

**ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ НАУЧНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ  
«ВОСТОЧНО-СИБИРСКИЙ ИНСТИТУТ МЕДИКО-ЭКОЛОГИЧЕСКИХ  
ИССЛЕДОВАНИЙ»**

*На правах рукописи*

**Чистова Надежда Павловна**

**БИОХИМИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ  
ДИСФУНКЦИИ У ЛИЦ С ВИБРАЦИОННОЙ  
БОЛЕЗНЬЮ И МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ**

3.2.4 – Медицина труда

Диссертация на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:  
доктор медицинских наук, доцент  
Кудаева Ирина Валерьевна

Ангарск – 2024

## СОДЕРЖАНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ДИСФУНКЦИИ ЭНДОТЕЛИЯ И РОЛИ ФАКТОРОВ, ВЛИЯЮЩИХ НА ЕЕ ФОРМИРОВАНИЕ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ).....	14
1.1 Влияние вибрации на организм работающих.....	14
1.2 Молекулярные маркеры эндотелиальной дисфункции и метаболических нарушений.....	16
1.3 Влияние локальной и общей вибрации на функцию эндотелия.....	21
1.4 Влияние метаболического синдрома на состояние эндотелия.....	24
1.5 Роль полиморфизмов генов-кандидатов в формировании сердечно-сосудистой патологии и метаболических нарушений.....	27
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	31
2.1 Объекты, объем и дизайн исследования.....	31
2.2 Методы исследования.....	34
2.2.1 Лабораторные методы.....	35
2.2.2 Статистические методы обработки и анализа материала.....	41
ГЛАВА 3. ОЦЕНКА МАРКЕРОВ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ И ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ У ЛИЦ С ВИБРАЦИОННОЙ БОЛЕЗНЬЮ.....	42
3.1. Маркеры метаболических нарушений у лиц с вибрационной болезнью.....	42
3.2. Маркеры эндотелиальной дисфункции у лиц с вибрационной болезнью.....	49
3.2.1 Вазоактивные маркеры у лиц с вибрационной болезнью.....	49
3.2.2 Маркеры проатерогенных изменений у лиц с вибрационной болезнью.....	52
3.2.3 Оценка агрегационной способности тромбоцитов у лиц с вибрационной болезнью .....	58

3.2.4. Естественные аутоантитела у лиц с вибрационной болезнью.....	65
3.3. Корреляционные взаимосвязи между маркерами метаболических нарушений и показателями эндотелиальной дисфункции.....	73
ГЛАВА 4. АНАЛИЗ ПРОИЗВОДСТВЕННОЙ ОБУСЛОВЛЕННОСТИ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА И БИОМАРКЕРОВ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ .....	80
ГЛАВА 5. РОЛЬ ГЕНЕТИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ В НАРУШЕНИИ ОБМЕНА ВЕЩЕСТВ И ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ЭНДОТЕЛИЯ У ЛИЦ С ВИБРАЦИОННОЙ БОЛЕЗНЮ.....	84
ГЛАВА 6. МАРКЕРЫ СОСУДИСТОГО ЭНДОТЕЛИЯ У ЛИЦ С ОТДЕЛЬНЫМИ КЛИНИЧЕСКИМИ ПРОЯВЛЕНИЯМИ ВИБРАЦИОННОЙ БОЛЕЗНИ.....	96
6.1. Основные клинические синдромы вибрационной болезни, выявленные у обследованных.....	96
6.2 Маркеры эндотелиальной дисфункции у лиц с различными клиническими проявлениями вибрационной болезни.....	99
ГЛАВА 7. ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	102
ВЫВОДЫ.....	114
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	117
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	119
ПРИЛОЖЕНИЕ. АКТЫ ВНЕДРЕНИЯ НАУЧНОЙ ПРОДУКЦИИ.....	156

