

Маснавиева Л.Б., Кудяева И.В., Кузнецова Ю.А., Наумова О.В.

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА УРОВНЕЙ АУТОАНТИТЕЛ, ОТРАЖАЮЩИХ СОСТОЯНИЕ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ, У ЛИЦ С ВИБРАЦИОННОЙ БОЛЕЗНЬЮ

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Восточно-Сибирский институт медико-экологических исследований», 665827, Ангарск

Введение. Вибрационная болезнь занимает одно из ведущих мест в структуре профессиональной патологии и обусловлена воздействием как локальной, так и общей вибрации. Учитывая, что механизм воздействия локальной и общей вибрации на организм различается, можно предположить, что их влияние на сердечно-сосудистую систему будет иметь свои особенности.

Цель исследования – изучить содержание специфических аутоантител, характеризующих состояние сердечно-сосудистой системы, у пациентов с вибрационной болезнью, обусловленной воздействием локальной и комбинированной вибрации.

Материал и методы. В крови лиц с вибрационной болезнью, вызванной воздействием локальной и комбинированной вибрации (29 и 36 человек соответственно), определены относительные уровни специфических аутоантител к антигенам, отражающим состояние сердца и сосудистого русла.

Результаты. Установлено, что в группе лиц с вибрационной болезнью, вызванной воздействием комбинированной вибрации, повышенные уровни аутоантител к компонентам мембраны и цитоплазмы клеток миокарда, компонентам цитоплазмы нейтрофилов и эндотелиальных клеток, к β_1 -адренорецепторам, белку PAPP-A и кардиомиозину выявлены в 18–26% случаев. В группе лиц, подвергавшихся воздействию локальной вибрации, частота встречаемости повышенных уровней антител более 20% была выявлена только для β_1 -адренорецепторов и белка PAPP-A, для остальных показателей она составила 10–14%. У пациентов с вибрационной болезнью от воздействия комбинированной вибрации уровни антител к компонентам мембраны клеток миокарда и тромбоцитов были выше, чем у лиц с вибрационной болезнью, обусловленной воздействием локальной вибрации.

Заключение. Повышенный уровень ауто-АТ к мембранным структурам тромбоцитов при воздействии вибрации может быть обусловлен изменениями их мембран из-за накопления высокотоксичных метаболитов липопероксидации.

Ключевые слова: вибрация; аутоантитела; сердечно-сосудистая система; бета-адренорецепторы.

Для цитирования: Маснавиева Л.Б., Кудяева И.В., Кузнецова Ю.А., Наумова О.В. Сравнительная оценка уровней аутоантител, отражающих состояние сердечно-сосудистой системы, у лиц с вибрационной болезнью. *Гигиена и санитария*. 2019; 98 (10): 1102-1107. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0016-9900-2019-98-10-1102-1107>

Для корреспонденции: Маснавиева Людмила Борисовна, доктор биол. наук, старший научный сотрудник лаборатории иммуно-биохимических и молекулярно-генетических исследований в гигиене ФГБНУ «Восточно-Сибирский институт медико-экологических исследований», 665827, Иркутская область, г. Ангарск. E-mail: Masnavieva_Luda@mail.ru

Благодарность. Авторы выражают благодарность врачу-неврологу высшей категории, кандидату мед. наук Сливницкой Наталье Валерьевне за помощь в формировании групп пациентов.

Финансирование. Работа выполнена в рамках средств, выделяемых для выполнения государственного задания ФГБНУ ВСИМЭИ.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Участие авторов: концепция и дизайн исследования – Кудяева И.В.; сбор и обработка материала – Маснавиева Л.Б., Кузнецова О.В., Наумова О.В.; статистическая обработка – Маснавиева Л.Б.; написание текста – Маснавиева Л.Б., Кудяева И.В.; редактирование – Кудяева И.В.

Поступила 15.07.2019

Принята к печати 17.09.19

Опубликована: октябрь 2019

Masnavieva L.B., Kudyaeva I.V., Kuznetsova Y.A., Naumova O.V.

COMPARATIVE EVALUATION OF AUTOANTIBODIES LEVELS, REFLECTING THE CONDITION OF THE CARDIOVASCULAR SYSTEM IN PATIENTS WITH VIBRATION DISEASE DUE TO LOCAL AND COMBINED VIBRATION

East-Siberian Institute of Medical and Ecological Research, Angarsk, 665827, Russian Federation

Introduction. Vibration disease occupies one of the leading places in the structure of occupational pathology and is caused by exposure to both local and general vibration. Since the mechanism of local and general vibration effects on the body differs, it can be assumed that their effect on the cardiovascular system will have distinctive features.

The aim of the work was to study the content of specific autoantibodies, which characterize the state of the cardiovascular system, in patients with vibration disease caused by exposure to local and combined vibration.

Material and methods. The relative levels of specific autoantibodies to antigens, reflecting the state of the heart and the vascular bed, were determined in the blood of persons with vibration disease caused by exposure to local and combined vibration (29 and 36 cases, respectively).

Results. 18 to 26% of persons with the vibratory disease caused by the effect of combined vibration were found to have elevated levels of autoantibodies to components of the membrane and cytoplasm of myocardial cells, components of the cytoplasm of neutrophils and endothelial cells, β_1 -adrenoreceptors, PAPP-A, and cardiomyosin protein. In the group of individuals exposed to local vibration, the frequency of occurrence of elevated levels of antibodies by more than 20% was detected only for β_1 -adrenoreceptors and PAPP-A protein. Elevated levels of other indices were observed in 10-14% of individuals in this group. The levels of antibodies to components of the membrane of myocardial cells and platelets were higher in patients with the vibratory disease caused by exposure to a combined vibration than in individuals with vibratory syndrome caused by the action of local vibration.

