DOI: https://doi.org/10.17816/humeco643122

Оценка цитокинов, антител к рецепторам нейромедиаторов и их взаимосвязей у лиц с вибрационной болезнью

Л.Б. Маснавиева, Г.М. Бодиенкова, Е.В. Боклаженко

Восточно-Сибирский институт медико-экологических исследований, Ангарск, Россия

АННОТАЦИЯ

Обоснование. Одной из основных задач здравоохранения Российской Федерации является сохранение здоровья работающего населения, поскольку экономические потери на лечение и социальные выплаты лицам с профессиональными заболеваниями составляют более 200 млрд рублей. Лидирующие позиции в структуре профессиональной патологии продолжают занимать вибрационная болезнь и нейросенсорная тугоухость. У пациентов с данными заболеваниями установлены нарушения в нейроиммуноэндокринной системе.

Цель. Сопоставить и выявить взаимосвязь и проанализировать уровни цитокинов и аутоантител к рецепторам нейромедиаторов у лиц с вибрационной болезнью в зависимости от наличия или отсутствия нейросенсорной тугоухости и вида воздействующей вибрации.

Материалы и методы. У пациентов с вибрационной болезнью различного этиогенеза, обусловленной воздействием локальной вибрации или комбинированным воздействием локальной и общей вибрации, а также отягощённой нейросенсорной тугоухостью и без таковой, с помощью иммуноферментного анализа изучены сывороточные уровни интерлейкинов (IL-1β, IL-4, Il-6, IL-8), фактора некроза опухоли (TNF-α) и аутоантител к рецепторам ацетилхолина, глутамата, ГАМК, дофамина, серотонина.

Результаты. Установлено, что у лиц с вибрационной болезнью любого генеза, сопровождающейся нейросенсорной тугоухостью, уровень IL-1β и IL-6 выше при сопоставлении с вибрационной болезнью, обусловленной воздействием локальной вибрации, без нейросенсорной тугоухости. Для каждой из подгрупп, за исключением лиц с вибрационной болезнью, обусловленной комбинированным воздействием локальной и общей вибрации, не имеющих нейросенсорной тугоухости, показаны регрессионные уравнения, свидетельствующие о вкладе цитокинов в изменение уровней антител к рецепторам нейромедиаторов.

Заключение. Полученные данные подтверждают более высокие риски развития нейроиммунного воспаления у пациентов с вибрационной болезнью при комбинированном воздействии общей и локальной вибрации относительно пациентов с вибрационной болезнью, обусловленной воздействием локальной вибрации. Наличие сопутствующей нейросенсорной тугоухости усугубляет течение патологических процессов за счёт дисбаланса в цитокиновом профиле и нейромедиаторном обмене. Выявлены отличительные особенности взаимосвязей аутоантител к нейромедиаторным рецепторам и цитокинов у лиц с вибрационной болезнью различного этиогенеза и сопутствующей нейросенсорной тугоухостью.

Ключевые слова: цитокины; антитела; нейрональные рецепторы; вибрационная болезнь; нейросенсорная тугоухость.

Как цитировать:
Маснавиева Л.Б., Бодиенкова Г.М., Боклаженко Е.В. Оценка цитокинов, антител к рецепторам нейромедиаторов и их взаимосвязей у лиц с вибрационной болезнью // Экология человека. 2024. Т. 31, № 7. С. 512–520. DOI: https://doi.org/10.17816/humeco643122

Рукопись поступила: 17.12.2024 **Рукопись одобрена:** 09.01.2025 **Опубликована online:** 27.01.2025

Распространяется на условиях лицензии CC BY-NC-ND 4.0 International
© Эко-Вектор, 2024

DOI: https://doi.org/10.17816/humeco643122

Evaluation of cytokines, antibodies to neurotransmitter receptors, and their interrelations in individuals with hand-arm vibration syndrome

Liudmila B. Masnavieva, Galina M. Bodienkova, Elena V. Boklazhenko

East-Siberian Institute of Medical and Ecological Research, Angarsk, Russia

ABSTRACT

BACKGROUND: One of the primary objectives of the healthcare system in the Russian Federation is to preserve the health of the working population, as economic losses associated with the treatment and social support of individuals with occupational diseases is over 200 billion rubles. Hand-arm vibration syndrome and sensorineural hearing loss continue to prevail among the occupational pathologies. Patients with these conditions have been found to exhibit disturbances in the neuroimmune-endocrine system.

AIM: To compare, identify interrelations, and analyze the levels of cytokines and autoantibodies to neurotransmitter receptors in individuals with hand-arm vibration syndrome, depending on the presence/absence of sensorineural hearing loss and the type of vibration exposure.

MATERIALS AND METHODS: Serum levels of interleukins (IL-1β, IL-4, IL-6, IL-8), tumor necrosis factor (TNF-α), and autoantibodies to acetylcholine, glutamate, GABA, dopamine, and serotonin receptors were studied using enzyme-linked immunosorbent assay in patients with hand-arm vibration syndrome of various etiologies, either caused by localized vibration exposure or by combined localized and whole-body vibration exposure, with or without concurrent sensorineural hearing loss.