## ВВЕДЕНИЕ

**Актуальность исследования.** Среди профессиональной патологии доля заболеваний, вызванных действием производственных физических факторов в Российской Федерации, в 2022 г. составила 47,1%, при этом вибрационная болезнь (ВБ) занимала второе место после заболеваний, связанных с воздействием производственного шума [39]. Вибрационная болезнь может быть вызвана локальной или общей вибрацией, а также их комбинированным воздействием. Основу ВБ составляют системные васкулопатии, обусловленные действием вибрации на сосуды микроциркуляторного русла: нарушение микрогемодиализации, мембранопатии, гипоксия, воспаление, оксидативный стресс, нейрогуморальные и гормональные сдвиги, формирование синдрома регенераторно-пластического дефицита [20, 60, 95, 101, 124, 156, 223, 241]. Установлено, что с увеличением времени контакта с вибрацией показатели состояния сосудистой стенки ухудшаются [116, 213], что свидетельствует о срыве ее адаптационных механизмов. При этом прогрессивное течение ВБ сопровождается эндотелиальной дисфункцией [53], при которой отмечается повышение агрегации тромбоцитов, уровня фактора Виллебранда, снижение концентрации NO [115], увеличение содержания ауто-антител к нейрональным белкам NF-200, GFAP, общему белку миелина [22], повышение выработки цитокинов Т-хелперов 1 типа направленности - интерлейкина-1-бета, интерлейкина-4, повышение содержания фактора некроза опухоли [1, 23, 147]. В ряде исследований показано, что при действии общей вибрации отмечается повышение концентрации эндотелина-1 и моноцитарного хемоаттрактантного протеина-1 [15], при локальной – повышение уровней тромбоцитарного фактора роста, фибронектина, увеличивается содержание криопротеинов [190, 202], при этом увеличение содержания эндотелина-1, трансформирующего ростового фактора бета, фактора роста эндотелия сосудов А, характерно как для действия локальной, так и общей вибрации [13]. Существуют работы, посвященные

изучению некоторых показателей, косвенно отражающих состояние эндотелия при комбинированном воздействии локальной и общей вибрации [69], однако, систематизированные исследования по данной теме отсутствуют.

Эндотелиальная дисфункция также может быть обусловлена нарушениями липидного и углеводного обменов, сопровождающих, в том числе, развитие метаболического синдрома (МС), частота которого в европейской и китайской популяциях составляет 20-30% [232, 269]. При метаболическом синдроме отмечаются нарушения таких функций эндотелия, как модулирование активности лейкоцитов и тромбоцитов, ингибирование адгезии лейкоцитов, диапедез, поддержание непроницаемости сосудистого барьера для клеток крови и белков плазмы [144]. Для МС характерны гипергомоцистеинемия и микроальбуминурия, снижение концентрации метаболитов азота и повышение содержания эндотелина-1, С-реактивного белка, фактора некроза опухоли, васкулоэндотелиального фактора роста, адипонектина, кемерина и оментина [82, 272].

На развитие эндотелиальной дисфункции и метаболического синдрома влияет и генетическая предрасположенность. Так, в настоящее время выявлено большое количество независимых генов, ассоциированных с сердечно-сосудистыми заболеваниями, в патогенезе которых важную роль играет дисфункция эндотелия. Известно, что полиморфизмы в гене параоксоназы 1 (PON1) и эндотелиальной NO-синтазы (eNOS) ассоциированы с ишемической болезнью сердца, повышенным риском атеросклероза сонных артерий, инсульта, инфаркта миокарда, а однонуклеотидные замены в гене эндотелина-1 (END) – с развитием артериальной гипертензии [172, 200]. Показано, что в развитии метаболического синдрома определенное значение имеют гены лептина (LEP), рецептора лептина (LEPR), переносчика жирных кислот (FABP2) [172, 199, 212]. В то же время, в литературе представлены неоднозначные данные о связи между полиморфизмами генов коактиватора рецептора пролифератора пероксисом (PPARGC1A), [183], ангиотензиногена (ANG) [169, 258] и риском развития сердечно-сосудистых заболеваний.

**Степень разработанности темы исследования.** В России изучением эндотелиальной дисфункции как патологического состояния, сопровождающего вибрационную болезнь, занимался С. А. Бабанов (2010, 2017, 2018, 2019), коморбидную патологию при вибрационной болезни исследовала О. Н. Герасименко (2019, 2022, 2023). Л. А. Шпагина (2007, 2011, 2014, 2015) изучала роль генетических факторов в формировании вибрационной болезни и сопровождающие ее коморбидные состояния. Исследования, показавшие проатерогенные нарушения при различной профессиональной патологии, проводили И. В. Кудаева (2019) и А. С. Байдина (2019).

