

И.Ю. Коваленко¹, А.В. Степанов¹, А.Б. Селезнев¹,
Р.Ф. Сайфуллин², Д.Б. Пономарев¹



Патогенетическое обоснование формирования соматической патологии при длительном воздействии низкочастотного шума

¹Государственный научно-исследовательский испытательный институт военной медицины, Санкт-Петербург

²Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

Резюме. Анализируются патологические изменения последствий воздействия низкочастотного шума в центральной нервной системе, системах кровообращения, дыхания, пищеварения и свертывания крови экспериментальных животных и человека. Подробно изложены механизмы прямого (в результате механотрансдукции) и центрального (вследствие стимулирования обширного рецепторного поля) действия низкочастотного шума на организм. Отмечено влияние избыточной активации механизмов перекисного окисления липидов в результате оксидантного стресса на инициацию патологических изменений в различных органах и системах при шумовом воздействии. Показано, что основной мишенью воздействия являются мембраны нервных клеток. Выяснено, что одним из эффектов низкочастотного шума является повышение пролиферации клеточного матрикса (коллагена и эластина) без признаков воспалительного процесса, ведущего к усилению структурной целостности перикарда, сосудов, легких и печени. Установлено существование двух клинических понятий последствий воздействия шума – «шумовой болезни» (отечественный термин) и «виброакустической болезни» (зарубежный аналог, более характерный для низкочастотного шума). Обоснована приоритетная роль центральной нервной системы в возникновении и прогрессировании соматической патологии при «шумовой» болезни. Показана возможность формирования (помимо нейросенсорной тугоухости) нозологических форм энцефалопатии, гипертонической болезни и эмфиземы легких у лиц, профессионально и длительно подвергающихся воздействию интенсивного низкочастотного шума. Выявлены взаимосвязь и взаимообусловленность нарушений в центральной нервной и дыхательной системах, а также системе кровообращения в ответ на дисрегулирующее действие интенсивных акустических колебаний. Уточнено, что объединяющим патогенетическим звеном повреждений различных органов и систем в ответ на действие низкочастотного шума являются изменения на уровне микроциркуляторного русла.

Ключевые слова: факторы военного труда, низкочастотный шум, «шумовая болезнь», «виброакустическая болезнь», центральная нервная система, система кровообращения, дыхательная и пищеварительная системы, энцефалопатия, нейрорегуляторная астенция, гипертоническая болезнь, эмфизема легких.

Введение. Шум является одним из самых распространенных неблагоприятных факторов окружающей среды, обуславливающих развитие профессиональной патологии [3, 13]. Особый интерес представляют эффекты, возникающие в организме при воздействии шума в диапазоне до 400 Гц (низкочастотный диапазон), обладающего значительно, по мнению некоторых авторов, более выраженным негативным воздействием, чем акустические колебания средне- и высокочастотного диапазона [12]. Вероятно, последнее обусловлено беспрепятственным проникновением низкочастотного шума (НЧШ), практически без искажения по спектральному составу и ослабления по амплитуде в различные ткани организма [19].

В последнее десятилетие прослеживается тенденция к увеличению вклада низкочастотных составляющих в спектр шума, воспроизводимого разнообразными механизмами и машинами больших мощностей на предприятиях металлургической, горнодобывающей, газо- и нефтедобывающей промышленности, авиационного, морского, наземного и железнодорожного

транспорта [12]. Кроме того, значительная часть спектральной плотности звуковой энергии, вырабатываемой объектами вооружения и военной техники, также приходится на низкочастотный диапазон [4, 12, 13]. При этом уровень звукового давления (УЗД) НЧШ в отдельных случаях может достигать 110–150 дБ [23].

Единственный эффективный способ предотвращения развития неблагоприятных эффектов от воздействия НЧШ – ограничение времени контакта с источниками акустических колебаний [4, 13, 24]. Хотя соблюдение данного требования, особенно в условиях эксплуатации объектов вооружения и военной техники сопряжено с определенными трудностями. Поэтому не удивительно, что у военнослужащих, подвергающихся длительному воздействию НЧШ, уже через несколько лет диагностируют проявления разнообразной соматической патологии [7, 8, 23].

Общепризнано, что шум при длительной экспозиции оказывает специфическое влияние на орган слуха, вызывая нейросенсорную тугоухость (НСТ). Данный факт нашел отражение в приказе Минздравсоцразви-

тия РФ от 27.04.12 г. № 417н «Об утверждении перечня профессиональных заболеваний» (пп. 2.4.1 и 2.4.2). Следует отметить, что последствия воздействия инфразвука (условно отнесенного к НЧШ) в данном документе также связывают с развитием вестибулярных и выраженных вегетативных расстройств.

Помимо слуха, шум воздействует и на ряд других органов и систем организма (прежде всего центральную нервную систему – ЦНС, систему кровообращения и дыхания), вызывая в них изменения, что позволило отечественным специалистам-профпатологам уже в начале 1970-х годов сформулировать понятие «шумовая болезнь» [1, 2]. За рубежом данная проблема стала активно изучаться лишь в конце 1990-х годов, как «виброакустическая болезнь», возникающая при действии интенсивного НЧШ и инфразвука и включающая такие симптомы, как раздражительность, нарушения сна и склонность к артериальной гипертензии [24–26].

