

LĒTINIS SISTEMINIS UŽDEGIMAS IR KOGNITYVINIŲ FUNKCIJŲ SILPNĖJIMAS – PAVOJUS DARBOVIETEI IR DARBUOTOJŲ SVEIKATAI

Kamilė Počepavičiūtė¹, Iveta Mykolaitytė²

¹Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, Medicinos akademija, Medicinos fakultetas,

²Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, Medicinos akademija,
Visuomenės sveikatos fakultetas, Aplinkos ir darbo medicinos katedra

Raktažodžiai: kognityvinės funkcijos, lėtinis sisteminis uždegimas, citokinai, darbo aplinka.

Santrauka

Kognityvinės funkcijos yra svarbios ne tik kasdieniame, bet ir darbiname gyvenime. Jų silpnėjimas siejamas su lėtiniu uždegiminiu atsaku, sukeliama įvairių lėtinių ligų, kurių rizikos veiksnių randama ir darbo aplinkoje. Tyrimo tikslas – remiantis naujausiomis mokslinėmis publikacijomis apžvelgti su lėtiniu uždegimu susijusius rizikos veiksnius, esančius profesinėje aplinkoje, bei jų įtaką darbuotojų kognityvinėms funkcijoms ir darbinei veiklai. Išanalizuota 15 ne senesnių nei dešimties metų senumo publikacijų aptariama tema. Straipsniai atrinkti iš PubMed, UpToDate ir ScienceDirect medicininių duomenų bazių.

Remiantis rezultatais, pažinimo funkcijų silpnėjimas gali būti susijęs su darbo aplinkoje esančiais rizikos veiksniais: biologinėmis bei mineralinėmis dulkėmis, sunkiaisiais metalais, pesticidais ir kitais, galinčiais sukelti lėtinį sisteminių uždegimą, progresuojantį iki neurodegeneracijos. Šių veiksnių įvertinimas labai svarbus profesiniam visavertiškumui – dėl kognityvinių funkcijų svarbos darbe šių funkcijų silpnėjimas yra žalingas ne tik darbuotojui, bet ir darbovietai. Šių funkcijų įvertinimo procesas yra sudėtingas, neretai diagnostika vėlyva, todėl labai svarbi ne tik prevencija, bet ir ikiklinikinių pokyčių vertinimas.

Įvadas

Kognityvinės funkcijos yra neatsiejama kasdienio ir darbinio gyvenimo dalis. Joms sutrikus, pakinta informacijos gavimo – perdavimo – integravimo grandinė, o išsaugoti ir atkurti informaciją darosi vis sudėtingiau. Susilpnėjus pažinimo funkcijoms, sutrinka orientacija laike, vietoje ir

savyje [1]. Laipsniškai silpnėjant kognityvinėms funkcijoms, labai pasunkėja darbinė veikla – ilgainiui žmogus ne tik nesugeba įsiminti naujos informacijos, bet nebepanaudoja ir turimų žinių [1,2]. Visos aukščiau minėtos funkcijos yra itin svarbios kasdienėje ir darbinėje veikloje, o joms susilpnėjus, nukenčia gyvenimo kokybė bei darbo rezultatai.

Vienas svarbiausių rizikos veiksnių lengviems kognityviniams sutrikimams bei demencijoms išsivystyti yra vyresnis amžius [3]. Europos Komisija 2021 metų Žaliojoje knygoje dėl senėjimo pažymi, jog nuo 2020 m. iki 2040 m., siekiant išlaikyti pastovų senėjimo indeksą, Lietuvoje darbinis amžius turėtų būti didinamas iki 72 metų [4]. Ruošiantis įgyvendinti šias rekomendacijas, būtina suprasti sveikos darbo aplinkos svarbą, siekiant kuo ilgiau išlaikyti bendrą sveikatos lygį. Tokiu būdu būtų gaunama ir ekonominės naudos – demencijų našta, tenkanti Europos Sąjungai, 2007 m. buvo įvertinta net 189 milijonų eurų suma [5].

Pastaraisiais metais kognityvinių funkcijų silpnėjimas senstant vis dažniau siejamas su lėtinio uždegimo sukeliama pokyčiais smegenyse, pvz., vienos iš dažniausių demencijų - Alzheimerio liga ir kraujagyslinė demencija - taip pat susijusios su lėtiniu uždegimu [3]. Siekiant ilgesnio kokybiško darbinio amžiaus, svarbu apsvaistyti ir darbinėje aplinkoje esančius rizikos veiksnius, susijusius su uždegimo grandžių aktyvavimu bei lėtinėmis ligomis.