Conclusion. *Elevated levels of auto-AT to platelet membrane structures may be due to changes in their membranes caused by the accumulation of highly toxic lipid peroxidation metabolites.*

Key words: *vibration; autoantibodies; cardiovascular system; beta-adrenergic receptor.*

For citation: Masnavieva L.B., Kudaeva I.V., Kuznetsova Y.A., Naumova O.V. Comparative evaluation of autoantibodies levels, reflecting the condition of the cardiovascular system in patients with vibration disease due to local and combined vibration. *Gigiena i Sanitariya (Hygiene and Sanitation, Russian journal)* 2019; 98 (10): 1102-1107. (In Russian). DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0016-9900-2019-98-10-1102-1107>

For correspondence: *Liudmila B. Masnavieva, MD, Ph.D., DSci., senior researcher of immunological, biochemical, molecular and genetic researches in the hygiene of East-Siberian Institute of Medical and Ecological Research, Angarsk, 665827, Russian Federation. E-mail: Masnavieva_Luda@mail.ru*

Information about authors:

Masnavieva L.B., <http://orcid.org/0000-0002-1400-6345>; Kudaeva I.V., <http://orcid.org/0000-0002-5608-0818>; Kuznetsova Y.A., <http://orcid.org/0000-0002-7852-9954>; Naumova O.V., <http://orcid.org/0000-0002-5353-2268>

Gratitude. The authors thank the highest category neurologist, Ph.D. Slivnitsyna Natalya Valerievna for help in forming groups of patients.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Acknowledgment. Financing of the work was carried out at the expense of funds allocated for the state assignment of the East-Siberian Institute of Medical and Ecological Research.

Contribution: The concept and design of the research – Kudaeva I.V.; Collection and processing of material – Masnavieva L.B., Kuznetsova Y.A., Naumova O.V.; Statistical processing – Masnavieva L.B.; Writing the text – Masnavieva L.B., Kudaeva I.V.; Editing – Kudaeva I.V.; Approval of the final version of the article, responsibility for the integrity of all parts of the article – all co-authors.

Received: July 15, 2019

Accepted: September 17, 2019

Published: October 2019

Введение

Вибрационная болезнь (ВБ) занимает одно из ведущих мест в структуре профессиональной патологии [1]. Наиболее часто развитие ВБ происходит у рабочих, контактирующих с машинами и оборудованием, создающих локальную вибрацию, причём при работе с ручным оборудованием в первую очередь страдают верхние конечности, которые имеют низкий порог вибрационной чувствительности. В зависимости от вида контакта с телом рабочего различают локальную и общую вибрацию. При локальной вибрации воздействие на тело оказывается за счёт передачи вибрации через руки, при общей – через опорные поверхности. Также может наблюдаться сочетание общей и локальной вибрации. При воздействии вибрации развивается сложный комплекс регуляторных расстройств с формированием нейрогуморальных, нейрогормональных и рефлекторных нарушений. В клинической картине заболевания наряду с изменениями в нервной системе, опорно-двигательном аппарате и вестибулярном анализаторе отмечается нарушение периферического кровообращения [2, 3].

Установлено, что воздействие локальной вибрации приводит к развитию остеопороза, некрозов костей запястья, остеоартрозу рук, стилоидозу, эпикондилёзу [1, 3]. При воздействии общей вибрации характерны микротравмы позвоночника с дегенерацией дисков. Также установлены особенности функциональных и структурных нарушений сердца в зависимости от характера вибрации (локальная или общая). Учитывая, что механизм воздействия локальной и общей вибрации на организм различается, можно предположить, что их влияние на сердечно-сосудистую систему будет иметь свои особенности. Так, при ультразвуковом исследовании артерий верхних конечностей увеличение пульсативного индекса наблюдалось преимущественно под влиянием локальной вибрации [4]. Однако в литературе не представлены данные о различиях в содержании маркёров эндотелиальной дисфункции и заболеваний сердечно-сосудистой системы в зависимости от характера вибрации. Более того, показано, что содержание липидов в сыворотке крови пациентов с вибрационной болезнью, вызванной локальной или общей вибрацией, не различается [1]. В связи с этим определённый интерес представляет изучение маркёров, характеризующих состояние сердечно-сосудистой системы. Одними из них являются специфические аутоантитела (ауто-АТ) к структурам сердца и кровеносных сосудов.

Цель исследования заключалась в изучении содержания специфических аутоантител, характеризующих состояние сердечно-сосудистой системы, у пациентов с вибрационной болезнью, обусловленной воздействием локальной и комбинированной вибрации.

Материал и методы

В исследовании участвовали мужчины в возрасте 39–66 лет с диагнозом ВБ (I–II степень), который был установлен по результатам клинико-функционального обследования и данных санитарно-гигиенической характеристики условий труда и стажа работы во вредных производственных условиях. Все пациенты дали письменное информированное согласие на проведение исследования. Также получено разрешение локального этического комитета на его выполнение. На начальном этапе из исследования были исключены лица, имеющие на момент обследования острые неинфекционные заболевания и хронические в стадии обострения, имеющие в анамнезе заболевания сердечно-сосудистой системы (инсульт, инфаркт миокарда, ишемическая болезнь сердца), онкологические заболевания, почечную и печёночную недостаточность, хронические заболевания дыхательной системы, а также пациенты с индексом массы тела более 30. Пациенты с ВБ, обусловленной воздействием локальной вибрации (29 человек), составили первую группу (возраст $49,3 \pm 1,5$ года), вторая группа состояла из 36 человек с диагнозом ВБ, вызванной воздействием комбинированной (локальная и общая) вибрации (возраст $52,8 \pm 1,1$ года).