При длительном воздействии НЧШ наиболее выраженные клинические изменения с неблагоприятными последствиями происходят в ЦНС и системе кровообращения. В ряде случаев патологические расстройства могут развиваться в дыхательной и пищеварительной системах. Доказательством выявленной взаимосвязи являются результаты оценки относительного риска и степени связи заболеваний у лиц, подвергающихся воздействию НЧШ: так, для болезни глаз и органов пищеварения – риск «средний», болезней нервной системы – «высокий», болезней органов кровообращения – «очень высокий» [20].

Первоначальный эффект воздействия шума на организм (в том числе и НЧШ) подробно изучен и описан. Практически все исследователи отмечают, что задолго до НСТ возникают неспецифические функциональные нарушения ЦНС в виде появления головной боли и головокружения, расстройств со стороны высших психических функций (в первую очередь, внимания) и психоэмоционального статуса (повышение эмоционального напряжения, уровня тревожности, развитие эмоциональной лабильности, вспыльчивости и раздражительности), проявлений астении и вегетативной дисфункции. Возникают лабильность артериального давления и приступы сердцебиения [8, 13].

При продолжении воздействия шума эти изменения функционирования организма сохраняются и постепенно прогрессируют. Несомненное значение имеют параметры шума, а именно его характер и интенсивность. Так, импульсный шум той же интенсивности, что и стабильный, вызывает больше отрицательных эмоций, чем последний [4, 23]. Второй важный негативный момент – кумулятивный эффект воздействия данного фактора на организм [12, 24].

В итоге в случае неблагоприятного исхода при длительном воздействии шума, помимо НСТ, возникает гипертоническая болезнь, реже – эмфизема легких [1, 8, 11]. В то же время органической патологии ЦНС, по мнению ряда авторов, практически не встречается [1, 13]. Вместе с тем подобное заключение весьма

спорно. Обследования специалистов, подвергающихся воздействию НЧШ, выявили у них взаимосвязь патологии ЦНС со стажем [8, 14]. Установленное несоответствие, по всей видимости, обусловлено отсутствием сопоставительного анализа между выявленными неврологическими симптомами и актуальными процессами, протекающими в ЦНС, что может быть связано с особенностями динамического наблюдения за обследуемыми, в частности с отсутствием исследований в отдаленной перспективе. Кроме того, до 1990-х годов этот вопрос был недостаточно изучен для условий военного труда, особенно при воздействии высокоинтенсивного импульсного НЧШ.

В рамках «шумовой (виброакустической)» болезни, вопреки несомненному прогрессивному росту количества и выраженности жалоб астено-невротического характера, нарушений со стороны вегетативной сферы, наличию широкого спектра неврологических симптомов, не проводилась нозологическая идентификация патологии ЦНС как последствия длительного воздействия интенсивного шума. В конце 1990-х годов в серии исследований было проведено более углубленное изучение патологии ЦНС при воздействии НЧШ. Была обоснована взаимосвязь НЧШ с вызываемым им рядом клинических состояний и нозологических форм, одной из проявлений которой является относительно раннее и быстрое развитие энцефалопатии [8, 14, 15]. Вместе с тем до настоящего времени до конца не удалось определить роль и влияние ЦНС на формирование и развитие «шумовой» патологии, как и механизмы, касающиеся формирования энцефалопатии в относительно молодом возрасте.

Дальнейшими исследованиями были доказаны локальный и центральный механизмы НЧШ, ведущие к формированию патологических изменений.

Локальный механизм определяется непосредственным (прямым) воздействием акустической энергии прежде всего на мембранные структуры. При проникновении и распространении интенсивного НЧШ внутрь организма (за счет поглощенной тканями механической энергии) в средах с различными вязкоупругими свойствами возникают области сжатия и разрежения (описываемый как компрессионно-декомпрессионный эффект НЧШ) [21, 23]. Последнее приводит к декомпартиментализации биологических структур с растяжением и (или) деформацией поверхности клеточных мембран (с изменением геометрического размера клеток) и внутриклеточных структур с вторичными нарушениями состояния ионных каналов и деполяризации. В протоплазме может развиваться денатурация белков с модификацией жидкокристаллических липид-белковых комплексов в биологических мембранах с последующим повышением микровязкости и усилением их проницаемости [19, 23, 26, 29].

Кроме того, прямое действие НЧШ может приводить к образованию свободных радикалов с активацией перекисного окисления липидов (ПОЛ) как в крови, так и в клетках ЦНС [16, 23]. Кумулятивный эффект избыточной продукции свободных радикалов

может обуславливать изменения проницаемости и повреждения клеток, особенно в условиях пролонгации действия НЧШ [5].

За рубежом в рамках изучения вышеупомянутой «виброакустической болезни» основной акцент делается на «прямые» компрессионно-декомпрессионные эффекты НЧШ [24]. Патогенетический механизм реализации подобных изменений на клеточном уровне определен как механотрансдукция. Механотрансдукция описывает клеточные процессы, которые транслируют механические стимулы в биохимические сигналы, а также модулируют синтез белка, секрецию, адгезию, миграцию, пролиферацию и апоптоз клеток, тем самым позволяя им адаптироваться к физическому окружению [29].