Практически отсутствуют работы, направленные на изучение маркеров эндотелиальной дисфункции у лиц с ВБ, обусловленной комбинированным воздействием локальной и общей вибрации, а также у пациентов с ВБ в сочетании с МС и с различными клиническими проявлениями вибрационной болезни. Остаются малоизученными вопросы, касающиеся различий механизмов локального и комбинированного воздействия вибрации на состояние сосудов, в том числе, в сочетании ВБ с метаболическим синдромом. Недостаточность литературных данных о вкладе генетических факторов в развитие дисфункции эндотелия и метаболических нарушений, а также отсутствие информации об их роли при сопутствующем влиянии внешних факторов обуславливает актуальность этих исследований.

**Цель исследования:** Обосновать критериально значимые биохимические и молекулярно-генетические маркеры метаболических нарушений и эндотелиальной дисфункции у лиц с вибрационной болезнью при метаболическом синдроме.

**Задачи исследования:**

1. Выявить особенности изменения уровней биохимических маркеров метаболических нарушений и эндотелиальной дисфункции при

коморбидном течении метаболического синдрома у пациентов с вибрационной болезнью, обусловленной воздействием локальной вибрации и комбинированным воздействием локальной и общей вибрации.

2. Изучить производственную обусловленность метаболического синдрома и дислипидемии при вибрационной болезни.
3. Выявить ассоциации генов-кандидатов развития эндотелиальной дисфункции и метаболических нарушений с концентрациями кодируемых ими продуктов у лиц с вибрационной болезнью.
4. Оценить ассоциацию метаболического синдрома и маркеров эндотелиальной дисфункции с клиническими проявлениями вибрационной болезни.

**Научная новизна.** Доказано, что для лиц с вибрационной болезнью, независимо от вида вибрации и наличия метаболического синдрома, общей закономерностью является изменение показателей, характеризующих проявления эндотелиальной дисфункции в виде дисрегуляции сосудистого тонуса (повышение ангиотензина-1, уменьшение концентрации метаболитов NO), синтеза аутоантител к фосфолипидным компонентам мембран (рост титра ауто-АТ к бета2-гликопротеину-1) и снижение агрегационной функции тромбоцитов.

Установлена высокая степень производственной обусловленности метаболического синдрома и низкого уровня ХС ЛПВП, а также связь уровней вибрации и продолжительности стажа с концентрациями маркеров эндотелиальной дисфункции (ангиотензин-1, аутоантитела к бета2-гликопротеину-1, коллагену, плазмину) и метаболических нарушений (адипонектин).

Доказано, что для лиц с вибрационной болезнью характерно изменение уровней маркеров метаболических нарушений: независимо от вида вибрации – высокое содержание резистина и окисленных ЛПНП; при воздействии локальной вибрации, независимо от наличия метаболического синдрома – уровня лептина; в

сочетании с метаболическим синдромом - титра аутоантител к окисленным липопротеинам и рецептору инсулина, при вибрационной болезни, вызванной комбинированным воздействием локальной и общей вибрации, в сочетании с метаболическим синдромом – концентраций адипонектина и аутоантител к инсулину.

Установлены новые факты, касающиеся механизмов нарушения агрегационной функции тромбоцитов на начальной, обратимой и необратимой стадиях у лиц с вибрационной болезнью, обусловленной воздействием локальной вибрации в отсутствие коморбидной патологии (повышение аутоантител к плазмину) и при ее наличии (повышение аутоантител к eNOS).

Получены данные, расширяющие представления о роли генетических факторов в формировании абдоминального ожирения (Gln223Arg гена LEPR, Gly482Ser гена PPARGC1A), метаболических нарушений (Gln223Arg гена LEPR, Ala54Thr гена FABP2) и эндотелиальной дисфункции (Glu298Asn гена eNOS, Thr174Met гена ANG) у лиц с вибрационной болезнью.

Установлена ассоциация метаболического синдрома со степенью выраженности полиневропатии у лиц с вибрационной болезнью, вне зависимости от вида воздействующей вибрации.

Показано, что носительство неблагоприятных аллелей полиморфизмов Glu298Asn гена eNOS и Met235Thr гена AGT способствует развитию нарушений агрегационной функции тромбоцитов у лиц с периферическим ангиодистоническим синдромом при вибрационной болезни.