Tyrimo tikslas – remiantis naujausiomis mokslinėmis publikacijomis, apžvelgti lėtinio sisteminio uždegimo, sukeltos darbo aplinkos rizikos veiksnių, įtaką kognityvinių funkcijų silpnėjimui ir reikšmę profesinei veiklai.

Tyrimo medžiaga ir metodai

Atlikta 15 publikacijų mokslinė apžvalga. Straipsniai atrinkti naudojantis PubMed, UpToDate ir ScienceDirect duomenų bazėmis. Į apžvalgą įtrauktos ne senesnės nei dešimties metų publikacijos anglų kalba.

Tyrimo rezultatai

Lėtinio uždegimo patogenezė. Nors uždegimas yra natūrali apsauginė organizmo reakcija, šiam procesui užtrukus, cirkuliuojantys citokinai gali tapti žalingi ir pažeisti visus audinius bei organus, įskaitant smegenis [3]. Siekiant išsiaiškinti lėtinio uždegimo ir kognityvinių funkcijų silpnėjimo ryšį, svarbu suprasti pagrindines lėtinio uždegimo priežastis.

Organizme, siekiant išlaikyti imuninę pusiausvyrą, cirkuliuoja dviejų tipų citokinai: uždegimą sukeliantieji (pvz., IL-1, IL-6, TNF-alfa) ir jį slopinantieji (pvz., IL-4, IL-10) [6]. Nors *in vitro* citokinai gali veikti vieni, *in vivo* jie veikia sinergistiškai ir antagonistiška, sudarydami nenutrūkstamą imunotinklą, palaikantį organizmo imuninę homeostazę [7].

Didėjantis santykinis uždegimą sukeliančių citokininų kiekis organizme senstant gali būti susijęs ir su modifikuojamais, ir su nemodifikuojamais rizikos veiksniais. Remiantis tyrimais, senstant, tačiau nesant kitos gretutinės patologijos, galinčios turėti įtakos imuniniam disbalansui, didėja serumo IL-6 koncentracija kraujyje [6]. Pagrindinį vaidmenį aktyvinant uždegimą sukeliančių citokininų sintezę šiuo atveju atlieka NF-κB, baltymų kompleksas, kontroliuojančio citokininų sintezę, kelias [8,9]. Uždegimą sukeliančių citokininų kiekis, padidėjęs ne tik dėl lėtinių, bet ir ūminių būklių, senstant nebegrįžta į prieš ligą buvusį lygį – prasideda lėtinis uždegimas. Pagrindinė problema, jog šie uždegimo mediatoriai, nepaisant cirkuliacijos periferijoje, lengvai pereina kraujo – smegenų barjerą bei moduliuoja ir centrinius uždegiminius procesus smegenyse, aktyvinančius neurodegeneraciją [6].

Lėtinis uždegimas siejamas ir su kitais, modifikuojamais, veiksniais. Sisteminio lėtinio uždegimo priežastis gali būti lėtinės ligos, pvz., lėtinė obstrukcinė plaučių liga (LOPL), cukrinis diabetas (CD) ir kitos [3].

Lėtinės uždegiminės ligos darbo aplinkoje. Lėtinės ligos, kurios, kaip jau minėta, siejamos su lėtiniu uždegimu, galinčių turėti įtakos kognityvinių funkcijų silpnėjimui, gali būti sukeltos darbe esančių rizikos veiksnių. Aptarsime kelis iš jų.

Išanalizavus sergančiųjų LOPL populiaciją, tyrimų duomenys parodė, jog net 15 proc. ligos atvejų buvo susiję su darbo aplinkoje esančiais rizikos veiksniais. Padidėjusi rizika sirgti šia liga nustatyta dirbant aplinkoje, kurioje randama biologinių bei mineralinių dulkių, dujų ir garų [10].

N. Gianniou su bendraautorais atliktas tyrimas atskleidė, kad ugniesių didesnė viršutinių ir apatinių kvėpavimo takų uždegimo rizika, ypač astmos, LOPL, sinusitų. Tai siejama su medžio bei kitos biomasės degimo produktų toksiškumu. Nepaisant vietinių kvėpavimo takų reakcijų, pastebėtas ir sisteminio uždegiminio atsako suaktyvėjimas, susijęs su padidėjusia IL-1b, IL-6 koncentracija kraujyje, daug aktyvesnė polimorfonuklearų ir monocitų gamyba kaulų čiulpuose [11].