Основным соматическим эффектом НЧШ считают повышение пролиферации внеклеточного матрикса (коллагена и эластина) без признаков воспалительного процесса. Биологический смысл последнего заключается в усилении механической целостности различных тканей (перикарда, сосудов, легких, печени и др.) для предотвращения их разрушения в результате избыточного механоакустического воздействия [24, 27].

Центральный механизм НЧШ связан с развитием стресс-реакции, опосредованно влияет на гомеостатические функции организма и обусловлен рецепцией низкочастотных акустических колебаний компонентами нервной системы, в том числе рецепторами слухового и вестибулярного анализаторов и различными механосенсорными системами организма: инкапсулированными нервными окончаниями кожи, первичными и вторичными окончаниями мышечных веретен, механосенсорными окончаниями (за счет их колебательного смещения) легких, сердца и желудочно-кишечного тракта [19, 21, 24]. Поэтому воздействие НЧШ приводит к одновременному стимулированию обширного механосенсорного поля со значительным потоком афферентной импульсации по вестибуло-кохлеарным, спиноталамическим и висцеральным путям в ЦНС. В ответ в результате адаптационного регулирования функций организма запускаются общие неспецифические процессы в виде возбуждения корковых отделов ЦНС со сложной динамикой возбуждения и торможения подкорковых центров, прежде всего гипоталамуса. Вместе с тем фаза стимуляции высших подкорковых центров регуляции недолговременная и быстро меняется их запердельным торможением [9, 10].

Установлено, что адаптационные функции организма обеспечиваются центрэнцефалическими образованиями (ЦЭО), к которым относят лимбико-ретикулярный комплекс, гипоталамо-гипофизарную и инфундибуло-туберальную области. Максимальная чувствительность (и соответственно высокая уязвимость) к экзогенным и патологическим воздействиям объясняется анатомическими особенностями гематоэнцефалического барьера, не характерными для других отделов мозга (наличием перикапиллярных

пространств вокруг базальной мембраны и обильного фенестрирования эндотелия). Кроме того, именно ЦЭО, благодаря «механосенсорам» эндотелия, реагирующим на гемодинамические факторы, определяют системный сосудисто-капиллярный кровоток, тканевую перфузию и метаболизм тканей [9].

В ответ на воздействие НЧШ, помимо первичной активации ПОЛ, под влиянием мощной афферентной импульсации происходит стимуляция регуляторных центров ЦЭО с включением прессорных механизмов (через сосудодвигательный центр) и усилением биосинтеза ретикулярной формацией среднего мозга катехоламинов (в крови резко повышается уровень адреналина и норадреналина, а также предшественников последнего (ДОФА и дофамина)) [22].

Выброс в кровь катехоламинов стимулирует вторичную активацию ПОЛ в различных органах и тканях (прежде всего в ЦНС и клетках крови) и вторичные расстройства кровообращения вследствие воздействия свободных радикалов (гидроксильного и супероксидного анион-радикалов) на гладкомышечные клетки сосудистой стенки с формированием вазоспазма и гипоксии [5, 18].

Нередко на начальном этапе сосудосуживающий эффект может компенсироваться мощными депрессорными системами (передний отдел гипоталамуса, синокаротидная зона, барорецепторы сосудов, гуморальные депрессорные факторы, в том числе и супероксиддисмутаза) [9].

Длительное интенсивное воздействие шума приводит в качестве компенсаторной реакции к гиперфункции гипоталамо-надпочечниковой системы и усилению функции других желез внутренней секреции с ростом содержания в крови не только кортикостерона [1, 24], но и серотонина (из серотонинергической системы ядер шва) [22]. Повышение уровня кортикостерона способствует развитию гипергликемии, лейкоцитоза и перераспределению клеточного состава крови (нейтрофилез, лимфопения, эозинопения) [6]. В конечном итоге секреторные продукты стресс-реализующих систем в высоких концентрациях оказывают на периферические органы и клетки-мишени столь мощное действие, что вместо регуляторного влияния вызывают дисбаланс протекания нормальных физиологических процессов (кровообращения, тканевого дыхания) в различных системах организма.

Иницированный шумом одновременный выброс серотонина и кортикостероидов усиливает реакцию сосудов на катехоламины и вызывает нарушения регуляции их тонуса [1, 6, 24]. Вызванная этим вторичная активация симпатических влияний на сердце и сосуды при недостаточности депрессорных механизмов (в результате дисфункции регуляторных центров ЦЭО) может приводить к функциональным нарушениям системы кровообращения в виде транзиторных форм артериальной гипертензии.

Для начальных стадий воздействия НЧШ характерен гиперкинетический тип кровообращения (с повышением ударного объема и минутного объема

кровообращения, объемной и линейной скоростей кровотока и систолического индекса), что при недостаточном понижении общего периферического сопротивления (ОПС) свидетельствует о дискоординации работы сердца и тонуса сосудов [1, 2]. Именно дисфункция центральных регуляторных механизмов кровообращения приводит к ангиодистонии микроциркуляторного русла с запустеванием капилляров с явлениями венозного застоя, удлинением времени реактивной гиперемии, возникновением термоасимметрии [1].