Установлена роль производственных и генетических факторов в развитии проатерогенных нарушений у пациентов с вибрационной болезнью – носителей минорных аллелей генов-кандидатов (Gly482Ser гена PPARGC1A, Gln223Arg гена LEPR, Ala54Thr гена FABP2).

**Практическая и теоретическая значимость.** На основе полученных результатов определены диагностические маркеры, направленные на выявление метаболических нарушений и эндотелиальной дисфункции у пациентов с ВБ,



обусловленной как воздействием локальной вибрации, так и комбинированным воздействием локальной и общей вибрации.

Получены факты о нарушении механизма регуляции лептином синтеза холестерина за счет инициации его обратного транспорта в виде ХС ЛПВП в печень у лиц с вибрационной болезнью, обусловленной воздействием локальной вибрации.

Практическое использование выявленных информативных биохимических и молекулярно-генетических маркеров повышает эффективность профилактических мероприятий и лечения вибрационной болезни, становится обоснованным мониторинг за состоянием здоровья пациентов с целью предотвращения формирования сердечно-сосудистой патологии.

Разработан и защищен патентом (патент РФ 2783252 С1 от 10 ноября 2022г.) способ оценки риска развития абдоминального ожирения у лиц с вибрационной болезнью, в соответствии с ним составлены методические рекомендации по применению медицинской технологии «Прогнозирование риска развития абдоминального ожирения у лиц с вибрационной болезнью» (авторы Кудяева И.В., Чистова Н.П., Маснавиева Л.Б.), утвержденные Ученым Советом от 25.10.2023г. Данные рекомендации включены в цикл лекций кафедры «Профпатология и гигиена» ФГБОУ ДПО ИГМАПО (акт внедрения от 05.12.2023г.), использованы в учебном процессе ФГБНУ ВСИМЭИ – в ординатуре по направлениям «Терапия» (дисциплина «Профпатология»), «Неврология», «Клиническая лабораторная диагностика», в аспирантуре по направлению «Медико-профилактическое дело» специализация «Медицина труда» (акт внедрения от 05.12.2023г.), применены в научно-образовательном процессе ФГБНУ «Научно-исследовательский институт медицины труда имени академика Н.Ф. Измерова» (акт внедрения от 25.12.2023г.).

Выявленный комплекс молекулярно-генетических маркеров регуляции сосудистого тонуса (Glu298Asn гена eNOS, Thr174Met гена ANG), адипокинов и их рецепторов (Gln223Arg гена LEPR, Gly482Ser гена PPARGC1A, Ala54Thr гена

FAVR2) может использоваться для дополнительной оценки индивидуального риска развития сосудистых и метаболических нарушений среди лиц, подвергающихся воздействию вибрации.

**Методология и методы исследования.** Проведено одномоментное поперечное исследование в группах пациентов с вибрационной болезнью, часть из которых имела метаболический синдром. Основной теоретический метод исследования – математический анализ, включал в себя применение критерия Шапиро-Уилка, анализ ANOVA Краскела-Уоллиса, метод U-критерия Манна-Уитни с поправкой Бонферонни, расчет доверительных интервалов, использование точного критерия Фишера, корреляционный анализ по Спирмену, дискриминантный анализ, расчет отношения шансов, относительного риска и этиологической доли, дискриминантный анализ, оценку генетических моделей с помощью программы SNPStats.

Применяли лабораторные методы: определение и оценка биохимических маркеров эндотелиальной дисфункции и метаболических нарушений, изучение полиморфизмов генов-кандидатов. Обследование пациентов проводилось с соблюдением этических принципов Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации и при наличии подписанного информированного согласия на участие в исследовании. Получено заключение локального этического комитета №32 от 10.09.2019г. Диссертационная работа выполнена в рамках научно-исследовательской работы ФГБНУ ВСИМЭИ №12201170028-1 «Изучение механизмов метаболических нарушений и их роли в качестве отягощающих факторов в формировании чувствительности к химическому и физическому воздействию».

#### **Положения, выносимые на защиту:**

1. Информативными диагностическими критериями поражения эндотелия при вибрационной болезни, независимо от наличия коморбидной патологии в виде метаболического синдрома, являются высокие уровни ангиотензина I и аутоантител к бета2гликопротеину-1, низкий титр аутоантител к плазмину и

нарушение агрегационной функции тромбоцитов.