Lėtinė intoksikacija pesticidais susijusi su oksidaciniais

stresu bei lėtinėmis ligomis, skatinančiomis sisteminių uždegimą [7,12]. Ypač didelės rizikos grupei priskiriami žemės ūkio darbininkai bei jų šeimos. Priklausomai nuo patekimo į organizmą būdo, apsinuodijimas pesticidais gali pasireikšti ūminėmis ar lėtinėmis ligomis. Lėtinė šių cheminių medžiagų ekspozicija siejama su padidėjusia vėžio, ypač prostatos, plaučių, kepenų, krūties bei storosios žarnos, rizika [7].

Nustatytas ryšys tarp chloro ir fosforo organinių pesticidų bei CD išsivystymo. Ištyrus išsivysčiusiose šalyse naudojamo ometoato poveikį laboratorinėms pelėms, pastebėtas malondialdehido, TNF-alfa ir IL-6 koncentracijos padidėjimas jų raumenyse, skatinantis rezistentiškumo insulinui išsivystymą [7]. Remiantis tyrimais, ūkininkams, darbe susiduriantiems su fosforo organinėmis medžiagomis, nustatyta ne tik didesnė neuropsichologinių ligų (tiesioginis neurotoksinis poveikis), bet ir CD rizika, dėl kurios galimas sisteminis uždegimas, darantis ir toksinį poveikį smegenims (netiesioginis poveikis) [12,13].

Svarbūs ir kiti darbo aplinkoje aptinkami toksinai. Vienas tokių pavyzdžių – švinas, žalingas daugeliui organų sistemų: kraujodaros, inkstų, kardiovaskulinei ir tiesiogiai – nervų [14]. Švino randama keramikos, ginklų pramonėje, valčių statybos, langų gamybos, leidybos įmonėse [15]. Molekuliniai toksiškumo mechanizmai vis dar nėra galutinai ištirti, tačiau švinui jungiantis prie baltymų, natūraliai jungiančių kalcio, cinko jonus, išreguliuojamos cheminės grandinės ląstelėje, moduluojamas intraceliulinis signalų plitimo kelias [14]. Tyrimai rodo, jog švinas susijęs su oksidacinio streso išsivystymu, esant padidėjusiai reaktyvių deguonies formų (ROS) gamybai, arba sumažėjus jų šalinimui. ROS atsakingi aktyvuojant mitogenais aktyvinamas baltymų kinazės (MAPK) ir branduolio faktorių kappa B, kurie svarbūs uždegimą skatinančių molekulių sintezėje. Tyrimuose su laboratorinėmis pelėmis pastebėta, jog švinas didina TNF-alfa, IL-1beta, IL-6 koncentracijas, ypač didėjant IL-1 ekspresijai pelių smegenų žievėje ir hipokampe [14,15]. Nustatyta teigiama koreliacija tarp švino ekspozicijos aplinkoje ir kitų lėtinių (kardiovaskulinių) ligų, ypač arterinės hipertenzijos, išsivystymo [14].

Kognityvinių funkcijų svarba darbinėje veikloje. Šiuolaikinė darbovietė yra labai priklausoma nuo darbuotojų kognityvinių gebėjimų. Literatūroje aprašomi du modeliai, kuriais analizuojami kognityviniai gebėjimai, svarbūs dirbant. Vienas modelis koncentruojamas į darbo pozicijos poreikius (profesijos klasifikuojamos pagal sukuriama produktą ir atliekamus procesus), kitas siūlo darbininkus vertinti kognityvinių funkcijų testais, testų rezultatus lyginant su darbo rezultatais [2].

L. Pool su kolegomis detalai aptarė kognityvines funkcijas, reikalingas darbinėje aplinkoje. Apžvelgdami O*NET (angl. the Department of Labor's Occupational Information

Network) duomenų rinkimo projekto rezultatus, jie išskyrė dešimtį darbo veiklų, reikalaujančių kognityvinių funkcijų panaudojimo: daiktų, paslaugų ar žmonių savybių įvertinimas; informacijos palyginimas su normomis; informacijos apdorojimas; duomenų ar informacijos nagrinėjimas; problemų sprendimas ar sprendimų priėmimas; kūrybinis mąstymas; darbe aktualių žinių panaudojimas ir atnaujinimas; darbo tikslų išsikėlimas bei strategijų kūrimas; darbų ir veiklos tvarkaraščio sudarymas; organizavimas, planavimas ir pirmenybės teikimas [16]. Šie mokslininkai profesinių kognityvinių reikalavimų balu (angl. Occupational cognitive requirements score) pagal anksčiau minėtų pažinimo funkcijų panaudojimo svarbą bei dažnį tam tikrose veiklose įvardijo jų panaudojimo poreikį skirtingose profesinėse veiklose. Daugiausia kognityvinių funkcijų reikalauja specialistų bei vadovaujamas darbas, mažiausiai – fizinis darbas [10,16].