Изменение тонуса сосудов и величины артериального давления (АД) может происходить неодинаково в различных участках сосудистого русла. По данным С.В. Алексеева [1], повышение давления в интракраниальных артериях наблюдается чаще, чем в плечевых, что указывает на возможность нейрогенных «автоматических» вазомоторных реакций относительно независимых от общей реакции АД. В дальнейшем (с увеличением профессионального стажа) выраженность нейроциркуляторных расстройств нарастает, и после 10 лет работы они учащаются до 45,8% от выборки. Становится характерным повышение АД и ОПС сосудов в сочетании с гипокинетическим типом кровообращения [1].

При длительном воздействии НЧШ наблюдаются эхокардиографические признаки утолщения стенок кровеносных сосудов (сонных и других артерий) и перикарда, что также может приводить к стойкой артериальной гипертензии (за счет повышения ОПС и развития диастолической дисфункции левого желудочка) [24, 26, 29].

Таким образом, нарушения системы кровообращения постепенно переходят из функциональных в органические и стойкие, вплоть до формирования гипертонической болезни, что негативно сказывается на кровоснабжении головного мозга, провоцируя усугубление уже имеющейся гипоксии, способствуя постепенному формированию энцефалопатии.

Под влиянием НЧШ развиваются нарушения со стороны свертывающей и противосвертывающей систем крови, которые связывают с прямым воздействием акустических колебаний на клеточные мембраны. В результате происходит рост интенсивности свободно-радикального окисления (СРО) и снижение активности антиоксидантной системы (АОС) в мембранах тромбоцитов и эритроцитов [16, 18] и высвобождение из мембранных фосфолипидов, тромбоцитов и эндотелия сосудистой стенки производных арахидоновой кислоты, что в итоге ведет к повышению агрегационной активности тромбоцитов и внутрисосудистому тромбообразованию [6].

НЧШ опосредованно (за счет выброса катехоламинов) способствует активации фактора Хагемана. Последний за счет своего действия на клеточные мембраны и стенки сосудов обеспечивает выделение в кровь тромбосана A_2 и простагландинов, приводящих к дополнительному выбросу в кровеносное русло биологически активных веществ: серотонина,

гистамина, адреналина, аденозиндифосфата, тем самым наращивая свертывающий потенциал [3, 6].

Кроме того, происходит повышение фибриногена, растворимых фибрин-мономерных комплексов и потребления плазменных факторов свертывания (протромбин, тромбин) [3]. Сохранение повышенной коагулирующей активности крови после окончания многократного воздействия НЧШ поддерживается депрессией противосвертывающих механизмов (на что указывает снижение антитромбина-III и повышение XIIa-зависимого фибринолиза), вероятно за счет снижения уровней ацетилхолина и гепарина, а также спазма сосудов вследствие выброса катехоламинов и серотонина [6].

Следствием описанных изменений являются повышение вязкости крови, стаз форменных элементов, агрегация и адгезия эритроцитов с их деформацией и тромбообразованием, а также увеличение проницаемости микрососудов, ведущее к диapedезу, геморрагии и плазморрагии [6, 22].

Последствия данных расстройств микроциркуляции не могут не отразиться на мозговом кровоснабжении, что способствует формированию преходящих ишемических ситуаций с развитием энцефалопатии в отдаленной перспективе.

Исследования на животных показали, что именно дыхательная система является основной мишенью НЧШ [11, 24–26]. Пролонгированное действие НЧШ приводит к протеолитическому разрушению эластического каркаса легких под влиянием протеаз нейтрофилов, альвеолярных макрофагов и тучных клеток, с вторичным (в результате деградации этих клеток) ростом уровня биогенных аминов (гистамина и серотонина), простагландинов F_2 , E_2 и циклических нуклеотидов [25]. Дисбаланс биогенных аминов, в свою очередь, приводит к нарушению тонуса гладких мышц бронхов, расстройствам кровоснабжения и секреции слизи, способствующим повышению проницаемости сосудов легких. Также нарушается выработка секреторными клетками липопротеидных веществ защитной пленки сурфактанта (на поверхности эпителия альвеол) [11].

В результате прямого воздействия НЧШ на легочную ткань и систему крови возникают диapedезные кровоизлияния (в том числе и субплевральные) и участки дизателектатических изменений, в виде чередования очагов повышенной воздушности (за счет разрушения межальвеолярных перегородок) и микроателектазов (из-за деструкции альвеол) [11, 25].

Немаловажный вклад в развитие сосудистого спазма в легких вносит высокий уровень катехоламинов, возникающий в ответ на стрессовую стимуляцию механосенсорных окончаний различных органов. Нарастание вазоконстрикции и ухудшение кровотока в легких нарушают продукцию эндотелиоцитами оксида азота. Последний препятствует вазоконстрикторному действию гипоксии и эндотелина, предотвращает агрегацию тромбоцитов и эритроцитов, а также расслабляет гладкую мускулатуру бронхов, что еще

больше усугубляет дисрегуляцию сосудистого тонуса [25, 26].

Исследование непрерывного (в течение 2160 ч) воздействия НЧШ на крыс, выявило утолщение сосудистой стенки вен и артерий, а также межальвеолярных перегородок, которые подверглись выраженным структурным изменениям, признаки воспалительного процесса при этом отсутствовали [25]. Данную перестройку связывают с механизмами механотрансдукции и аномальным ростом внеклеточных матриц (коллагена и эластина), усиливающим структурную целостность легочной ткани [24].