В крови обследуемых пациентов были определены относительные уровни специфических ауто-АТ к антигенам, отражающим состояние сердца и сосудистого русла: компоненты мембраны и цитоплазмы клеток миокарда, β -адренорецепторы, кардиомиозин L, синтаза оксида азота, компоненты мембраны тромбоцитов, цитоплазмы нейтрофилов и эндотелиальных клеток, плазминоген, коллаген и ассоциированный с беременностью протеин плазмы А (РАРР-А). Содержание ауто-АТ определяли при помощи наборов реагентов ЭЛИ-анкор-Тест (МИЦ «Иммункулус», Россия) методом иммуноферментного анализа на ИФА-ридере (BioTek ELx-800). Диапазон от -20 до $+10\%$ является референтным для относительного содержания ауто-АТ каждой специфичности [5].

Статистическую обработку результатов исследования осуществляли в пакете прикладных программ «Statistica 6.0». В связи с несоответствием распределения признаков в выборке нормальному (метод Шапиро–Уилка) сравнение количественных показателей выполняли при помощи непараметрического теста U-критерий Манна–Уитни. Результаты исследований представлены в виде $Me (Q_{25}–Q_{75})$, где Me – это медиана, Q_{25} и Q_{75} – это 25-й и 75-й процентиля соответственно. Для сравнения частот встречаемости отклонений от референтных уровней изучаемых показателей применяли критерий хи-квадрат (χ^2). Результаты по оценке частоты встречаемости признака в выборке представлены в виде процентов и доверительного интервала (ДИ). Критическим уровнем статистической значимости различий считали $p = 0,05$.

Содержание специфических аутоантител у пациентов с вибрационной болезнью, вызванной воздействием локальной и комбинированной вибрации, Me (LQ–UQ)

Показатель	Группа I	Группа II	p
Ауто-АТ CoS, %	-3,31 (-9,45–1,76)	0,87 (-4,92–9,85)	0,036
Ауто-АТ CoM, %	-1,98 (-13,10–6,16)	-5,88 (-14,38–7,09)	0,573
Ауто-АТ к β_1 -AR, %	-1,95 (-8,65–5,74)	-3,83 (-12,91–8,83)	0,825
Ауто-АТ к кардиомиозину, %	-2,62 (-9,12–1,50)	-3,51 (-11,24–2,49)	0,904
Ауто-АТ TrM, %	-14,88 (-19,44– -9,74)	-4,70 (-18,57–5,53)	0,011
Ауто-АТ c-ANCA, %	-0,05 (-8,46–3,62)	1,14 (-6,99–9,69)	0,475
Ауто-АТ к NOS, %	-6,79 (-13,53– -2,23)	-3,89 (-15,49–2,58)	0,414
Ауто-АТ к плазминогену, %	-11,52 (-14,89– -5,72)	-12,23 (-17,23– -8,41)	0,864
Ауто-АТ к PAPPA, %	5,82 (3,46–13,66)	2,31 (-5,21–11,35)	0,035
Ауто-АТ к коллагену, %	-4,62 (-11,55– -0,55)	-11,14 (-19,68–0,24)	0,252

Примечание. Здесь и в табл. 2: p – уровень статистической значимости различий.

Результаты

В результате изучения показателей, характеризующих состояние сердечной мышцы и электрической активности сердца, было установлено, что у пациентов с ВБ, вызванной воздействием комбинированной вибрации, уровень ауто-АТ к компонентам цитоплазмы клеток миокарда (CoS) был выше, чем при действии локальной вибрации (табл. 1). Данные различия обусловлены тем, что в группе II гипериммунореактивность АТ встречалась у каждого четвертого пациента, в то время как в группе I аналогичных случаев не выявлено. Пониженное содержание ауто-АТ CoS отмечалось в 10% случаев в каждой группе (табл. 2).

Относительное содержание ауто-АТ к компонентам мембраны клеток миокарда (CoM) в группах I и II статистически значимо не различалось. В группе пациентов с ВБ, обусловленной воздействием комбинированной вибрации, отклонения от референтного диапазона в сторону повышенных значений данного показателя встречались в 1,5 раза чаще, а пониженных – в 3 раза чаще, чем в группе лиц с ВБ, вызванной воздействием локальной вибрации, но эти различия не являлись статистически значимыми.

При оценке содержания АТ к β_1 -адренорецепторам (β_1 -AR) в крови больных из групп I и II различий выявлено не было. Следует отметить, что более 20% лиц в каждой из групп имели повышенные значения данного показателя, а пониженные уровни ауто-АТ к β_1 -AR выявлены менее чем в 4% случаев.

Иммунореактивность ауто-АТ к кардиомиозину у лиц с ВБ, обусловленной воздействием локальной или комбинированной вибрацией, статистически значимо не различалась. Не установлено и межгрупповых различий в частоте встречаемости повышенных и пониженных уровней данного показателя в зависимости от характера вибрационного воздействия. Превышение референтных значений ауто-АТ к кардиомиозину выявлено в 14 и 18% случаев для групп I и II соответственно, пониженное содержание – не более чем в 10%.

При оценке показателей, характеризующих состояние сосудистого русла и протекающих в нём процессов, было установлено, что средний уровень ауто-АТ к компонентам мембраны тромбоцитов (TrM) в группе II был статистически значимо выше, чем в группе I. Это обусловлено тем, что среди пациентов с ВБ, вызванной воздействием локальной вибрации, не встречались случаи превышения референтных значений, а пониженные уровни показателя имели около четверти обследованных из этой группы, в то время как в группе II каждый десятый имел гипериммунореактивность АТ TrM, а каждый восьмой – их гипиммунореактивность.