RESULTS: When accompanied by sensorineural hearing loss, individuals with vibration disease of any etiology exhibited higher IL-1β and IL-6 levels compared with those with hand-arm vibration syndrome due to localized vibration exposure without sensorineural hearing loss. For each subgroup, except for individuals with hand-arm vibration syndrome caused by combined localized and whole-body vibration exposure without sensorineural hearing loss, regression equations demonstrated the contribution of cytokines to the variation in antibody levels against neurotransmitter receptors.

CONCLUSION: The findings confirm a higher risk of neuroimmune inflammation in patients with hand-arm vibration syndrome caused by combined whole-body and localized vibration exposure compared to those with vibration disease resulting from localized vibration alone. The presence of concurrent sensorineural hearing loss exacerbates pathological processes due to imbalances in cytokine profiles and neurotransmitter metabolism. Distinctive interrelations between autoantibodies to neurotransmitter receptors and cytokines were identified in individuals with vibration disease of various etiologies and concurrent sensorineural hearing loss.

Keywords: cytokines; antibodies; neuronal receptors; hand-arm vibration syndrome; sensorineural hearing loss.

To cite this article:
Masnavieva LB, Bodienkova GM, Boklazhenko EV. Assessment of the levels of cytokines and antibodies to neurotranster receptors and their relations in persons with vibration disease. *Ekologiya cheloveka (Human Ecology).* 2024;31(7):512–520. DOI: https://doi.org/10.17816/humeco643122

Received: 17.12.2024 **Accepted:** 09.01.2025 **Published online:** 27.01.2025

ECO•VECTOR

The article can be used under the CC BY-NC-ND 4.0 International License
© Eco-Vector, 2024

DOI: https://doi.org/10.17816/humeco643122

评估振动病患者的细胞因子、神经递质受体抗体及其相互关系

Liudmila B. Masnavieva, Galina M. Bodienkova, Elena V. Boklazhenko

East-Siberian Institute of Medical and Ecological Research, Angarsk, Russia

摘要

背景。维护劳动人口的健康是俄罗斯联邦医疗卫生体系的优先任务之一，因为职业病患者的治疗和社会补助导致的经济损失超过 2000 亿卢布。在职业病谱系中，振动病及其并发的神经性听力损失仍占据主要地位。研究表明，这些患者的神经-免疫-内分泌系统功能受到显著损害。

研究目的。评估振动病患者的细胞因子水平及其针对神经递质受体的自身抗体水平，分析其相互关系，并探讨这些指标在不同振动暴露类型及伴或不伴神经性听力损失情况下的特点。

材料与方法。 研究纳入因局部振动或局部与全身振动联合暴露所致的振动病患者，分为伴或不伴神经性听力损失的亚组。采用酶联免疫吸附分析（ELISA）测定血清中细胞因子水平，包括白细胞介素（IL-1β、IL-4、IL-6、IL-8）、肿瘤坏死因子 α（TNF-α），以及针对乙酰胆碱、谷氨酸、γ-氨基丁酸（GABA）、多巴胺和血清素受体的自身抗体水平。

结果。研究发现，伴有神经性听力损失的振动病患者 IL-1β 和 IL-6 水平显著高于仅由局部振动引起但未发生听力损害的患者。此外，除局部与全身振动联合暴露但未合并听力损失的亚组外，其余各组均建立了回归方程，表明细胞因子水平与神经递质受体抗体之间的显著相关性。

结论。 研究结果证实，与单纯局部振动所致的振动病相比，局部与全身振动联合暴露可显著增加神经免疫炎症的发生风险。此外，伴发神经性听力损失的患者病理进程更为严重，这可能与细胞因子失衡及神经递质系统功能障碍相关。本研究揭示了不同病因所致振动病及其伴发神经性听力损失患者的自身抗体-神经递质受体与细胞因子的相互作用特征。

关键词：细胞因子；抗体；神经递质受体；振动病；神经性听力损失。

引用本文:

Masnavieva LB, Bodienkova GM, Boklazhenko EV. 评估振动病患者的细胞因子、神经递质受体抗体及其相互关系. *Ekologiya cheloveka (Human Ecology).* 2024;31(7):512–520. DOI: https://doi.org/10.17816/humeco643122

收到: 17.12.2024 **接受:** 09.01.2025 **发布日期:** 27.01.2025

ECO•VECTOR

The article can be used under the CC BY-NC-ND 4.0 International License
© Eco-Vector, 2024

ОБОСНОВАНИЕ

Последние десятилетия одной из основных задач здравоохранения Российской Федерации является сохранение здоровья работающего населения. Несмотря на модернизацию и автоматизацию предприятий, усовершенствование технологических процессов, внедрение робототехники и искусственного интеллекта, в ряде отраслей промышленности сохраняется высокий уровень заболеваний, обусловленных воздействием вредных производственных факторов. Лидирующие позиции в структуре профессиональной патологии от воздействия физических факторов продолжают занимать вибрационная болезнь (ВБ) и нейросенсорная тугоухость (НСТ)[1]. Развитие этих заболеваний происходит в короткие сроки (от 5 до 7 лет работы во вредных условиях труда), приводит к потере трудоспособности и инвалидизации, что обусловливает высокую медико-социальную значимость указанных профессиональных патологий. Экономические потери на лечение и социальные выплаты лицам с профессиональными заболеваниями составляют более 200 млрд рублей [1].