Таким образом, вышеперечисленные патогенетические механизмы ведут к структурным повреждениям паренхимы и изменениям воздушности легких, затруднению проходимости бронхов и расстройствам метаболической функции. В результате этого ухудшается оксигенация крови, и возникают условия для усугубления гипоксии мозга с вторичными центральными дисрегуляторными нарушениями функции дыхания. Тем самым, замыкается «порочный круг», способствующий развитию хронической ишемии мозга.

J. Fonseca et al. [27] провели экспериментальное исследование длительного (непрерывного в течение 13 недель) воздействия НЧШ на желудочно-кишечный тракт (ЖКТ) крыс и выявили значимое утолщение подслизистого слоя желудка (за счет разрастания фиброзной ткани) и стенок сосудов (преимущественно интимы-медиа) и патологическую извилистость артерий с тромботическими изменениями. При исследовании печени этих же крыс выявлены диффузные изменения печеночной паренхимы с активацией фибробластов, увеличением производства матрикса соединительной ткани и ростом содержания коллагена в стенках центральных вен [28].

Результаты исследований биохимических показателей плазмы крови людей, подвергающихся воздействию НЧШ при выполнении профессиональных обязанностей, подтверждают развитие повреждений внутренних органов. На это указывает увеличение активности мембраносвязанных ферментов (аспартатаминотрансферины, аланинаминотрансферины, щелочной фосфатазы, лактатдегидрогеназы, кретинофосфокиназы), что свидетельствует о дисрегуляции и нарушении метаболизма органов и тканей, обусловленных прямым действием фактора на клеточные мембраны и развитием в организме стресса [13, 22].

Нами [17] установлено, что у животных, подвергавшихся одночасовому воздействию НЧШ 5 раз в неделю в течение 6 недель, наиболее уязвимым органом является печень. При этом активность аминотрансфераз у животных экспериментальных групп была на 20–21% выше, чем у животных контрольной группы уже после первой недели воздействия НЧШ (данная тенденция сохранялась до конца эксперимента). При этом цитолитический синдром сочетался с морфологической картиной воспалительно-некротических изменений (вопреки данным полученным J. Fonseca et al.) и признаками начала фиброзно-склеротического ремоде-

лирования органа. После третьей недели отмечен рост уровня щелочной фосфатазы (до 23% в сравнении с контролем), что свидетельствует о повышении проницаемости эпителия желчевыводящих путей. Подобные изменения приводят к расстройствам процессов энтерогепатической циркуляции желчных кислот с формированием дисхолии и в конечном итоге ведут к нарушению микробиоценоза толстого кишечника.

Кроме того, длительное воздействие НЧШ приводит к раздражению обширного рецепторного поля с выраженным стимулированием афферентации по волокнам блуждающего нерва, что также может способствовать дисрегуляторным сдвигам в вегетативных отделах ЦНС и служить одним из факторов инициализации психосоматической патологии в ЖКТ (функционального расстройства желудка, вплоть до язвенной болезни).

Таким образом, в рамках «шумовой» («виброакустической») болезни формируются патологические сдвиги в различных системах организма (кровообращения, дыхания, пищеварения, свертывания и противосвертывания), что в конечном итоге негативно сказывается на состоянии мозгового кровоснабжения и метаболизма. В свою очередь, высокая уязвимость центрэнцефалических образований к гипоксии, особенно в условиях оксидантного стресса, ведет к изменению их функционального состояния со снижением порога возбудимости и усугублению расстройств системного сосудисто-капиллярного кровотока, а также тканевой перфузии и метаболизма тканей жизненно важных органов (головной мозг, сердце, легкие). Тем самым замыкается «порочный круг» и развиваются нарушения в ЦНС, в отдаленной перспективе приводящие к формированию энцефалопатии.

При длительном высокоинтенсивном воздействии НЧШ (с УЗД выше 120 дБ) массивная афферентная импульсация от механорецепторов (прежде всего легких и ЖКТ) и перенапряжение стресс-мобилизующих и стресс-лимитирующих систем нарушает баланс между возбуждающими и тормозными нейромедиаторами в структурах головного мозга в пользу первых. Развивается состояние эксайтотоксичности (возбуждающей, раздражительной токсичности). Последнее характеризуется оксидантным стрессом, нарушением внутриклеточного гомеостаза кальция, чрезмерной стимуляцией глутаматных рецепторов и высоким уровнем биогенных аминов (катехоламинов, серотонина, гистамина) и их метаболитов, что на фоне развивающейся в результате спазма сосудов гипоксии головного мозга нарушает метаболизм глюкозы и формирует постгипоксический метаболический ацидоз (чаще всего лактацидоз). Эти изменения приводят к усилению ишемии в данной области мозга, что в свою очередь может переключить процессы использования кислорода с оксидантного пути (окисление с помощью имеющихся в нервной клетке ферментов) на оксигеназный (СРО с образованием большого количества свободных радикалов) с еще большей активацией ПОЛ [9, 10].

По мере увеличения продолжительности действия НЧШ развивается истощение резервов АОС [18], проявляющееся:

- возрастанием содержания в плазме крови продуктов перекисного окисления липидов – диеновых конъюгатов и малонового диальдегида [23];
- снижением активности супероксиддисмутазы и каталазы [16];
- изменением уровня белков-модуляторов антиоксидантного статуса крови (церулоплазмин и трансферрин) [16].

