследуемых, проводились психофизиологические тесты. Оценка устойчивости испытуемых к токсическому действию азота определялась по их поведению во время компрессии и пребывания под максимальным давлением в барокамере, а также по различию в успешности выполнения психофизиологических тестов (оценивали память, внимание, мышление, координацию тонкой мышечной деятельности) до и во время «погружения» в барокамере.

На проведение исследования было получено положительное решение комитета по вопросам этики при Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова (протокол №59 от 31.10.2006 г.).

В плазме крови всех испытуемых до и через час после «погружения» оценивали уровень МСМ. Для этого использовался скрининговый метод определения молекул, основанный на освобождении плазмы крови от содержащихся в ней высокомолекулярных пептидов и белков с использованием трихлоруксусной кислоты (10% раствор) и количественном определении (при помощи прямой спектрофотометрии) в полученной после центрифугирования надосадочной жидкости уровня среднемолекулярных пептидов по поглощению в монохроматическом световом потоке [2, 10]. Использовалась длина волны 254 нм (определение фракции МСМ, обусловленной накоплением промежуточных продуктов интенсивного протеолиза) и 280 нм (определение фракции МСМ, обусловленной накоплением биологически активных веществ). Для вычисления оптической плотности в ультрафиолетовой области спектра использовался спектрофотометр Beckman DU-800 (США).

<sup>1</sup> Патент РФ №2370204 от 20.10.2009 г.

<sup>2</sup> Патент РФ №2417788 от 10.05.2011 г.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В ходе первой, второй и третьей серий исследования испытуемые были разделены по уровню устойчивости к факторам гипербарии на три группы: устойчивые, среднеустойчивые и неустойчивые.

В первой серии 12 человек оказались устойчивыми к ДБ, 18 – среднеустойчивыми и 6 – неустойчивыми. При проведении первой серии были получены результаты, свидетельствующие о повышении содержания МСМ после «погружения» в группах среднеустойчивых и неустойчивых к ДБ испытуемых, хотя данные оказались достоверными лишь при использовании волны длиной 254 нм (см. таблицу). При этом в ходе определения оптической плотности при такой длине волны оказалось, что уровень МСМ, полученный после «погружения» в группах неустойчивых и среднеустойчивых к ДБ, значительно превышает таковой в группе устойчивых. При использовании длины волны 280 нм полученные данные были достоверны только в группе лиц, неустойчивых к ДБ.

Во второй серии 9 человек были признаны устойчивыми к токсическому действию кислорода, 19 – среднеустойчивыми и 8 – неустойчивыми. Проведение этой серии показало, что при использовании любой длины волны в группах испытуемых, имевших низкую и среднюю устойчивость к токсическому действию кислорода, количество МСМ после «погружения» значительно превышало таковое до него. Кроме того, количество молекул, определенное после «погружения» в группах среднеустойчивых и неустойчивых к токсическому действию кислорода, превышает таковое после «погружения» в группе устойчивых к данному неблагоприятному фактору гипербарии испытуемых.

В третьей серии 13 человек оказались устойчивыми к токсическому действию азота, 17 – среднеустойчивыми и 6 – неустойчивыми. Результаты, полученные в этой серии, указывают лишь на тенденцию увеличения количества МСМ после «погружения».

Кроме этого, соотношение фракций МСМ<sub>280/254</sub> во всех сериях исследования после «погружения» имеет

**Уровень МСМ в плазме крови испытуемых (n=36), имевших различную устойчивость к неблагоприятным факторам гипербарии, усл. ед.**

Группы испытуемых	Время исследования	Показатели	Серии исследования		
			первая	вторая	третья
Устойчивые	до «погружения»	λ=254 нм	0,257±0,013	0,254±0,013	0,249±0,014
		λ=280 нм	0,31±0,019	0,314±0,02	0,308±0,02
		МСМ <sub>280/254</sub>	1,204	1,238	1,234
	после «погружения»	λ=254 нм	0,243±0,025	0,245±0,027	0,24±0,026
		λ=280 нм	0,319±0,037	0,328±0,026	0,313±0,038
		МСМ <sub>280/254</sub>	1,312	1,339	1,305
Среднеустойчивые	до «погружения»	λ=254 нм	0,253±0,019	0,256±0,018	0,25±0,018
		λ=280 нм	0,304±0,015	0,315±0,03	0,301±0,026
		МСМ <sub>280/254</sub>	1,202	1,23	1,202
	после «погружения»	λ=254 нм	0,276±0,014***	0,267±0,019**	0,256±0,015
		λ=280 нм	0,312±0,028	0,292±0,024***	0,3±0,029
		МСМ <sub>280/254</sub>	1,131	1,094	1,173
Неустойчивые	до «погружения»	λ=254 нм	0,25±0,021	0,248±0,014	0,25±0,02
		λ=280 нм	0,31±0,032	0,301±0,024	0,298±0,029
		МСМ <sub>280/254</sub>	1,240	1,212	1,194
	после «погружения»	λ=254 нм	0,35±0,021***	0,349±0,011***	0,276±0,012
		λ=280 нм	0,362±0,028*	0,353±0,007***	0,354±0,010
		МСМ <sub>280/254</sub>	1,035	1,013	1,14