Изучение содержания ауто-АТ к цитоплазме нейтрофилов и эндотелиальных клеток (c-ANCA) не выявило межгрупповых различий этого показателя. Однако на фоне сопоставимой частоты встречаемости их пониженных уровней в изучаемых группах

(4–5%) повышенные концентрации АТ в группе II имели более 20%, что вдвое выше, чем в группе I.

При оценке относительного содержания ауто-АТ к синтезу оксида азота (NOS) в крови лиц с ВБ, вызванной воздействием локальной или комбинированной вибрации, было установлено, что уровень данных АТ не зависит от характера воздействующей вибрации, о чём свидетельствует отсутствие межгрупповых различий как в содержании АТ к NOS, так и в частоте встречаемости отклонений от референтных уровней. Пониженные концентрации ауто-АТ к NOS встречались в 8–10% случаев, повышенные – в 11–14%.

Среднегрупповые значения уровней ауто-АТ к плазминогену в группах I и II не различались. В группе I пониженное содержание данного показателя наблюдалось у 21% пациентов, а в группе II – в 11% случаев, при этом гипериммунореактивность отмечена в 4 и 5% случаев соответственно.

Установлено, что относительное содержание ауто-АТ к белку PAPPA в крови пациентов с ВБ, вызванной воздействием локальной вибрации, было выше, чем у лиц с вибрационной патологией, сформировавшейся в условиях воздействия комбинированной вибрации. Несмотря на межгрупповые различия в содержании данного показателя, частота встречаемости отклонений от референтного диапазона в группах I и II не различалась. Следует отметить, что его повышенные уровни были характерны для 26–28% обследованных, а случаев пониженной концентрации ауто-АТ к белку PAPPA не установлено ни в одной из групп.

При изучении уровней ауто-АТ к коллагену межгрупповых различий этого показателя выявлено не было. Не наблюдалось ни одного случая гипериммунореактивности АТ к коллагену. При этом в группе II у 24% пациентов содержание данного вида АТ было снижено, что почти вдвое чаще, чем в группе I.

Обсуждение

Проведённые нами исследования, направленные на оценку относительного содержания специфических аутоантител у пациентов с вибрационной болезнью, не имеющих установленного заболевания сердечно-сосудистой системы, указывают на изменения уровней маркеров, отражающих состояние клеток миокарда (ауто-АТ CoS и CoM) и биоэлектрической активности сердца (ауто-АТ к β_1 -AR), а также на возможные нарушения в процессе тромбообразования (ауто-АТ TrM). При ВБ, вызванной воздействием комбинированной вибрации, эти изменения более выражены, что проявляется в большей частоте встречаемости повышенной иммунореактивности специфических ауто-АТ и обусловлено межгрупповыми различиями по таким показателям, как АТ CoS и TrM.

Рассматривая отклонение относительного содержания специфических аутоантител от референтных значений, следует от-

Таблица 2

Распространённость отклонений от референтных значений уровней аутоантител у лиц с вибрационной болезнью, % [ДИ]

Показатель	Отклонение от нормы	Группа I	Группа II	<i>p</i>
Ауто-АТ CoS	выше	0,00 [0,00–0,00]	23,68 [11,66–35,71]	0,005
	ниже	10,34 [0,66–20,03]	10,53 [1,84–19,21]	0,982
Ауто-АТ CoM	выше	13,79 [2,83–24,76]	21,05 [9,52–32,59]	0,440
	ниже	3,45 [0,00–9,25]	10,53 [1,84–19,21]	0,272
Ауто-АТ к β_1 -АР	выше	20,69 [7,81–33,57]	23,68 [11,66–35,71]	0,763
	ниже	3,45 [0,00–9,25]	2,63 [0,00–7,16]	0,848
Ауто-АТ к кардиомиозину	выше	13,79 [2,83–24,76]	18,42 [7,45–29,39]	0,615
	ниже	10,34 [0,66–20,03]	5,26 [0,00–11,58]	0,440
Ауто-АТ TrM	выше	0,00 [0,00–0,00]	10,53 [1,84–19,21]	0,580
	ниже	24,14 [10,53–37,74]	13,16 [3,59–22,72]	0,243
Ауто-АТ с-ANCA	выше	10,34 [0,66–20,03]	23,68 [11,66–35,71]	0,184
	ниже	3,45 [0,00–9,25]	5,26 [0,00–11,58]	0,710
Ауто-АТ к NOS	выше	10,34 [0,66–20,03]	7,89 [0,27–15,52]	0,764
	ниже	13,79 [2,83–24,76]	10,53 [1,84–19,21]	0,665
Ауто-АТ к плазминогену	выше	3,45 [0,00–9,25]	5,26 [0,00–11,58]	0,710
	ниже	20,69 [7,81–33,57]	10,53 [1,84–19,21]	0,234
Ауто-АТ к PAPPA	выше	27,59 [13,38–41,80]	26,32 [13,86–38,77]	0,905
	ниже	0,00 [0,00–0,00]	0,00 [0,00–0,00]	1,000
Ауто-АТ к коллагену	выше	0,00 [0,00–0,00]	0,00 [0,00–0,00]	1,000
	ниже	13,79 [2,83–24,76]	23,68 [11,66–35,71]	0,310

метить, что большую клиническую значимость имеет их повышение. Это обусловлено тем, что основной функцией ауто-АТ является клиренс организма от избытка соответствующих аутоантител, которые образуются как в норме, так и при развитии патологического процесса, сопровождающегося стойкими изменениями молекулярного состава определённых клеток или активности их апоптоза. Снижение уровней естественных ауто-АТ может быть физиологическим и выполнять защитную роль, а также может указывать на угнетение продукции ауто-АТ или их патологически повышенное связывание при избыточном синтезе антиидиотипических АТ. Значительное снижение содержания АТ способно привести к ухудшению клиренса органов и систем от продуктов катаболизма и обусловить риск развития нарушений в будущем [5].