Reikia paminėti, jog kognityvinės funkcijos nelaikomos tik priemone, jos darbo metu užsiimant tam tikra veikla neabejotinai yra ugdomos, todėl skirtingoms darbuotojų populiacijoms tie patys darbo aplinkos rizikos veiksniai gali būti susiję su skirtinga baigtimi [17].

Lėtinio uždegimo įtaka kognityvinėms funkcijoms.

Uždegiminiai citokinai nevienodai veikia visas smegenis ir yra labiau susiję su tam tikrų smegenų funkcijų susilpnėjimu bei praradimu. Molekuliniu lygmeniu ištyrus smegenis, paaiškėjo, jog nepaisant didelės uždegiminių citokinų raiškos astroglijoje ir mikroglijoje, visuose smegenų neuronuose bei endotelio ląstelėse, santykinai daugiausia jų nustatyta smegenų žievėje ir hipokampe. Pastarojoje struktūroje citokinų raiška ir morfologiniai pokyčiai stebėti ryškiausiai [6,18]. Lyginant su kitomis sritimis, limbinėje sistemoje bei kitose su kognityvinėmis funkcijomis susijusiose anatomicinėse struktūrose (pvz., pamato branduoliuose) stebėti daug aktyvesni uždegiminiai procesai. Tai rodo, jog lėtiniam uždegimui jautriausias būtent kognityvinės funkcijos [6].

Kliniškai įvertinti kognityvines funkcijas ir patologinius jų pokyčius sudėtinga. Net ir esant morfologinių pokyčių smegenyse, kliniškai kognityvinių funkcijų susilpnėjimas gali nepasireikšti [17]. Dėl šios priežasties stengiamasi vertinti dar ikiklinikinius kognityvinių funkcijų silpnėjimo pokyčius. Įvertinus uždegiminių citokinų (IL-6, TNF-alfa) koncentracijas kraujyje ir palyginus su modifikuoto Mini Mental testo rezultatais pastebėta, jog IL-6 koncentracijos padidėjimas susijęs su pažinimo funkcijų silpnėjimu ateityje, dvejų metų laikotarpyje [3].

Išvados

1. Lėtinės uždegiminės ligos susijusios su lėtinio sisteminio uždegimu, galinčiu sukelti neurodegeneraciją, o kartu ir kognityvinių funkcijų silpnėjimą.

2. Lėtinis uždegiminis atsakas gali būti susijęs su darbo aplinkoje esančiais rizikos veiksniais, pvz., biologinėmis ar mineralinėmis dulkėmis, cheminėmis medžiagomis (pesticidais, sunkiaisiais metalais ir kitomis).

3. Kognityvinės funkcijos svarbios ne tik kasdienėje, bet ir darbinėje veikloje, jų silpnėjimas – praradimas ne tik darbuotojui, bet ir darbovietai.

4. Kognityvinių funkcijų silpnėjimo diagnostika sudėtinga ir neretai uždelsiama, todėl labai svarbi dar ikiklinikinių pokyčių stebėseną.

Literatūra

1. Arnoriaga-Rodriguez M, Fernandez-Real JM. Microbiota impacts on chronic inflammation and metabolic syndrome - related cognitive dysfunction. *Rev Endocr Metab Disord* 2019;20:473–80. <https://doi.org/0.1007/s11154-019-09537-5>
2. Hunt E, Madhyastha TM. Cognitive demands of the workplace. *J Neurosci Psychol Econ* 2012;5(1):18–37. <https://doi.org/10.1037/a0026177>
3. Sartori AC, Vance DE, Slater LZ, Crowe M. The impact of inflammation on cognitive function in older adults: Implications for healthcare practice and research. *J Neurosci Nurs* 2012;44(4):206–17. <https://doi.org/10.1097/JNN.0b013e3182527690>
4. European Commission. Green Paper on Ageing. Fostering solidarity and responsibility between generations. Brussels 2021. https://ec.europa.eu/info/sites/default/files/1_en_act_part1_v8_0.pdf
5. Then FS, Luck T, Luppa M, Thinschmidt M, Deckert S, Nieuwenhuisen K, et al. Systematic review of the effect of the psychosocial working environment on cognition and dementia. *Occup Environ Med* 2014;71(5):358–65. <http://doi.org/10.1136/oemed-2013-101760>
6. Marsland AL, Gianaros PJ, Kuan DCH, Sheu LK, Krajina K, Manuck SB. Brain morphology links systemic inflammation to cognitive function in midlife adults. *Brain Behav Immun* 2015;48(412):195–204. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2015.03.015>
7. Gangemi S, Gofita E, Costa C, Teodoro M, Briguglio G, Nikitovic D, et al. Occupational and environmental exposure to pesticides and cytokine pathways in chronic diseases (Review). *Int J Mol Med* 2016;38(4):1012–20. <https://doi.org/10.3892/ijmm.2016.2728>
8. Chung HY, Kim DH, Lee EK, Chung KW, Chung S, Lee B, et al. Redefining chronic inflammation in aging and age-related diseases: proposal of the senoinflammation concept. *Aging Dis* 2019;10(2):367–82. <https://doi.org/10.14336/AD.2018.0324>
9. Liu T, Zhang L, Joo D, Sun SC. NF-κB signaling in inflammation. *Signal Transduct Target Ther* 2017;2.