\*различия достоверны по сравнению с данными, полученными в той же серии и группе до «погружения», p≤0,05;

\*\*различия достоверны по сравнению с данными, полученными в той же серии в группе устойчивых испытуемых после «погружения», p≤0,05.

тенденцию к снижению. Наиболее выраженное снижение наблюдается в первой серии в группе испытуемых, неустойчивых к ДБ, а также во второй серии в группе испытуемых, неустойчивых к токсическому действию кислорода.

Обнаруженное в первой серии повышение концентрации МСМ у лиц, неустойчивых к ДБ, может быть обусловлено накапливающимися протеолитическими ферментами в самих повреждённых органах или в крови, а также катаболическими процессами и усилением реакций эндогенной интоксикации, сопровождающих развитие гипоксии клеток, тканей и органов при действии декомпрессионных газовых пузырьков. При этом накопление МСМ не только является маркером эндогенной детоксикации при ДБ, но и усугубляет течение патологического процесса, оказывая влияние на деятельность всех органов и систем [19]. Однако основная особенность МСМ заключается в их биологической активности: данные соединения способны еще более усугублять метаболические нарушения, ставшие причиной их синтеза, образуя своеобразный порочный круг [3, 5, 6, 7].

Во второй серии одним из следствий избытка кислорода в организме явилось образование свободных радикалов, взаимодействующих с липидами и белками и повреждающих мембранные структуры клеток. Увеличенное образование свободных радикалов при подводных погружениях, приводящее к активации процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) и образованию МСМ, обнаруживалось и ранее различными авторами [13, 14]. Результаты проведённого нами исследования показывают, что активация процессов ПОЛ и последующее образование МСМ может быть вызвано целым рядом причин. Ими могут быть не только токсическое действие кислорода (что кажется бесспорным), но также декомпрессионное газообразование и токсическое действие азота. Это наводит на мысль о том, что в патогенезе водолазных заболеваний (особенно ДБ и отравления кислородом) имеются общие механизмы, которые, скорее всего, связаны с развитием гипоксии и активацией процессов ПОЛ при их возникновении.

Снижение соотношения фракций МСМ<sub>280/254</sub> во всех сериях исследования (особенно у лиц, неустойчивых к ДБ и токсическому действию кислорода) обусловлено уменьшением количества биологически активных веществ, определяемых при длине волны 280 нм, и повышенным накоплением промежуточных продуктов интенсивного протеолиза, определяемых при длине волны 254 нм, что косвенно указывает на нарушения механизмов деятельности выделительной и иммунной системы у таких испытуемых, т.к. известно, что в норме до 95% всех МСМ удаляется путём гломерулярной фильтрации [20].

Учитывая результаты проведённых исследований, представляется, что эндогенная интоксикация играет весьма существенную роль в развитии водолазной патологии, поскольку основным элементом патогенеза большинства водолазных заболеваний является формирование гипоксии в клетках и тканях организма. Эта роль заключается в разнообразных эффектах МСМ, проявляющихся нарушением микроциркуляции, эритропоза, процессов тканевого дыхания и мембранного транспорта. Всё это усугубляется ухудшением функционирования почек и снижением защитных реакций организма. Кроме того, МСМ обладают иммунодепрессивными, цитотоксическими, нейро- и психотропными свойствами, в чем и проявляется их общее интоксикационное действие [16].

Таким образом, при воздействии на организм неблагоприятных факторов подводных погружений у неустойчивых к их действию лиц возможно формирование синдрома «гипербарической интоксикации». Данный синдром проявляется в первую очередь клинико-лабораторными показателями, указывающими на нарушение процессов ПОЛ и ухудшение антирадикальной защиты, а также обнаруженными нами в более ранних исследованиях расстройствами водно-электролитного обмена и ухудшением работы выделительной системы [9, 17, 18]. При этом выраженность синдрома «гипербарической интоксикации» имеет связь с устойчивостью организма к факторам гипербарии, а выраженность интоксикации можно оценить по уровню МСМ в плазме крови.

## ВЫВОДЫ

1. В плазме крови водолазов, неустойчивых к токсическому действию азота, кислорода и декомпрессионной болезни, после погружения наблюдается увеличение концентрации молекул средней массы, что свидетельствует об активации процессов перекисного окисления липидов и ухудшении работы антиоксидантной защиты.