В клинической картине ВБ ведущими являются ангиодистонический синдром, сенсорная полинейропатия конечностей, функциональные изменения центральной нервной системы, выраженность которых нарастает с увеличением времени и силы воздействия вибрации. Известно, что при воздействии вибрации происходят нарушения не только в периферическом, но и в центральном отделе нервной системы, затрагивающие мозжечок, стволовые структуры, гипоталамус, ретикулярную формацию, при НСТ — в слуховом нерве, нервных волокнах внутреннего уха, в стволе и коре головного мозга [2]. Кроме изменений в нервной системе, у пациентов с ВБ и НСТ выявляются нарушения в иммунной, эндокринной и сердечно-сосудистой системах [3, 4]. Данные литературы свидетельствуют о том, что при различных заболеваниях, сопровождающихся дегенеративными изменениями в нервной системе, в сыворотке крови обнаруживаются специфические аутоантитела к компонентам и структурам нервных клеток [5, 6]. Ранее нами выявлено, что ВБ и НСТ сопровождаются изменением уровней цитокинов и нейрональных аутоантител. При этом существуют различия между цитокиновым профилем лиц с НСТ и пациентов с ВБ, а также в зависимости от этиогенеза последней [3, 7]. Несмотря на значительной количество работ, посвящённых изучению цитокинового профиля, популяций лимфоцитов, специфических антител и других иммунологических показателей у лиц с профессиональной патологией, остаётся недостаточно изученным вопрос взаимосвязей между этими маркерами эффекта воздействия при сочетанном влиянии различных производственных физических факторов.

Цель исследования. Сопоставить и выявить взаимосвязь, а также проанализировать уровни цитокинов и аутоантител к рецепторам нейромедиаторов у лиц с ВБ в зависимости от наличия или отсутствия НСТ и вида воздействующей вибрации.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В рамках научно-исследовательской работы Восточно-Сибирского института медико-экологических исследований (Ангарск) проведено обследование 153 мужчин 41–58 лет (средний возраст 49,6±0,88 года), имеющих профессиональную патологию, обусловленную воздействием физических факторов.

Критерии включения в исследование: мужской пол, наличие ВБ профессионального генеза, отсутствие аутоиммунных заболеваний в анамнезе и острых респираторных инфекций на момент обследования. Критерии исключения: неподтверждённый диагноз ВБ и отсутствие информированного согласия.

Клинические и лабораторно-иммунологические исследования одобрены локальным этическим комитетом Восточно-Сибирского института медико-экологических исследований (протокол № 5 от 21.03.2023) и проведены в соответствии с принципами, заложенными в Хельсинкской декларации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека», с письменного информированного согласия обследуемых.

У всех лиц подтверждён диагноз ВБ на основании классификационных критериев болезней и состояний МКБ 10-го пересмотра. У 67 мужчин данное профессиональное заболевание вызвано воздействием локальной вибрации (1-я группа), у 86 — комбинированным воздействием локальной и общей вибрации (2-я группа). В 1-ю группу входили лица следующих профессий: сборщики-клепальщики, слесари-сборщики, проходчики, вальщики леса, монтажники, обрубщики и рамщики; во 2-ю группу — машинисты экскаватора, бульдозера, автогрейдера, буровой установки, крана, водители лесовоза КрАЗа, погрузчика, трактористы. У 47 пациентов с ВБ, обусловленной воздействием локальной вибрации (1-я группа), и у 64 мужчин с ВБ от комбинированного воздействия локальной и общей вибрации (2-я группа) установлена вторая профессиональная патология — НСТ. В каждой группе лица с НСТ были выделены в отдельные подгруппы.

В сыворотке крови, взятой у обследуемых, методом иммуноферментного анализа определяли уровни цитокинов: интерлейкина-1β (IL-1β), фактора некроза опухоли α (TNF-α), интерлейкина-4, -6, -8 (IL-4, IL-6, IL-8) при помощи наборов реагентов «Вектор-Бест». Также определяли содержание специфических аутоантител класса IgG с использованием тест-систем «ЭЛИ-Нейро-Тест» (НПО

[1] О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2019 году: Государственный доклад. Москва: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; 2020. 299 с.

«Иммункулус»). Изучены уровни аутоантител к рецепторам ацетилхолина (nACh-R), глутамата (NMDA-R), ГАМК (GABA-R), дофамина (DA-R), серотонина (SER-R).