В результате развивается дисбаланс между СРО и АОС, происходит усиление фосфолипазного гидролиза мембран нейронов и глии (со снижением содержания в них ненасыщенных жирных кислот), приводящее к нарушению структуры поверхностного белково-липидного слоя и усилению проницаемости. Эти изменения, в свою очередь, приводят к неблагоприятным биохимическим и физиологическим изменениям в виде полимеризации белковых молекул, инактивации или изменениям активности ряда ферментов (каталазы, пероксидазы, ацетилхолинэстеразы, аденозинтрифосфатазы, супероксиддисмутазы и др.), разобщению окислительного фосфорилирования в митохондриях. Далее происходит нарушение метаболических процессов в клетках, активация гликогенолиза и гликолиза, что инициирует состояние гипоксии, повреждение структур и мембран клеток и развитие клеточного некроза [10]. Чаще всего этот процесс локализован и ограничен зонами на стыках различных сосудистых бассейнов мозга. Последствия длительного воздействия НЧШ выявляются спустя годы при магнитно-резонансном скрининге в виде смешанной гидроцефалии, множественных очагов глиоза или перивентрикулярного лейкоареоза в рамках дисциркуляторной энцефалопатии.

При тромбозе сосудов мозга возможна массивная гибель нейронов, что обусловлено вышеописанным каскадом патогенетически связанных процессов. Параллельно повышается чувствительность NMDA-рецепторов и начинается усиленное проникновение кальция в клетку, что также приводит к активации внутриклеточных ферментных систем с разрушением клеток и массивным выбросом эндогенного глутамата, запускающего новую серию внутриклеточных нейродегенеративных реакций по типу «каскада», замыкая «порочный круг» [9].

Перечисленные патогенетические механизмы объясняют возможность частого развития транзиторных ишемий головного мозга, диагностированных при обследовании авиационных специалистов авиабазы Огма в Португалии [30]. Углубленное исследование персонала, подвергающегося интенсивным НЧШ, часто выявляет симптомы орального автоматизма (в частности ладонно-подбородочный рефлекс), признаки нарушения функции равновесия, патологические изменения на магнитно-резонансной томограммах головного мозга, изменения со стороны вызванных

когнитивных потенциалов Р300, развитие поздней эпилепсии [24, 30]. Эти данные в совокупности с различными неврологическими симптомами, например: вялая реакция зрачков на свет, недостаточность конвергенции, легкие нистагмические подергивания; снижение или (реже) повышение сухожильных рефлексов, мелкий тремор пальцев вытянутых рук, угнетение глоточного, небного, конъюнктивального и корнеального рефлексов, снижение брюшных рефлексов, неустойчивость в позе Ромберга, общий гипергидроз и похолодание кистей и стоп, повышение механической возбудимости мышц, положительный симптом Хвостека подтверждают возможность развития вышеописанных схем патогенеза при длительном воздействии интенсивного НЧШ. В частности, нами [14, 15] доказано, что в отдаленном периоде действия высокоинтенсивного НЧШ имеет место развитие энцефалопатии.

В целом, гиперфункция симпатно-адреномедулярной системы, возникающая при воздействии НЧШ, приводит к дисбалансу взаимоотношений между стресс-реализующими и стресс-лимитирующими системами с нарушением равновесия активных ферментных систем за счет интенсивного их расходования. При этом процессы обеспечения гомеостаза в этих условиях не в состоянии их полностью восстановить. Следствием подобных негативных влияний является возникновение патологических изменений, способствующих развитию мембранной патологии, что приводит к неблагоприятным биохимическим и физиологическим изменениям, проявляющимся полимеризацией белковых молекул, инактивацией ферментов, разобщением окислительного фосфорилирования в митохондриях, вторичной деструкцией клеток и тканей, а также к развитию патологических изменений в различных органах и системах. К числу последних прежде всего следует отнести орган слуха, ЦНС, системы кровообращения и дыхания.

Вместе с тем, основные патогенетические механизмы воздействия НЧШ непосредственно сопряжены с первичной (в результате прямого действия) и стрессорной активацией ПОЛ, и истощением активности АОС в ЦНС [18]. Результатом подобных нарушений является развитие тканевой ишемии головного мозга и дальнейшая активизация ПОЛ. Как следствие, развивается некомпенсированное повышение его активных продуктов (свободные радикалы, пероксиды, альдегиды, эпоксиды и т. п.), выступающих в роли токсических агентов, способных повреждать мембраны нервных клеток. Происходит повышение их проницаемости, нарушение работы ионных насосов, ферментов и рецепторов, механической и электрической прочности мембраны, что приводит к вторичной деструкции клеточных (субклеточных) мембран и развитию необратимых повреждений.

Изменения микроциркуляторного русла в различных органах являются объединяющим звеном патогенеза развития соматической патологии при

длительном действии НЧШ. Ситуация усугубляется возникновением энергетического дефицита тканей головного мозга и сердечной мышцы вследствие снижения активности митохондриального фермента моноаминоксидазы в результате ухудшения инактивации избыточного уровня катехоламинов [1].