- <https://doi.org/10.1038/sigtrans.2017.23>
10. Omland Ø, Würtz ET, Aasen TB, Blanc P, Brisman J, Miller MR, et al. Occupational chronic obstructive pulmonary disease: a systematic literature review. *Scand J Work Environ Heal* 2014;40(1):19–35.
<https://doi.org/10.5271/sjweh.3400>
 11. Gianniou N, Katsaounou P, Dima E, Giannakopoulou CE, Kardara M, Saltagianni V, et al. Prolonged occupational exposure leads to allergic airway sensitization and chronic airway and systemic inflammation in professional firefighters. *Respir Med* 2016;118:7–14.
<https://doi.org/10.1016/j.rmed.2016.07.006>
 12. Astiz M, De Alaniz MJT, Marra CA. The oxidative damage and inflammation caused by pesticides are reverted by lipoic acid in rat brain. *Neurochem Int* 2012;61(7):1231–41.
<https://doi.org/10.1016/j.neuint.2012.09.003>
 13. Paul KC, Jerrett M, Ritz B. Type 2 diabetes mellitus and Alzheimer’s disease: overlapping biologic mechanisms and environmental risk factors. *Curr Environ Health Rep* 2018;5(1):44–58.
<https://doi.org/10.1007/s40572-018-0176-1>
 14. Machoń-Grecka A, Dobrakowski M, Boroń M, Lisowska G, Kasperczyk A, Kasperczyk S. The influence of occupational chronic lead exposure on the levels of selected pro-inflammatory cytokines and angiogenic factors. *Hum Exp Toxicol* 2017;36(5):467–73.
<https://doi.org/10.1177/0960327117703688>
 15. Fenga C, Gangemi S, Di Salvatore V, Falzone L, Libra M. Immunological effects of occupational exposure to lead (Review). *Mol Med Rep* 2017;15(5):3355–60.
<https://doi.org/10.3892/mmr.2017.6381>
 16. Pool LR, Weuve J, Wilson RS, Bültmann U, Evans DA, Mendes De Leon CF. Occupational cognitive requirements and late-life cognitive aging. *Neurology* 2016;86(15):1386–92.
<https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000002569>
 17. Opdebeeck C, Martyr A, Clare L. Cognitive reserve and cognitive function in healthy older people: a meta-analysis. *Aging, Neuropsychol Cogn* 2016;23(1):40–60.
<https://doi.org/10.1080/13825585.2015.1041450>
 18. Lin T, Liu GA, Perez E, Rainer RD, Febo M, Cruz-Almeida Y, et al. Systemic inflammation mediates age-related cognitive deficits. *Front Aging Neurosci* 2018;10(AUG):1–9.
<https://doi.org/10.3389/fnagi.2018.00236>

**CHRONIC SYSTEMIC INFLAMMATION AND
COGNITIVE IMPAIRMENT – A HAZARD IN THE
WORKPLACE AND THREAT TO THE HEALTH OF
EMPLOYEES**

K. Počepavičiūtė, I. Mykolaitytė

Keywords: cognitive functions, chronic systemic inflammation, cytokines, workplace.

Summary

Cognitive functions are important not only in daily life, but also at work. Cognitive impairment is associated with chronic inflammatory response related to chronic diseases which risk factors are found in the workplace too.

Based on the results of this review, risk factors in the workplace, such as biological and mineral substances, other chemicals as heavy metals, pesticides, can be related to chronic systemic inflammation and lead to neurodegeneration. Assessment of these factors is necessary for professional integrity and due to the importance of cognitive functions at work, impairment of these functions is detrimental not only to employees but also to employers. However, the process of assessing is complex and diagnosis of cognitive impairment is often too late, so not only prevention but also assessment of preclinical changes is very important.

Correspondence to: kpocepaviciute@gmail.com

Gauta 2021-05-07