Поскольку у обследованных больных была I или II степень ВБ, можно ожидать, что лица I группы в основном имели ангиодистонические нарушения только периферических сосудов, так как при действии локальной вибрации на ранних стадиях заболевания редко отмечаются нарушения в области коронарных и мозговых сосудов [6]. Известно, что ведущую роль в патогенезе ВБ имеют сосудистые нарушения, обусловленные прямым повреждающим действием вибрации на эндотелий сосудов [7]. Также при действии вибрации происходит активация процессов перекисного окисления липидов и угнетения активности антиоксидантной системы в клетках крови и сосудов. Вследствие чего в их мембранах происходит накопление высокотоксичных метаболитов липопероксидации [3, 8]. Это могло обусловить повышенное образование ауто-АТ к антигенам ANCA, которые продуцируются повреждённым эндотелием сосудов, у 10% обследованных из группы I.

При сочетанном действии общей и локальной вибрации изменения в сосудистом русле, которые характерны для ВБ, вызванной воздействием локальной вибрации, усугубляются функциональными нарушениями центральной и периферической нервной системы по типу ангиодистонического (церебрального и церебрально-периферического) синдрома [9]. Таким образом, действие комбинированной вибрации приводит к усилению пе-

рекисного окисления липидов, вызывая повреждение мембран эндотелиоцитов, тромбоцитов, эритроцитов и изменение структуры клеток мышечного слоя артерий, нарушению гемостаза с активацией тромбоцитарного звена, а также к изменению адренореактивности периферических сосудов и вазоспазму [1, 10, 11]. Дисбаланс в системе прооксиданты – антиоксиданты и стойкое повышение агрегации тромбоцитов сопровождается усилением пролиферации гладкомышечных клеток сосудистой стенки, что приводит к нарушению функционального состояния эндотелия и увеличению в крови факторов внутрисосудистого тромбоза [12, 13]. Указанные выше изменения могут стать причиной повышения образования ауто-АТ к компонентам мембраны тромбоцитов и антигену ANCA у пациентов с ВБ, вызванной действием комбинированной вибрации, которые являются маркерами нарушений свёртывания крови [5, 14].

При действии вибрации отмечается угнетение синтеза вазоактивных веществ, включая оксид азота (NO), происходит нарушение функционирования эндотелия [12, 13]. Это подтверждается клиническими и экспериментальными данными, указывающими на снижение уровня NO при действии вибрации [13]. В результате нашего исследования установлено, что в каждой группе повышенные или пониженные уровни ауто-АТ к синтезу оксида азота имели от 7 до 14% обследованных. Что свидетельствует том, что у большинства обследованных лиц не происходили изменения количества или структуры фермента. Данный факт может быть следствием изменения активности NO-синтазы или инактивации молекул NO продуктами перекисного окисления липидов, которые в избытке образуются при окислительном стрессе, характерном для ВБ. Также возможна реализация альтернативного пути метаболизма L-аргинина, являющегося субстратом для синтеза NO, аргиназой, так как в условиях повышенной активности перексидации окисленные липопротеины низкой плотности стимулируют активность аргиназы и соответственно снижаются продукция NO в эндотелиальных клетках [15, 16].

При эндотелиальной дисфункции, которая возникает при действии как локальной, так и общей вибрации, происходит

образование атеросклеротических бляшек, повреждение которых стимулирует синтез белка PAPP-A, относящегося к матричным металлопротеиназам [17]. Важно отметить, что повышенные уровни ауто-АТ к данному белку имели более четверти всех обследованных. Основной функцией белка PAPP-A является разрыв связи между инсулиноподобным фактором роста 1 (IGF-1) и связывающим его белком, что обеспечивает биодоступность инсулиноподобного фактора роста [18]. В свою очередь IGF-1 оказывает влияние на гладкомышечные клетки, стимулируя работу натрий-калиевого насоса в обратном режиме, а также способствует высвобождению из них NO [19]. В связи с вышеизложенным можно предположить, что повышение уровней ауто-АТ к белку PAPP-A, которое было характерно для 26–28% обследованных, является компенсаторным и направлено на снижение вазоконстрикции сосудов у пациентов с ВБ, обусловленной действием как локальной, так и комбинированной вибрации.

Сосудистые нарушения, обусловленные действием вибрации на эндотелий сосудов и формированием регуляторных расстройств, нейрогормональных и рефлекторных нарушений, приводят к изменению микроциркуляции и транскапиллярного обмена, развитию тканевой гипоксии и в дальнейшем к изменениям дистрофического характера [9]. Также при воздействии вибрации происходит повреждение мембран клеток и органелл, так как она оказывает периодически изменяющееся механодеформирующее действие на клеточные и субклеточные структуры. В первую очередь страдает сердце, так как оно имеет собственный электромеханический ритм функционирования [20]. Известно, что из всех клеточных органелл митохондрии являются наиболее чувствительными к вибрации, это обуславливает нарушение энергетического метаболизма при её воздействии.