Статистическую обработку результатов выполняли с использованием программы STATISTICA 6.0. Проверку на нормальность распределения признаков в выборке осуществляли методом Шапиро–Уилка, сравнение количественных показателей — непараметрическими тестами Краскела–Уоллиса и U-критерием Манна–Уитни, оценку взаимосвязей — ранговой корреляцией Спирмена и нелинейной регрессией. Результаты исследований представлены в виде значения медианы (Me), 25-го и 75-го процентилей (LQ–UQ). Различия считали статистически значимыми для теста Краскела–Уоллиса и корреляции Спирмена при p <0,05, для попарного сравнения — при p <0,0083.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В результате исследований установлено, что в подгруппах лиц с ВБ и НСТ уровень IL-1β был статистически значимо выше, чем у обследованных с ВБ, обусловленной воздействием локальной вибрации, без НСТ (p=0,001 и p <0,001 для подгрупп с НСТ и ВБ от локальной вибрации и комбинированного воздействия локальной и общей вибрации соответственно; табл. 1). Содержание IL-6 было выше подгруппах с ВБ, обусловленной комбинированным воздействием общей и локальной вибрации, с НСТ и без таковой, а также у лиц с НСТ и ВБ от локального воздействия вибрации. Однако межгрупповые различия не достигали уровня статистической значимости и имели характер тенденции по сравнению с подгруппой пациентов с ВБ от локального воздействия вибрации, не имеющих НСТ (p=0,027, p=0,033 и p=0,013 соответственно).

В ходе анализа отмечено, что во всех четырёх подгруппах цитокиновый профиль имел схожую структуру, однако у лиц, имеющих в качестве сопутствующей профессиональной патологии НСТ, уровни IL-1β были наиболее высокими. Максимальный уровень этого интерлейкина был у лиц с НСТ и ВБ, обусловленной комбинированным воздействием локальной и общей вибрации. Наименьший уровень как IL-1β, так и IL-6 был в когорте пациентов с ВБ, обусловленной воздействием локальной вибрации, и неотягощённых НСТ. Это позволяет предположить, что комбинированное воздействие шума, локальной и общей вибрации имеет однонаправленное влияние на уровень провоспалительного IL-1β и обладает синергией.

Поскольку аутоантитела являются ключевыми структурами в процессе клиренса организма от апоптированных клеток и их компонентов при естественном обновлении последних, они способны оказывать протективное действие и обнаруживаться в сыворотке здорового человека в незначительных количествах. В то же время

Таблица 1. Содержание цитокинов у лиц с профессиональной патологией, обусловленной воздействием физических факторов, Me (LQ–UQ)
Table 1. Cytokine content in individuals with occupational pathology due to exposure to physical factors, Me (LQ–UQ)

Показатель Indicator	Группа лиц с вибрационной болезнью от воздействия локальной вибрации Group of persons with vibration disease due to local vibration		Группа лиц с вибрационной болезнью от комбинированного воздействия локальной и общей вибрации Group of persons with vibration disease from combined impact of local and general vibration		p
	Подгруппа без нейросенсорной тугоухости Subgroup without sensorineural hearing loss	Подгруппа с нейросенсорной тугоухости Subgroup with sensorineural hearing loss	Подгруппа без нейросенсорной тугоухости Subgroup without sensorineural hearing loss	Подгруппа с нейросенсорной тугоухости Subgroup with sensorineural hearing loss	
IL-1β, пг/мл IL-1β (pg/ml)	1,20 (0,10–2,19)	6,10 (2,00–29,64)*	2,83 (0,95–21,61)	8,46 (2,22–30,51)*	0,001
IL-4, пг/мл IL-4 (pg/ml)	0,98 (0,72–1,63)	0,56 (0,15–2,79)	1,28 (0,03–4,22)	1,07 (0,01–3,59)	0,676
IL-6, пг/мл IL-6 (pg/ml)	2,92 (2,04–3,87)	4,37 (3,52–5,57)#	4,68 (3,35–12,34)#	4,35 (3,16–5,49)#	0,028
IL-8, пг/мл IL-8 (pg/ml)	6,73 (5,05–7,77)	8,95 (6,93–16,02)	7,89 (6,71–15,36)	7,78 (5,40–10,81)	0,087
TNF-α, пг/мл TNF-α (pg/ml)	0,44 (0,25–0,65)	0,81 (0,30–2,71)	0,50 (0,15–1,99)	0,73 (0,31–2,30)	0,337

Примечание. p — уровень статистической значимости, тест Краскела–Уоллиса, различия значимы при p <0,05; * различия статистически значимы по сравнению с подгруппой лиц с вибрационной болезнью от воздействия локальной вибрации, не имеющих нейросенсорной тугоухости, p <0,008; # тенденция к различиям по сравнению с подгруппой лиц с вибрационной болезнью от воздействия локальной вибрации, не имеющих нейросенсорной тугоухости, 0,008 <p <0,017.

Note. p — level of statistical significance, Kruskal–Wallis test, differences are significant at p <0.05; * the differences are statistically significant compared to the subgroup of people with vibration disease from the effects of local vibration who do not have sensorineural hearing loss, p <0.008; # trend for differences compared to the subgroup of patients with vibration disease from exposure to local vibration without sensorineural hearing loss, 0.008 <p <0.017.