2. Общей закономерностью метаболических нарушений при вибрационной болезни, независимо от вида воздействующей вибрации, является нарастание уровней окисленных ЛПНП и резистина. Высокое содержание лептина характерно для вибрационной болезни, обусловленной воздействием локальной вибрации, вне зависимости от наличия метаболического синдрома. Особенностью проявлений метаболического синдрома у пациентов с вибрационной болезнью, обусловленной воздействием локальной вибрации, является выработка аутоантител к окисленным липопротеинам и рецептору инсулина; при комбинированном воздействии локальной и общей вибрации – высокие уровни адипонектина и аутоантител к инсулину.
3. Для лиц с вибрационной болезнью, обусловленной воздействием как локальной вибрации, так и комбинированным воздействием локальной и общей вибрации, установлена высокая степень производственной обусловленности метаболического синдрома и низкого уровня ХС ЛПВП.
4. Персонафицированными маркерами риска развития и проявления ряда патогенетических процессов при вибрационной болезни (вне зависимости от вида воздействующей вибрации) являются однонуклеотидные полиморфизмы генов белковых молекул, регулирующих сосудистый тонус (Glu298Asn гена eNOS, Thr174Met гена ANG), ассоциированных с содержанием ауто-АТ к eNOS и ANCA, а также генов маркеров метаболических нарушений (Gln223Arg гена LEPR, Gly482Ser гена PPARGC1A, Ala54Thr гена FABP2), сопряженных с высокими уровнями холестерина, ХС ЛПНП, триглицеридов и лептина.

**Степень достоверности и апробация результатов исследования.**

Достоверность полученных результатов подтверждается достаточным объемом исследований и применением современных и соответствующих цели и задачам

работы методов. Основные результаты выполненного диссертационного исследования представлены и обсуждены на Межрегиональных научно-практических конференциях «Science Present and Future: Research Landscape in the 21<sup>st</sup> century» (Иркутск, 2020, 2021, 2023), IV и V Всероссийской научно-практических конференциях с международным участием «Фундаментальные и прикладные аспекты в медицине и биологии» (Иркутск, 2020, 2022), форуме «Кардиология XXI века: альянсы и потенциал» (Томск, 2021), IV и V Всероссийских научно-практических конференциях молодых ученых «Экология и здоровье населения» (Ангарск, 2021, 2023).

**Публикации.** По теме диссертации опубликовано 1 патент, 11 научных работ, в том числе 4 тезиса в сборниках материалов конференции и 7 статей – в научных журналах и изданиях, включенных ВАК в перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, из которых 6 входят в международную реферативную базу данных Scopus и 1 – Web of Science.

**Структура и объем диссертационной работы.** Диссертационная работа изложена на 159 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, главы, посвященной материалам и методам исследования, глав собственных исследований и заключения, выводов, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы и приложения. Список литературы представлен 276 источниками, в том числе 164 работами отечественных и 112 работами иностранных авторов. Работа проиллюстрирована с помощью 29 таблиц и 5 рисунков.

**Личный вклад автора.** Автором осуществлено планирование и организация исследования, сформулированы его цель и задачи, выполнена пробоподготовка, проведен анализ данных из санитарно-гигиенических характеристик и историй

болезни, выполнены статистическая обработка, анализ и обобщение полученных данных. Биохимические, иммуно-биохимические и молекулярно-генетические исследования проведены совместно с сотрудниками лаборатории иммуно-биохимических и молекулярно-генетических исследований в гигиене и лаборатории клинико-диагностических исследований. Личный вклад автора в накопление материала составляет около 85%, в анализе и обобщении материала – 95%.

# **ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ДИСФУНКЦИИ ЭНДОТЕЛИЯ И РОЛИ ФАКТОРОВ, ВЛИЯЮЩИХ НА ЕЕ ФОРМИРОВАНИЕ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)**

## **1.1 Влияние вибрации на организм работающих**

К одному из приоритетных научных направлений медицины труда относится изучение механизмов влияния на человека факторов окружающей и производственной среды. В настоящее время, как никогда, актуальна задача совершенствования уже существующих и разработки новых методов диагностики и лечения профессиональных заболеваний, раннее выявление неблагоприятного воздействия вредных производственных факторов [130].