2. Наблюдающееся при подводных погружениях повышение концентрации молекул средней массы в плазме крови у водолазов, неустойчивых к действию факторов гипербарии, можно рассматривать как признак синдрома «гипербарической интоксикации» и расценивать это повышение в качестве прогностически неблагоприятного фактора развития водолазной патологии.

3. Воздействие неблагоприятных факторов водолазного погружения приводит к изменению соотношения фракций молекул средней массы, что указывает на уменьшение концентрации биологически активных веществ в плазме крови, снижение уровня защитно-компенсаторных механизмов организма и ухудшение работы выделительной системы.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Волков Л.К. Физиологическое обоснование профилактики декомпрессионных расстройств: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. СПб.: ВМедА, 1994. 41 с.
2. Габриэлян Н.И., Липатова В.И. Опыт использования показателя средних молекул в крови для диагностики нефрологических заболеваний у детей // Лаб. дело. 1984. №3. С.138-140.
3. Дудникова Э.В., Харламова А.В. Эндогенная интоксикация у детей с хроническим гастродуоденитом и гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью // Кубан. науч. мед. вестник. 2011. №2. С.42-45.
4. Зверев Д.П. Состояние функций организма человека при многократных гипербарических воздействиях: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб.: ВМедА, 2011. 22 с.
5. Карякина Е.В., Белова С.В. Молекулы средней массы как интегральный показатель метаболических нарушений (обзор литературы) // Клин. лаб. диагн. 2004. №3. С.3-8.
6. Коркоташвили Л.В. Особенности эндогенной интоксикации у детей с гастродуоденальными заболеваниями, ассоциированными с *Helicobacter Pylori* // Клин. лаб. диагн. 2008. №8. С.20-22.
7. Малахова М.Я. Эндогенная интоксикация как отражение компенсаторной перестройки обменных процессов в организме // Эффер. тер. 2000. №4. С.3-14.
8. Мясников А.А. Устойчивость организма к декомпрессионной болезни и методы её повышения: лекция. СПб.: СПбМАПО, 2009. 48 с.
9. Мясников А.А., Чернов В.И., Шитов А.Ю. и др. Водно-электролитный обмен при тяжёлой декомпрессионной болезни и возможности его коррекции // Вестн. СПб. ун-та. 2007. Вып.3. С.30-36.
10. Нагоев Б.С., Габрилович М.И. Значение определения средних молекул в плазме крови при инфекционных заболеваниях вирусной и бактериальной этиологии // Клин. лаб. диагн. 2000. №1. С.9-11.
11. Правила водолазной службы Военно-морского флота ПВС ВМФ. М.: Воениздат, 2004. Ч.II. Медицинское обеспечение водолазов Военно-морского флота. 176 с.
12. Скопичев В. Г., Жичкина Л.В., Смирнова О.В. Молекулы средней массы как критерий диагностики патологических состояний: Учебно-методическое пособие для ветеринарных врачей. СПб.: Анонс, 2010. 30 с.
13. Старовойт А.В. Клинико-лабораторная оценка метаболических нарушений при воздействии повышенного и пониженного давления и подходы к их коррекции: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб.: ВМедА, 2011. 23 с.
14. Стаценко А.В. Особенности развития гипербарического стресса при хронической кислородной интоксикации // Медико-биологические и социально-психологические проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях. 2008. №1. С.7-10.
15. Титов В.Н. Экзогенные и эндогенные патологические факторы (патогены) как причина воспаления // Клин. лаб. диагн. 2004. №5. С.3-10.
16. Тупикова З.А. Среднемолекулярные уремические токсины (обзор литературы) // Вопр. мед. химии. 1983. Вып.1. С. 2-10.
17. Шитов А.Ю. Взаимосвязь функционирования почек с устойчивостью человека к декомпрессионной болезни // Справ. врача общ. практ. 2012, №1. С.43-47.
18. Шитов А.Ю. Механизмы регуляции водно-электролитного обмена в гипербарических условиях // Терапевт. 2012. №3. С.36-42.
19. Эсаулова Т.А. Молекулы средней массы как показатель интоксикога у работников астраханского газового комплекса и критерий эффективности проводимых лечебно-оздоровительных мероприятий // Вестн. нов. мед. технол. 2009. №1. С.50-51.
20. Юдакова О.В., Григорьев Е.В. Интенсивность перекисного окисления липидов и антиоксидантная активность, уровень молекул средней массы как показатели эндогенной интоксикации при распространённом перитоните // Клин. лаб. диагн. 2004. №10. С.20-22.