В экспериментальных исследованиях на животных было показано, что в ответ на воздействие общей вибрации изменяется функциональная активность митохондрий миокарда, происходит торможение НАД-зависимого звена дыхательной цепи. В свою очередь формирование гипоксического типа клеточного метаболизма и уменьшение синтеза макроэргов влечёт за собой развитие миокардиодистрофии [21]. В связи с этим повреждение клеток и накопление продуктов перекисного окисления липидов усугубляют нарушение углеводно-энергетического обмена миокарда [22, 23]. Изменения структуры клеток, их повреждение способны придать им антигенные свойства [24]. Несмотря на схожие механизмы воздействия локальной и общей вибрации на сердечно-сосудистую систему человека, при сочетании воздействия общей и локальной вибрации чаще отмечалось повышение уровня ауто-АТ к мембранным и цитоплазматическим компонентам клеток миокарда, что может свидетельствовать о функционально-метаболических нарушениях в деятельности сердца [5].

Функциональные нарушения деятельности сердца при ВБ, как правило, обусловлены рефлекторными отклонениями в функциональном состоянии вегетативных центров, регулирующих их деятельность, причём в патологический процесс вовлечены периферический и центральный отделы нервной системы [1, 25, 26]. При ВБ отмечается нарушение взаимодействия адрено- и холинореактивных структур головного мозга. В результате дисфункции надсегментарных вегетативных структур у работающих с вибрацией может наблюдаться симпатоколония [27, 28], которая в свою очередь приводит к структурному ремоделированию сосудистой стенки преимущественно резистивного русла и гипертрофии левого желудочка [29]. Нейрогуморальные и нейрорефлекторные изменения, которые характерны для ВБ, также вызывают развитие гипоксии и нарушение нервной трофики миокарда. Экспериментальные исследования показали, что при воздействии вибрации одними из первых происходят нарушения со стороны нервных сплетений сердца. После длительного воздействия вибрации в миокарде образуются очаги десимпатизации, угнетается его сократимость, формируются зоны ишемии [10, 22]. Показано, что на начальных этапах ВБ повышаются уровни катехоламинов, но при длительном воздействии вибрации происходит истощение симптоадреналовой системы [1]. Учитывая наличие регуляции по принципу отрицательной обратной связи числа адренорецепторов адреналином и норадреналином, снижение концентрации катехоламинов может вызвать увеличение β_1 -АР [30]. В основе выявленного нами

повышения уровня ауто-АТ к адренорецепторам у пациентов с ВБ может лежать образование антител к внеклеточным петлям β_1 -АР, которые могут являться мишенью для образования АТ. Данный процесс происходит по механизму антигенной мимикрии из-за сходного строения участков наружных петель β_1 -АР с участками микробных детерминант [31]. В связи с этим повышенный синтез ауто-АТ к β_1 -адренорецепторам у лиц с ВБ наблюдался независимо от типа вибрации, вызвавшей развитие данного заболевания.

Заключение

В результате исследований установлено, что в группе II повышенные уровни ауто-АТ CoS, CoM, с-ANCA и антитела к β_1 -АР, PAPP-A и кардиомиозину имели от 18 до 26% обследованных, в то время как в группе I частота встречаемости гипериммунореактивности выше 20% была выявлена только для ауто-АТ к β_1 -АР и белку PAPP-A, а для таких показателей, как ауто-АТ к кардиомиозину и АТ с-ANCA, она составила 10–14%. Выявлены различия в относительном содержании ауто-АТ CoS, TgM и к белку PAPP-A в зависимости от характера вибрационного воздействия. У пациентов с ВБ, вызванной воздействием комбинированной вибрации, уровни антител CoS и TgM были выше, а ауто-АТ к белку PAPP-A – ниже, чем у лиц с ВБ, обусловленной локальной вибрацией. Это свидетельствует о том, что при вибрационной патологии, вызванной воздействием локальной или комбинированной вибрации, изменения в уровнях специфических аутоантител, отражающих состояние сердечно-сосудистой системы, имеют одинаковую направленность, но более выражены для группы II в связи с функциональными нарушениями центральной и периферической нервной системы по типу ангиодистонического (церебрального и церебрально-периферического) синдрома. Однако выдвинутые нами предположения требуют дальнейшего изучения как маркёров эндотелиальной дисфункции, так и показателей функциональной диагностики сердечно-сосудистой системы пациентов.

Литература

(пп. 10, 11, 14, 16, 25, 26, 28, 30 см. References)

1. Бабанов С.А., Вакурова Н.В., Азовскова Т.А. *Вибрационная болезнь. Оптимизация диагностических и лечебных мероприятий*. Самара: Офорт; 2012. 160 с.
2. Николенко Ю.В., Ласткова Н.Д. От локальной вибрации до вибрационной болезни. *Международный неврологический журнал*. 2011; 1 (39): 131–9.
3. Потеряева Е.Л. Роль нарушений сосудисто-тромбоцитарного гемостаза в патогенезе вибрационных микроангиопатий. *Бюллетень СО РАМН*. 2004; 4 (114): 52–3.
4. Кардаш О.Ф., Рыбина Т.М., Кураш И.А., Данилова Т.К., Юревич Л.П. Изменения сосудистой системы при воздействии производственной вибрации. *Здоровье и окружающая среда*. 2013; (23): 33–6.
5. Полетаев А.Б. *Молекулярная диспансеризация (новые подходы к раннему выявлению патологических изменений в организме человека)*. Введение в теорию и методические рекомендации для врачей. М.: Иммунолюкс; 2014. 84 с.
6. Бабанов С., Татаровская Н. Вибрационная болезнь в практике врача терапевта и невролога. *Врач*. 2013; 9: 9–15.
7. Герасименко О.Н., Шпагина Л.А., Чернышев В.М., Потеряева Е.Л., Власенко В.В., Цырендоржиев Д.Д. Диагностика сосудистых нарушений при вибрационной болезни на основе изучения лейкоцитарно-эндотелиальных механизмов. *Медицина труда и промышленная экология*. 2005; 10: 21–5.
8. Ковалевский А.М. Влияние вибрации на организм человека и ткани жевательного аппарата (Обзор литературы). *Пародонтология*. 2010; 15 (1): 29–38.
9. Бабанов С.А., Татаровская Н.А. Вибрационная болезнь: современное понимание и дифференциальный диагноз. *Русский медицинский журнал*. *Медицинское обозрение*. 2013; 21 (35): 1777–84.
10. Антошина Л.И., Павловская Н.А., Яцына И.В. Информативные лабораторные биомаркеры для выявления негативного воздействия вибрации на организм рабочих. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2015; 60 (1): 19–23.
11. Шпагина Л.А., Герасименко О.Н., Дробышев В.А., Чачибая З.К. Клеточно-молекулярные маркеры эндотелиальной дисфункции и системного гемостаза при вибрационной болезни в сочетании с артериальной гипертензией. *Медицина и образование в Сибири*. 2014; (6): 42.