Важным производственным физическим фактором является вибрация. Согласно п. 35 СанПиН 1.2.3685-21 [130] нормируются уровни локальной и общей транспортной, транспортно-технологической и технологической вибрации на стационарных рабочих местах, имеет место и комбинированное воздействие локальной и общей вибрации. Для снижения воздействия вибрации на организм работающих проводят технические и гигиенические мероприятия, регламентируют время работы в условиях вибрационного воздействия. Необходимо применять лечебно-профилактические мероприятия, направленные на снижение негативного эффекта воздействия вибрации [117].

Следует отметить, что развитию ВБ способствует охлаждающий микроклимат. Так, показатели заболеваемости ВБ у горнорабочих, находящихся под воздействием локальной вибрации в условиях круглогодичных отрицательных температур Севера намного выше [28]. В исследовании, проведенном в Малайзии, показано, что у лиц, подвергавшихся воздействию локальной вибрации при нагревающем микроклимате, вибрационная болезнь не развивалась [248].

Серьезную опасность представляет воздействие на человека общей

вибрации и комбинированного воздействия локальной и общей вибрации в диапазоне частот от 4 до 30 Гц, совпадающего с собственными частотами физиологических колебаний внутренних органов и являющегося для них резонансным [25]. Под воздействием производственной вибрации может отмечаться нарушение вегетативной иннервации, определяемое в виде вегетативно-сосудистых изменений [2], например, снижением показателей variability сердечного ритма [116, 163]. ВБ, как нозологическую форму, способно вызывать воздействие вибрации низкой, средней и высокой частоты, 16-200 Гц [12]. Следует отметить, что при воздействии вибрации высокочастотного спектра чаще может наблюдаться ангиодистонический синдром, при преобладании низких частот – чаще отмечается полиневропатия.

Развитие клинической картины ВБ при воздействии общей вибрации начинается с неспецифических проявлений: головных болей кратковременного характера, повышенной раздражительности, потливости, болей в конечностях. Далее ведущим становится ангиодистонический синдром, который сопровождается формированием вегетативно-сенсорной полинейропатии верхних и нижних конечностей, возникают нарушения ЦНС [12].

В клинической картине вибрационной болезни от воздействия локальной вибрации различают 3 степени выраженности. Начальная степень заболевания протекает с небольшим количеством симптомов, и состояние организма определяется как компенсированное, обратимое. Больные предъявляют жалобы на нерезкие боли в руках, чувство онемения, парестезии, выявляются нерезкие изменения тонуса капилляров. Вторая степень ВБ представляет собой стадию умеренно выраженных проявлений, у обследуемых лиц наблюдаются дистонические изменения тонуса не только капилляров, но и более крупных сосудов. Третья степень ВБ – период выраженных проявлений сосудистых, трофических и чувствительных расстройств [12, 96].

Таким образом, ВБ характеризуется полиморфной картиной поражения вегетативной и соматической нервной системы, а также сопровождается

нарушением периферического кровообращения, при котором отмечаются изменения сосудов микроциркуляторного русла.

## **1.2.Молекулярные маркеры эндотелиальной дисфункции и метаболических нарушений**

Регуляция тонуса сосудов осуществляется секретируемыми эндотелием вазоконстрикторами (эндотелин, тромбоксан А<sub>2</sub>, ангиотензин-II, простогландин H<sub>2</sub>), вазодилататорами (оксид азота (NO), эндотелийзависимый расслабляющий фактор, простаглицлин, брадикинин) и другими вазоактивными веществами (тромбомодулин, тромбоспондин, коллаген, адреномедулин, фактор Вилленбранда) [45, 80].

Эндотелин-1 (ЭТ-1) является выраженным вазоконстриктором, концентрация которого повышается при поражении эндотелия. ЭТ-1 с высокой скоростью образуется под влиянием многих факторов – гипоксия, гиперхолестеринемия, гипергликемия, механические воздействия, высокие уровни цитокинов, молекул адгезии, факторов роста, адреналина и других вазоконстрикторов, тромбина [103, 161]. Он играет определенную роль в развитии системной гипертензии, участвуя в почечном выделении натрия и увеличении диуреза в почках, через сужение коронарных артерий вызывает ишемию миокарда и кардиодепрессию [172, 218]. Высокие уровни ЭТ-1 характерны для атеросклероза, неспецифического аортоартериита, облитерирующего тромбангиита, и других заболеваний, протекающих с повреждением эндотелия [162]. Его продукцию ингибирует по принципу обратной связи оксид азота (NO).