Можно признать, что уже через 5–7 лет работы персонала в условиях воздействия интенсивного НЧШ нередко возникает НСТ и полинозологические проявления со стороны ЦНС, систем кровообращения и дыхания, органов слуха и зрения [8], что может сопровождаться вовлечением в процесс и органов желудочно-кишечного тракта [17, 27].

Таким образом, НЧШ является интенсивным неблагоприятным фактором, воздействующим на организм посредством механоакустических эффектов и путем классической нервно-гуморальной реакции на стресс. В совокупности происходит формирование энцефалопатии и другой церебровисцеральной патологии.

Литература

- Алексеев, С.В. Производственный шум / С.В. Алексеев, М.Л. Хаймович, Е.Н. Кадыскина. – Л.: Медицина, 1991. – 134 с.
- Андреева-Галанина, Е.Ц. Шум и шумовая болезнь / Е.Ц. Андреева-Галанина [и др.]. – Л.: Медицина, 1972. – 304 с.
- Ахметзянов, И.М. Фармакологическая коррекция отклонений гемостаза при воздействии шума / И.М. Ахметзянов [и др.] // Казанский мед. журн. – 2005. – Т. 86, № 1. – С. 62.
- Ахметзянов, И.М. Импульсный шум при стрельбе из стрелкового оружия и средств ближнего боя как фактор военного труда / И.М. Ахметзянов [и др.] // Воен.-мед. журн. – 2012. – Т. 333, № 6. – С. 52–58.
- Воробьева, О.В. Оксидантный стресс, ассоциированный с цереброваскулярной дисфункцией: возможности терапии / О.В. Воробьева // Фарматека. – 2010. – № 5. – С. 98–102.
- Воробьева, Р.Л. Влияние шума средней интенсивности на процессы свободнорадикального окисления в головном мозге / Р.Л. Воробьева, Г.Г. Родионов // Свободнорадикальные процессы и антиоксиданты в развитии и функциях нервной системы: от плода к старению: мат. междунар. науч. конф., СПб. 18–20 апреля 2001 г. – СПб., 2001. – 68 с.
- Гусаров, Д.В. Влияние низкочастотного шума на возникновение преждевременного старения организма и формирование патологии центральной нервной системы / Д.В. Гусаров [и др.] // Проф. и клин. мед.: мат. Рос. науч.-практ. конф. «Терапевтические проблемы пожилого человека», СПб., 27–29 октября 2010 г. – СПб., 2010. – С. 73–79.
- Гусаров, Д.В. Комплексная оценка формирования «шумовой» патологии и принципы ее диагностики и экспертизы / Д.В. Гусаров [и др.] // Вестн. Росс. воен.-мед. акад. – 2011. – № 2 (34). – С. 222–229.
- Дизрегуляторная патология нервной системы / под ред. Е.И. Гусева, Г.Н. Крыжановского. – М.: Мед. информ. агентство, 2009. – 510 с.
- Жигулина, В.В. Биохимический ответ на стресс (обзор литературы) / В.В. Жигулина // Тверской мед. журн. – 2015. – № 1. – С. 91–100.
- Зинкин, В.Н. Неблагоприятное действие низкочастотных акустических колебаний на органы дыхания / В.Н. Зинкин, В.И. Свилов, И.М. Ахметзянов // Проф. и клин. мед. – 2011. – № 3. – С. 280–284.
- Зинкин, В.Н. Кумулятивные медико-экологические эффекты сочетанного действия шума и инфразвука / В.Н. Зинкин [и др.] // Экология и промышленность России. – 2012. – № 3. – С. 46–49.
- Измеров, Н.Ф. Профессиональная патология: национальное руководство / Н.Ф. Измеров // М.: ГЭОТАР-Медиа. – 2011. – 784 с.
- Коваленко, И.Ю. Патология нервной системы у лиц, подвергающихся воздействию импульсного низкочастотного шума в процессе военно-профессиональной деятельности / И.Ю. Коваленко [и др.] // Вестн. Росс. воен.-мед. акад. – 2010. – № 3 (31). – С. 155–158.
- Коваленко, И.Ю. Состояние внутримозговой гемодинамики у лиц, подвергающихся периодическому воздействию высокоинтенсивного импульсного низкочастотного шума в процессе военно-профессиональной деятельности / И.Ю. Коваленко [и др.] // Вестн. Росс. воен.-мед. акад. – 2011. – № 2 (34). – С. 56–62.
- Родионов, Г.Г. Состояние свободнорадикального окисления и антиоксидантной системы при действии шума различной интенсивности / Г.Г. Родионов [и др.] // Актуальные проблемы и перспективы развития военной медицины. – СПб.: [Б. и.]. – 2006. – С. 234–248.
- Сайфуллин, Р.Ф. Изменение состава микробиоценоза кишечника экспериментальных животных в условиях низкочастотного шумового воздействия / Р.Ф. Сайфуллин [и др.] // Известия Росс. воен.-мед. академии – 2016. – Т. 35, № 3. – С. 39–44.
- Сайфутдинова, И.Х. Изменение показателей системы антиоксидантной защиты человека при акустическом воздействии / И.Х. Сайфутдинова, К.А. Валеева // Актуальные проблемы безопасности жизнедеятельности и экологии: сб. науч. трудов I Междунар. науч.-практ. конф., Тверь, 25–27 марта 2015 г. – Тверь., 2015. – С. 453–456.
- Самойлов, В.О. Низкочастотная биоакустика / В.О. Самойлов, Г.Н. Пономаренко, Л.Д. Енин. – СПб.: Реверс, 1994. – 215 с.
- Свидовый, В.И. Оценка риска развития производственно обусловленных и профессиональных заболеваний у авиационных специалистов / В.И. Свилов [и др.] // Проф. и клин. мед. – 2008. – № 1. – С. 49–51.
- Сергеев, С.Н. Экспериментальное исследование акустических характеристик моделей биологических материалов / С.Н. Сергеев, Д.И. Яник // Актуальные проблемы и перспективы развития военной медицины. – СПб.: [Б. и.]. – 2000. – С. 232–241.
- Торкунова, О.В. Фармакологическая коррекция неблагоприятного действия низкочастотных акустических колебаний / О.В. Торкунова, П.Д. Шабанов // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2014. – Т. 12, № 3 – С. 20–25.
- Уточнение феноменологии, изучение основных механизмов отдаленных последствий воздействия акустических колебаний и разработка мероприятий, направленных на сохранение здоровья и работоспособности военнослужащих: отчет о НИР (заключительный), инв. Р1455, шифр «Мираж-2». – СПб., 2008. – 365 л.
- Alves-Pereira, M. Vibroacoustic disease: biological effects of infrasound and low-frequency noise explained by mechanotransduction cellular signaling / M. Alves-Pereira, N.A.A. Castelo Branco // Progress in Biophysics and Molecular Biology. – 2007. – Vol. 93, № 1. – P. 256–279.
- Castelo Branco, N.A.A. Respiratory pathology in vibroacoustic disease: 25 years of research. / N.A.A. Castelo Branco, J.R. Ferreira, M. Alves-Pereira // Rev. Port. Pneumol. – 2007. – Vol. 13, № 1. – P. 129–135.
- Castelo Branco, N.A.A. Clinical protocol for evaluating pathology induced by low frequency noise exposure // 10th European Congress and Exposition on Noise Control Engineering, Euronoise 2015, Maastricht, 31 May – 3 June 2015. – Maastricht, 2015. – P. 2653–2658.
- Fonseca, J. Noise-induced gastric lesions: a light and electron microscopy study of the rat gastric wall exposed to low frequency noise / J. Fonseca [et al.] // Arquivos de Gastroenterologia. – 2012. – Vol. 49, № 1. – P. 82–88.