повышенные уровни аутоантител могут быть причиной или маркером патологического процесса, сопровождающегося усиленной гибелью клеток [8].

Анализ сывороточного содержания специфических аутоантител к рецепторам нейромедиаторов не выявил статистически значимых межгрупповых различий (табл. 2).

Известно, что выработка антител регулируется цитокинами через активацию В-лимфоцитов [9, 10]. Следовательно, повышение уровней провоспалительных цитокинов и активация механизмов воспаления способны приводить к росту сывороточного содержания аутоантител. В связи с этим оценили взаимосвязи содержания цитокинов и аутоантител к нервной ткани при помощи регрессионного анализа. Были получены уравнения, описывающие роль цитокинового профиля в формировании уровней антител к нейромедиаторным рецепторам. Для группы пациентов с ВБ, обусловленной воздействием локальной вибрации, и без НСТ были установлены следующие зависимости: GABA-R=1,84–1,44*(IL-1β)–6,94*(TNF-α)+2,54*$(IL\text{-}1\beta)^2$+2,57*$(IL\text{-}6)^2$+6,87*$(TNF\text{-}\alpha)^2$ (R^2=0,89, p=0,013); DA-R=1,37–3,30*(IL-6)–7,62*(TNF-α)+2,23*$(IL\text{-}1\beta)^2$+3,48*$(IL\text{-}6)^2$+7,40*$(TNF\text{-}\alpha)^2$ (R^2=0,86, p=0,020). С НСТ получено следующее уравнение: NMDA-R=1,00–2,49*(IL-6)–2,50*(TNF-α)+2,41*$(TNF\text{-}\alpha)^2$ (R^2=0,85, p=0,029). Уравнение для лиц с ВБ от сочетанного воздействия локальной и общей вибрации, имеющих сопутствующую НСТ: SER-R=0,87+1,28*(IL-1β)–1,72*$(IL\text{-}1\beta)^2$ (R^2=0,66, p=0,021), где GABA-R, DA-R, NMDA-R и SER-R, IL-1β, IL-4, IL-6 и TNF-α — уровни соответствующих аутоантител и цитокинов. Для подгруппы с ВБ от сочетанного воздействия локальной и общей вибрации без НСТ статистически значимых уравнений не выявлено. Из представленных выше уравнений следует, что в подгруппе лиц с ВБ, обусловленной воздействием локальной вибрации, и не имеющих НСТ, содержание аутоантител к рецепторам нейромедиаторов в большей степени зависит от концентрации IL-1β, IL-4, IL-6 и TNF-α, чем у пациентов с ВБ от сочетанного воздействия общей и локальной вибрации или у лиц с НСТ.

ОБСУЖДЕНИЕ

Известно, что IL-1β, продуцируемый моноцитами, макрофагами, купферовскими клетками печени, клетками Лангерганса в эпидермисе и клетками микроглии, способен оказывать действие не только на местном, но и системном уровне, которое обусловлено активацией нейроэндокринной системы [9, 11]. Повышенная продукция IL-1β, которая в норме вызывает активацию защитных реакций, способна перерасти в неконтролируемое воспаление, повреждение тканей и стать частью патогенеза заболевания. Опосредованно через активацию IL-6 он может усиливать синтез антител всех классов иммуноглобулинов. В свою очередь, IL-6 может переключать реакции врождённого иммунитета и развитие защитных реакций

Таблица 2. Сравнительная оценка уровней антител к рецепторам нейромедиаторов у лиц с вибрационной болезнью в сочетании с нейросенсорной тугоухостью, Me (LQ–UQ)

Table 2. Comparative evaluation of neurotransmitter receptor antibody levels in individuals with vibration disease combined with sensorineural hearing loss, Me (LQ–UQ)

Показатель Indicator	Группа лиц с вибрационной болезнью от воздействия локальной вибрации Group of persons with vibration disease due to local vibration		Группа лиц с вибрационной болезнью от комбинированного воздействия локальной и общей вибрации Group of persons with vibration disease from combined impact of local and general vibration		p
	Подгруппа без нейросенсорной тугоухости Subgroup without sensorineural hearing loss	Подгруппа с нейросенсорной тугоухостью Subgroup with sensorineural hearing loss	Подгруппа без нейросенсорной тугоухости Subgroup without sensorineural hearing loss	Подгруппа с нейросенсорной тугоухостью Subgroup with sensorineural hearing loss	
Антитела к nACh-R, усл. ед. Antibody to nACh-R (c. u.)	0,46 (0,42–0,68)	0,50 (0,17–0,65)	0,55 (0,37–0,84)	0,55 (0,20–0,77)	0,728
Антитела к NMDA-R, усл. ед. Antibody to NMDA-R (c. u.)	0,40 (0,36–0,60)	0,39 (0,18–0,53)	0,41 (0,29–0,66)	0,50 (0,23–0,69)	0,480
Антитела к GABA-R, усл. ед. Antibody to GABA-R (c. u.)	0,55 (0,37–0,86)	0,48 (0,15–0,59)	0,47 (0,38–0,71)	0,56 (0,21–0,70)	0,349
Антитела к DA-R, усл. ед. Antibody to DA-R (c. u.)	0,49 (0,35–0,70)	0,37 (0,20–0,52)	0,45 (0,28–0,64)	0,47 (0,24–0,64)	0,153
Антитела к SER-R, усл. ед. Antibody to SER-R (c. u.)	0,49 (0,42–0,79)	0,51 (0,21–0,62)	0,51 (0,37–0,63)	0,59 (0,27–0,71)	0,682