Наряду с эндотелином-1 ключевым вазоконстриктором является ангиотензин II, компонент ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) – гуморальной системы регуляции артериального давления прессорного действия. Исходный компонент РААС – ангиотензиноген синтезируется печенью и адипоцитами жировой ткани, под действием ренина он превращается в



ангиотензин-I [97]. Путем реакции с ангиотензин-превращающим ферментом [69], ангиотензин-I трансформируется в биологически активное вещество – ангиотензин-II, который реализует свой эффект через ангиотензиновые рецепторы 1 – 4 типа (АТ-рецепторы) [219]. Воздействуя на АТ-рецепторы 1 типа, ангиотензин-II проявляет вазоконстрикторные реакции, повышает АД, регулирует почечную фильтрацию, водно-солевой обмен, способствует пролиферации гладкомышечных клеток сосудов, содействует транспорту в эндотелий липопротеинов низкой плотности. При взаимодействии ангиотензина-II с АТ-рецепторами 2 типа происходит вазодилатация через систему NO и брадикинина, уменьшение выработки провоспалительных цитокинов, активация регенеративных процессов в стенке сосуда [219]. Дисрегуляция системы РААС приводит к развитию артериальной гипертонии, атеросклеротическому поражению сосудов, гипертрофии миокарда, миофиброзу [84].

Антиподом вазоконстрикторов – самым мощным вазодилататором, который вырабатывается эндотелием, является NO [44, 57, 164]. Он представляет собой неустойчивую молекулу, время нахождения в неизменном виде в крови которой составляет около пяти секунд, его уровень зависит от функциональной способности эндотелия. В связи с этим, гораздо больший объем составляют его производные: нитриты, нитраты, пероксинитриты, тионитриты, период жизни которых в организме составляет несколько минут [94]. Стимулами активации секреции NO служат увеличение напряжения сдвига и повышение внутриклеточной концентрации кальция. Снижение его продукции может происходить по ряду причин: дефект субстратов и кофакторов, действие ингибиторов, нарушение экспрессии eNOS клетками эндотелия, увеличенная про- и антиоксидантная активность внутренней среды [187, 249, 254, 260]. Показано, что на ранних стадиях АГ продукция NO компенсаторно повышается, однако, при развившейся гипертонии его уровень снижается. Введение в кровь L-аргинина, предшественника NO, уменьшает активацию и адгезию лейкоцитов и тромбоцитов к эндотелию сосуда, угнетает синтез эндотелина-1 [59].

Установлено, что пероксинитрит образуется в результате соединения с NO активных форм кислорода, которые генерируются, в том числе, гомоцистеиновой кислотой, продуктом гомоцистеина [23]. Повышенные уровни гомоцистеина представляют собой как независимый фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний, так и компонент, усугубляющий протекание диабетических микро- и макрососудистых осложнений [3, 35]. Кроме того, производное гомоцистеина S-нитрозо-L-гомоцистеин способствует подавлению активности eNOS и снижает биодоступность NO [213]. В комплексе с S-нитрозоглутатионом он способствует угнетению агрегационной активности тромбоцитов и снижению скорости полимеризации фибриногена человека, что способствует тромбообразованию [91]. Гипергомоцистеинемия (содержание гомоцистеина в крови более 15 мкмоль/л) является независимым фактором риска атеросклероза и тромбоза церебральных, коронарных, периферических артерий, прогностическим маркером рецидивирующих расстройств кровообращения и их летального исхода [83, 148].

Резюмируя вышеизложенное, можно прийти к выводу, что оксидативный стресс, нарушенная NO-вазодилатация, усиленный тромбогенез и коагуляция, цитотоксичность молекул гомоцистеина, являются ключевыми в механизме развития эндотелиальной дисфункции и сердечно-сосудистых заболеваний [3, 128].