15. Трещинская М.А. Антиэйджинговый эффект L-аргинина. *Медицина неотложных состояний*. 2012; (3): 50–4.
17. Шевченко О.П., Слесарева Ю.С., Шевченко А.О. Роль PAPP-A в развитии повреждения атеросклеротической бляшки у больных ишемической болезнью сердца. *Российский кардиологический журнал*. 2011; 16 (2): 65–71.
18. Каюмова Г.Х., Разин В.А. Ассоциированный с беременностью протеин плазмы А – анализатор нестабильности атеросклеротической бляшки при остром коронарном синдроме. *Атеросклероз и дислипидемии*. 2016; (2): 65–72.
19. Воеводз Н.Н. Гормон роста и сердечно-сосудистая система. *Проблемы эндокринологии*. 2011; 57 (4): 37–47.
20. Рошупкин Д.И., Фесенко Е.Е., Новоселов В.И. *Биофизика органов*. М.: Наука; 2000. 255 с.
21. Сухаревская Т.М., Лосева М.И., Болотнова Т.В. Клеточно-мембранные аспекты патогенеза гипоксии при вибрационной болезни от воздействия локальной вибрации. *Терапевтический архив*. 1991; 2: 84–8.
22. Воробьева В.В., Шабанов П.Д. Фармакология вибрационно-опосредованных нарушений энергетического обмена в миокарде. *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии*. 2011; (1): 3–43.
23. Оганесян К.Р., Оганисян А.О., Гукасян Л.Э. Состояние перекисного окисления липидов при совместном воздействии вибрации и препаратов корней солодки. *Гигиена и санитария*. 2008; (3): 80–1.
24. Литовская А.В., Егорова И.В. Состояние иммунной системы работающих в условиях влияния биологического, химического и физического факторов. *Медицина труда и промышленная экология*. 2000; (2): 8–11.
27. Суворов И.М., Агафонова Т.А. Вариабельность сердечного ритма больных вибрационной болезнью от воздействия локальной вибрации. *Медицина труда и промышленная экология*. 2004; (12): 14–6.
29. Буданова В.А., Кулюцин А.В., Лукьянова М.В., Олейников В.Э. Оценка клинической эффективности селективных бета-адреноблокаторов у больных артериальной гипертензией 1–2-й степени. *Артериальная гипертензия*. 2009; 15 (4): 445–9.
31. Костиюкевич М.В., Зыков К.А., Миронова Н.А., Агапова О.Ю., Шевелев А.Я., Ефремов Е.Е. и др. Роль аутоантител к β_1 -адренорецептору при сердечно-сосудистых заболеваниях. *Кардиология*. 2016; (12): 82–91.
9. Babanov S.A., Tatarovskaya N.A. Vibration disease: modern understanding and differential diagnosis. *Russkiy meditsinskiy zhurnal. Meditsinskoe obozrenie*. 2013; 21 (35): 1777–84. (in Russian)
10. Perremans S. Influence of vertical vibration on heart rate of pigs. *J Anim Sci*. 1998; 76 (2): 416–20. DOI: 10.2527/1998.762416x.
11. Gemne G. Pathophysiology of white fingers in workers using hand-held vibration tools. *Nagoya J Med Sci*. 1994; 57 (5): 87–97.
12. Antoshina L.I., Pavlovskaya N.A., Yatsyna I.V. The informative laboratory biomarkers for detection of negative impact of vibration on organism of workers. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*. 2015; 60 (1): 19–23. (in Russian)
13. Shpagina L.A., Gerasimenko O.N., Drobyshev V.A., Chachibaya Z.K. Cellular and molecular markers of endothelial dysfunction and systemic hemostasis at pneumatic hammer disease combined with arterial hypertension. *Meditsina i obrazovanie v Sibiri*. 2014; (6): 42. (in Russian)
14. Poletaev A.B., Churilov L.P., Stroeve Y.I., Agapov M.M. Immunophysiology versus immunopathology: natural autoimmunity in human health and disease. *Pathophysiology*. 2012; 19 (3): 221–31. DOI: 10.1016/j.pathophys.2012.07.003.
15. Treshchinskaya M.A. Anti-aging effect of L-arginine. *Meditsina neotlozhnykh sostoyaniy*. 2012; (3): 50–4. (in Russian)
16. Vanhoutte P.M. Arginine and Arginase: Endothelial NO Synthase Double Crossed? *Circ Res*. 2008; 102: 866–8. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.108.175570.
17. Shevchenko O.P., Slesareva Yu.S., Shevchenko A.O. PAPP-A and atherosclerotic plaque injury in patients with coronary heart disease. *Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal*. 2011; 16 (2): 65–71. (in Russian)
18. Kayumova G.Kh., Razin V.A. Pregnancy-associated plasma protein A, as instability analyzer atherosclerotic plaques in acute coronary syndromes. *Ateroskleroz i dislipidemii*. 2016; (2): 65–72. (in Russian)
19. Volevodz N.N. Growth hormone and the cardiovascular system. *Problemy endokrinologii*. 2011; 57 (4): 37–47. (in Russian)
20. Koshchupkin D.I., Fesenko E.E., Novoselov V.I. *Organ Biophysics [Biofizika organov]*. Moscow: Nauka; 2000. 255 p. (In Russian)
21. Sukharevskaya T.M., Loseva M.I., Bolotnova T.V. Cell-membrane aspects of the pathogenesis of hypoxia in vibration disease from the effects of local vibration. *Terapevticheskiy arkhiv*. 1991; 2: 84–8. (in Russian)
22. Vorob'eva V.V., Shabanov P.D. Pharmacology of vibration-mediated disorders of energy metabolism in myocardium. *Obzory po klinicheskoy farmakologii i lekarstvennoy terapii*. 2011; (1): 3–43. (in Russian)
23. Oganeyan K.R., Oganisyan A.O., Gukasyan L.E. Lipid peroxidation upon combined exposure to vibration and liquorice preparations. *Gigiyena i sanitariya [Hygiene and Sanitation, Russian journal]*. 2008; (3): 80–1. (in Russian)
24. Litovskaya A.V., Egorova I.V. The state of the immune system working under the influence of biological, chemical and physical factors. *Meditsina truda i promyshlennaya ekologiya [Russian Journal of Occupational Health and Industrial Ecology]*. 2000; (2): 8–11. (in Russian)
25. Dong R.G., Welcome D.E., McDowell T.W., Xu X.S., Krajnak K., Wu J.Z. A Proposed Theory on Biodynamic Frequency Weighting for Hand-Transmitted Vibration Exposure. *Ind Health*. 2012; 50: 412–24. DOI: 10.2486/indhealth.MS1380.
26. Rosén B., Bjorkman A., Lundborg G. Improving hand sensibility in vibration induced neuropathy: A case-series. *J Occup Med Toxicol*. 2011; 6: 13–8. DOI: 10.1186/1745-6673-6-13.
27. Suворов И.М., Агафонова Т.А. Variability of hear! rhythm in patients with vibration disease caused by local vibration. *Meditsina truda i promyshlennaya ekologiya [Occupational health and industrial ecology]*. 2004; (12): 14–6. (in Russian)
28. Laskar S.M., Iwamoto M., Nakamoto M., Koshiyama H., Harada N. Heart rate variation and urinary catecholamine excretion in response to acute psychological stress in hand-arm vibration syndrome patients. *J Occup Health*. 2004; 46 (2): 125–31.
29. Budanova V.A., Kulyutsin A.V., Luk'yanova M.V., Oleynikov V.E. Cardioselective beta-blockers: clinical efficiency in hypertensive patients. *Arterial'naya gipertenziya*. 2009; 15 (4): 445–9. (in Russian)
30. Steinberg S.F. Beta1-Adrenergic Receptor Regulation Revisited. *Circ Res*. 2018; 123 (11): 1199–201. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.118.313884.
31. Kostiukovich M.V., Zыков K.A., Mironova N.A., Agapova O.Yu., Shevlev A.Ya., Efremov E.E. et al. Role of Autoantibodies Against β_1 -Adrenergic Receptor in Cardiovascular. *Kardiologiya*. 2016; (12): 82–91. DOI: 10.18565/cardio.2016.12.82-91. (in Russian)