Примечание. p — уровень статистической значимости, тест Краскела–Уоллиса, различия значимы при p <0,05.

Note. p — level of statistical significance, Kruskal–Wallis test, differences are significant at p <0.05.

на реакции приобретённого иммунитета. Более высокие уровни IL-1β и IL-6 в подгруппах с ВБ, отягощённой НСТ, могут указывать на протекание хронического воспаления и аутоиммунных процессов, поскольку показано, что повышенный уровень IL-6 приводит к патологии, связанной с аутоиммунными и воспалительными процессами. Возможно, что нарушение связей между уровнями цитокинов и аутоантител в подгруппах с ВБ от сочетанного воздействия локальной и общей вибрации с НСТ и без таковой обусловлено дисбалансом синтеза про- и противовоспалительных цитокинов, который происходит на определённом этапе развития патологии при воздействии вибрации, а также тем, что после манифестации профессиональной патологии (ВБ) рост нейрональных аутоантител может снижаться. Так как ранее было показано, что у лиц с ВБ уровни этих антител ниже, чем у стажированных работников без профессионального заболевания [12].

В ранее проведённых исследованиях установлены средние значения уровней ряда цитокинов аутоантител для практически здоровых мужчин. Так, сывороточное содержание IL-1β в группе условно здоровых лиц было 3,40 (1,21–6,19), IL-4 — 0,01 (0,01–0,69), IL-8 — 5,08 (1,41–13,40), TNF-α — 0,73 (0,01–1,47) пг/мл. Уровни аутоантител к nACh-R составили 0,34 (0,29–0,38), NMDA-R — 0,27 (0,26–0,29), GABA-R — 0,24 (0,22—0,28), DA-R — 0,26 (0,24–0,31), SER-R — 0,46 (0,36–0,47 усл. ед. [3, 13]. В связи с этим можно заключить, что у обследованных лиц с ВБ в сочетании с НСТ или без таковой содержание нейрональных антител выше, чем у практически здоровых мужчин, в 1,2–2,6 раза, что согласуется с данными, полученными в предыдущих работах [3, 7]. Кроме того, показано наличие демиелинизирующих процессов у лиц с ВБ, а также связь нейрональных антител с нарушением проведения нервных импульсов по нервам верхних и нижних конечностей [12].

Известно, что изменение количества серотонина, глутамата, ГАМК, ацетилхолина и дофамина в синапсах, нарушение их баланса в структурах головного мозга приводят к изменению биоэлектрической активности мозга при некоторых нейродегенеративных заболеваниях. Глутамат, который является одним из основных нейромедиаторов возбуждения, также используется в качестве предшественника синтеза ГАМК — медиатора тормозных синапсов центральной нервной системы. Выброс глутамата в синаптическую щель происходит посредством экзоцитоза с участием вольтаж-зависимых Ca-каналов. Из синаптической щели он поступает в астроциты, где аминируется до глутамина. Изменение уровня этого нейромедиатора из-за снижения способности астроцитов поддерживать оптимальный внеклеточный уровень глутамата, обратного захвата в нейронах и уменьшения количества его рецепторов предопределяет нарушение нейрофизиологических процессов в мозге, играет важную роль при его нейродегенеративных повреждениях [14, 15]. Причиной избыточного образования данного нейромедиатора могут быть провоспалительные цитокины IL-1β и TNFα, которые оказывают влияние на экспрессию его астроцитарных белков-переносчиков. Установлено, что при рассеянном склерозе TNFα может аутокринным способом, а также с помощью регуляции активности глутаминазы стимулировать выброс глутамата микроглией. Демиелинизированные аксоны также могут стать причиной повышенного синтеза и высвобождения этого медиатора из-за изменения локализации порообразующей α1B-субъединицы потенциал-управляемых Ca^{2+}-каналов на повреждённых аксонах. Кроме того, сам глутамат способен активировать свой синтез через метаботропные глутаматные рецепторы, локализованные на астроцитах [16]. Повышенные уровни медиатора и гиперактивация ионотропных рецепторов глутамата приводят к усиленному высвобождению Ca^{2+} из внутриклеточных депо в цитоплазму нейронов, что усиливает перекисное окисление липидов, оксидативный стресс и другие нейротоксические процессы, способные вызвать апоптоз клеток [15]. В совокупности данные литературы указывают на то, что глутаматные рецепторы играют значительную роль в изменении мембранного потенциала клеток, модуляции активности ионных каналов, активности образования свободных радикалов, участвуют в регуляции секреции цитокинов Т-клетками, процессах гибели нейронов, в частности, дофаминергических нейронов чёрной субстанции [15–17]. Таким образом, NMDA-рецепторы могут являться связующим звеном многих патогенетических событий (аутоиммунных реакций, воспаления, демиелинизации) при заболеваниях, сопровождающихся нейродегенеративными процессами, в том числе при ВБ. Подтверждение этого — выявленные в данной работе зависимости уровня GABA-R и NMDA-R от содержания цитокинов, а также аутоантител к рецепторам нейромедиаторов в подгруппах с ВБ от локальной вибрации без НСТ и с НСТ: $NMDA\text{-}R = 1{,}42(SER\text{-}R) - 0{,}62*(GABA\text{-}R)^2$ (R^2=0,82, p <0,001); $GABA\text{-}R = 0{,}70*(NMDA\text{-}R) - 0{,}62*(NMDA\text{-}R)^2 + 0{,}75*(DA\text{-}R)^2$ (R^2=0,99, p <0,001) соответственно, а также в когорте лиц с ВБ от сочетанного воздействия общей и локальной вибрации без НСТ: $GABA\text{-}R = 0{,}37 + 3{,}95*(nACh\text{-}R) - 4{,}06*(NMDA\text{-}R) - 4{,}86*(nACh\text{-}R)^2 + 5{,}32*(NMDA\text{-}R)^2$ (R^2=0,93, p <0,001).