28. Oliveira, M.J. Exposure to industrial wideband noise increases connective tissue in the rat liver / M.J. Oliveira [et al.] // Noise and health. – 2012. – Vol. 14, Issue 60. – P. 227–229.
29. Ramage, L. Signaling cascades in mechanotransduction: cell-matrix interactions and mechanical loading / L. Ramage, G. Nuki, D.M. Salter // Scand. J. Med. Sci. Sport. – 2009. – Vol. 19, № 4. – P. 457–469.
30. Santos, J.M. Vascular lesions and vibroacoustic disease / J.M. Santos [et al.] // Eur. J. Anat. – 2002. – Vol. 6, № 1. – P. 17–22.

I.Yu. Kovalenko, A.V. Stepanov, A.B. Seleznev, R.F. Sayfullin, D.B. Ponomarev

Pathogenetic rationale for the formation of somatic pathology with prolonged exposure to low-frequency noise

Abstract. Pathological changes in the central nervous, respiratory, digestive systems and blood coagulation of experimental animals and humans as effects of low-frequency noise are analyzed. The mechanisms of direct (as a result of mechanotransduction) and central (due to the stimulation of an extensive receptor field) action of low-frequency noise on the organism are described in more detail. The effect of excessive activation of lipid peroxidation mechanisms as a result of oxidative stress on the initiation of pathological changes in various organs and systems with noise exposure was noted. It is shown that the main target of the action, ultimately, are the membranes of nerve cells. It was found out that one of the effects of low-frequency noise is an increase in the proliferation of extracellular matrix (collagen and elastin) without signs of an inflammatory process leading to an increase in the structural integrity of various organs (pericardium, vessels, lungs, liver). The existence of two clinical notions of the effects of noise exposure «noise disease» (domestic term) or «vibroacoustic disease» (a foreign analogue, more characteristic for low-frequency noise) is shown. The priority role of the central nervous system in the emergence and progression of somatic pathology in «noise» («vibroacoustic») disease is substantiated. The possibility of formation (in addition to neurosensory hearing loss) of nosological forms of encephalopathy, essential hypertension and emphysema in persons professionally and continuously exposed to intense low-frequency noise is shown. The interrelation and interdependence of disturbances in the central nervous, blood circulation and respiratory systems in response to the dysregulating effect of intense acoustic oscillations was revealed. It has been clarified that the unifying pathogenetic link of damages of various organs and systems in response to the action of low-frequency noise is the changes at the microcirculatory level.

Key words: factors of military labor, low-frequency noise, «noise disease», «vibroacoustical disease», central nervous system, respiratory and digestive systems, encephalopathy, neurocirculatory asthenia, hypertension, emphysema.

Контактный телефон: 8-911-214-43-33; e-mail: kovalenko-ig@yandex.ru