References

1. Babanov S.A., Vakurova N.V., Azovskova T.A. *Vibration disease. Optimization of diagnostic and therapeutic measures. [Vibratsionnaya bolezny. Optimizatsiya diagnosticheskikh i lechebnykh meropriyatij]*. Samara: Ofort; 2012. 160 p. (in Russian)
2. Nikolenko Yu.V., Lastkova N.D. From local vibration to vibration sickness. *Mezhdunarodnyy nevrologicheskiy zhurnal*. 2011; 1 (39): 131–9. (in Russian)
3. Poteryaeva E.L. Platelet-vascular homeostasis disorders role in vibrational microangiopathies pathogenesis. *Byulleten' SO RAMN*. 2004; 4 (114): 52–3. (in Russian)
4. Kardash O.F., Rybina T.M., Kurash I.A., Danilova T.K., Yurevich L.P. Vascular system changes under occupational vibration influence. *Zdorov'e i okruzhayushchaya sreda*. 2013; (23): 33–6. (in Russian)
5. Poletaev A.B. *Molecular clinical examination (new approaches to the early detection of pathological changes in the human body). Introduction to theory and guidelines for doctors. [Molekulyarnaya dispanserizatsiya (noveye podkhody k rannemu vyavleniyu patologicheskikh izmeneniy v organizme cheloveka). Vvedenie v teoriyu i metodicheskie rekomendatsii dlya vrachev]*. Moscow: Immunkulus; 2014. 84 p. (in Russian)
6. Babanov S., Tatarovskaya N. Pneumatic hammer disease in the practice of a therapist and a neurologist. *Vrach*. 2013; 9: 9–15. (in Russian)
7. Gerasimenko O.N., Shpagina L.A., Chernyshev V.M., Poteryaeva E.L., Vlasenko V.V., Tsyrendorzhiev D.D. Studying leucocyte-endothelial mechanisms for diagnosis of vascular disorders in vibration disease. *Meditsina truda i promyshlennaya ekologiya [Occupational health and industrial ecology]*. 2005; 10: 21–5. (In Russian)
8. Kovalevskiy A.M. Vibration influence on humans' organism and masticatory apparatus tissues (review of literature). *Parodontologiya*. 2010; 15 (1): 29–38. (in Russian)