Ограничение исследования: малочисленность групп, ограничивающая применение некоторых статистических методов, а также не позволяющая провести анализ взаимосвязей уровней цитокинов и антител при различной стажевой нагрузке, тяжести, стадийности заболевания и длительности периода разобщения с воздействием вредного производственного фактора.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты данного исследования подтверждают и дополняют полученные ранее данные о более высоких рисках развития нейроиммунного воспаления у пациентов с ВБ, обусловленной комбинированным воздействием общей и локальной вибрации, по сравнению

с лицами, имеющими ВБ от локальной вибрации. Наличие сопутствующей НСТ усугубляет протекание патологических процессов за счёт усиления сдвигов воспалительного характера и дисбаланса как в цитокиновом профиле, так и в нейромедиаторном обмене. Установлены отличительные особенности взаимосвязей аутоантител к нейромедиаторным рецепторам и цитокинов у лиц с ВБ различной этиологии и сопутствующей НСТ. Так, у пациентов с ВБ от локальной вибрации без НСТ наибольшее значение в формировании уровней антител к ГАМК-рецепторам имеет содержание IL-1β, TNF-α и IL-6, для дофаминовых рецепторов — IL-1β, IL-6 и TNF-α, при НСТ уровень аутоантител к рецепторам глутамата зависит от IL-6 и TNF-α; у лиц с ВБ от комбинированного воздействия локальной и общей вибрации, имеющих сопутствующую НСТ, содержание антител к рецепторам серотонина взаимосвязано с уровнем IL-1β.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Л.Б. Маснавиева — анализ и интерпретация результатов, обзор литературы, подготовка и написание текста статьи; Г.М. Бодиенкова — концепция и дизайн исследования, обзор литературы, редактирование статьи; Е.В. Боклаженко — сбор данных, анализ и интерпретация результатов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

Источник финансирования. Работа выполнена за счёт финансовых средств, выделенных в рамках Государственного задания ФГБНУ «Восточно-Сибирский институт медико-экологических исследований».

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией данной статьи.

Информированное согласие на участие в исследовании. Все участники до включения в исследование добровольно подписали форму информированного согласия, утверждённую в составе протокола исследования этическим комитетом.

ADDITIONAL INFORMATION

Authors' contribution. L.B. Masnavieva — analysis and interpretation of results, literature review, preparation and writing of the article; G.M. Bodienkova — study conception and design, literature review, editing the article; E.V. Boklazhenko — data collection, analysis and interpretation of results. All authors confirm that their authorship meets the international ICMJE criteria (all authors have made a significant contribution to the development of the concept, research and preparation of the article, read and approved the final version before publication).

Funding source. The work was carried out at the expense of funds allocated within the framework of the State Task FSBSI East-Siberian Institute of Medical and Ecological Research.

Competing interests. The authors confirm the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Patients' consent. Written consent was obtained from all the study participants before the study screening in according to the study protocol approved by the local ethic committee.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Khrupachev AG, Khadartsev AA, Sedova OA, et al. Quantitative assessment of the harmful effects of industrial noise and vibration on human health. *National Interests: Priorities and Security*. 2013;9(28):44–52. (In Russ.) EDN: QIYXLR
2. Babanov SA, Vorobyova EV. Features of diagnosis and course of vibration disease in the conditions of modern production. *Trudnyj Pacient (Difficult Patient)*. 2010;8(5):28–30. (In Russ.) EDN: OGBNTL
3. Bodienkova GM, Boklazhenko EV. Immunochemical markers of effect under exposure to risk factors causing vibration disease of different etiogenesis: comparative assessment. *Health Risk Analysis*. 2023;(2):149–154. doi: 10.21668/health.risk/2023.2.14 EDN: IMBTYX
4. Lapko IV, Kir'yakov VA, Pavlovskaya NA, Zheglova AV. Changes in hormones of pituitary-thyroid and pituitary-genital systems in workers with vibration disease and neurosensory deafness. *Russian Journal of Occupational Health and Industrial Ecology*. 2015;(10):26–30. EDN: UMUIQD
5. Miteva D, Vasilev GV, Velikova T. Role of specific autoantibodies in neurodegenerative diseases: pathogenic antibodies or promising biomarkers for diagnosis. *Antibodies (Basel)*. 2023;12(4):81. doi: 10.3390/antib12040081
6. Kirschstein T, Köhling R. Functional changes in neuronal circuits due to antibody-driven autoimmune response. *Neurobiol Dis*. 2023;184:106221. doi: 10.1016/j.nbd.2023.106221
7. Bodienkova GM, Boklazhenko EV. Comparative assessment of neurochemical indicators in patients with occupational pathology due to physical and chemical factors. *Neirokhimiya*. 2021;38(4):385–390. doi: 10.31857/S1027813321040026 EDN: KDXRLT
8. Poletaev AB *Molecular medical examination (new approaches to the early manifestation of pathological changes in the human body: guidelines for doctors*. Moscow: Immunculus; 2014. (In Russ.)
9. Kashtalyan OA, Ushakova LYu. Cytokines as universal regulation system. *Meditsinskie Novosti*. 2017;(9):3–7. EDN: ZHRKTB
10. Berezhnaya NM, Sepiashvili RI. Interleukins in the pathogenesis of atopic allergic diseases. *Allergology and Immunology*. 2014;15(3):169–176. (In Russ.) EDN: UCKODP
11. Ketlinskiy SA, Simbirtsev AS. *Cytokines*. St. Petersburg: Foliant; 2008. (In Russ.)
12. Rukavishnikov VS, Bodienkova GM, Kurchevenko SI, et al. Role of neuroautoimmune integration in pathogenesis of vibration disease. *Russian Journal of Occupational Health and Industrial Ecology*. 2017;(1):17–20. EDN: XYEXFZ
13. Bodienkova GM, Kurchevenko SI. Influence of industrial vibration on the level of antibodies against regulatory proteins of the nervous tissue. *Fiziologiya Cheloveka*. 2016;42(5):550–553. doi: 10.7868/S0131164616050039 EDN: WLNKEJ
14. Maragakis NJ, Rothstein JD. Glutamate transporters in neurologic disease. *Arch Neurol*. 2001;58(3):365–370 doi: 10.1001/archneur.58.3.365
15. Mironova YuS, Zhukova NG, Zhukova IA, et al. Parkinson's disease and glutamatergic system. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2018;118(5):138–142. doi: 10.17116/jnevro201811851138 EDN: XROHLV
16. Kuzmina USh, Zainullina LF, Vakhitov VA, et al. The role of glutamate in the pathogenesis of multiple sclerosis. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2019;119(8):160–167. doi: 10.17116/jnevro2019119081160 EDN: LMTRSO
17. Kolobov VV, Zakharova IA, Fomina VG, et al. Effect of antibodies to glutamate on caspase-3 activity in brain structures of rats with experimental Alzheimer's disease. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2013;154(4):425–427 doi: 10.1007/s10517-013-1967-x EDN: RFJFTJ

ОБ АВТОРАХ

***Бодиенкова Галина Михайловна,** д-р мед. наук., профессор;
адрес: Россия, 665827, Ангарск, микрорайон 12а, д. 3, а/я 1170;
ORCID: 0000-0003-0428-3063;
eLibrary SPIN: 7751-8515;
e-mail: immun11@yandex.ru

Маснавиева Людмила Борисовна, д-р биол. наук;
ORCID: 0000-0002-1400-6345;
eLibrary SPIN: 3794-7520;
e-mail: Masnavieva_Luda@mail.ru

Боклаженко Елена Валерьевна, канд. мед. наук;
ORCID: 0000-0002-2025-8303;
eLibrary SPIN: 9326-7806;
e-mail: immun11@yandex.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

AUTHORS' INFO

***Galina M. Bodienkova,** MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor;
address: 3 12a microdistrict, P.O.Box 1170, Angarsk, Russia, 665827;
ORCID: 0000-0003-0428-3063;
eLibrary SPIN: 7751-8515;
e-mail: immun11@yandex.ru

Liudmila B. Masnavieva, Dr. Sci. (Biology);
ORCID: 0000-0002-1400-6345;
eLibrary SPIN: 3794-7520;
e-mail: Masnavieva_Luda@mail.ru

Elena V. Boklazhenko, MD, Cand. Sci. (Medicine);
ORCID: 0000-0002-2025-8303;
eLibrary SPIN: 9326-7806;
e-mail: immun11@yandex.ru