Окислительный стресс в комплексе с гиперлипидемией создают благоприятные условия для перекисного окисления липидов (ПОЛ). Окисленные ЛПНП (окЛПНП) обладают более атерогенными свойствами [214], чем нативные липопротеиды низкой плотности (ЛПНП). Они активируют макрофаги, оказывают цитотоксическое действие на эндотелиальные клетки и увеличивают тромбоцитарную активность, тем самым инициируя развитие атеросклеротического процесса [73, 123, 233]. ОкЛПНП и антитела к ним образуют иммунные комплексы и связываются с интимой сосуда, повреждая эндотелий [92, 178].

По данным исследования Фефеловой Е.В., при гипертонической болезни

значения окЛПНП существенно не отличались от контрольных, однако уровень антител к окЛПНП оказался ниже уровня контроля на 48,9 % и коррелировал со степенью атеросклеротических поражений коронарных, сонных и периферических артерий [134]. Возможно, титры антител к окЛПНП коррелируют с темпом прогрессирования атеросклероза, а не с наличием самих атеросклеротических изменений в стенке сосуда [177].

Окислительный стресс, в свою очередь, служит триггером острого воспаления, маркером которого является С-реактивный белок. Повышенные уровни высокочувствительного С-реактивного белка (СРБ) и фибриногена (воспалительные белки, синтезируемые клетками печени) также являются фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний [79]. С-реактивный белок является неспецифическим маркером хронического воспаления, который стимулирует выработку молекул адгезии (SICAM-1), увеличивает экспрессию моноцитарного хемоаттрактантного протеина-1, цитокинов и ЭТ-1 в эндотелии [43]. СРБ способствует адгезии лейкоцитов сосудистым эндотелием и захвату макрофагами ЛПНП, активирует систему комплемента и перекисное окисление липидов, усугубляя дисфункцию эндотелия [87]. Выявлено повышение содержания СРБ при МС. Повышенный уровень СРБ считается прогностическим маркером неблагоприятных исходов ССЗ [61, 93, 160].

Наряду с вазоконстрикторами и вазодилататорами, маркерами окислительного стресса и воспаления, в патогенезе вибрационной болезни и метаболического синдрома важную роль играют биологические активные вещества, синтезируемые жировой тканью. Одним из основных адипокинов жировой ткани считается лептин, который регулирует пищевое поведение, активирует симпатическую нервную систему, опосредованно способствуя развитию метаболического синдрома [152]. В головном мозге лептин, воздействуя через свои специфические рецепторы (LEPR), регулирует экспрессию нейропептидов и нейротрансмиттеров [77]. Органами-мишенями лептина являются также некоторые периферические органы и ткани (кишечник, печень,

островки Лангерганса поджелудочной железы (В клетки), белая жировая ткань) [255]. При этом установлено, что избыток лептина может способствовать развитию атеросклероза, за счет увеличения прикрепления адгезивных молекул к поверхности эндотелия и активации тромбообразования, имеется прямая связь высокого уровня лептина и выраженности атеросклероза сонных артерий.

Другой гормон жировой ткани – резистин, также служит прогностическим фактором развития и неблагоприятного исхода сердечно-сосудистых заболеваний. Высокие уровни резистина характерны для пациентов с такими компонентами МС как АГ и абдоминальное ожирение [48, 55, 120, 153]. Установлено, что высокие концентрации резистина способствуют дифференцировке адипоцитов и угнетают адипогенез. В исследованиях, включающих пациентов с нарушенной толерантностью к глюкозе, выявлено высокое содержание резистина в плазме крови, однако прямой связи с другими показателями инсулинорезистентности – уровнями глюкозы, инсулина, липидов выявлено не было [26, 129]. Резистин опосредованно, путем активации молекул межклеточной адгезии, участвует в активации синтеза ЭТ-1 клетками эндотелия и снижает образование NO, воздействуя на эндотелиальную NO-синтазу [208, 252].

В настоящее время особый интерес вызывают исследования уровней естественных аутоантител (ауто-АТ). Рост титров ауто-АТ определенного профиля характерен для различных патологических процессов и состояний, в том числе, относящихся к аутоиммунным. Экспериментально доказано, что молекулярные сигналы опасности, поступающие от поврежденной ткани, индуцируют транзиторные аутоиммунные реакции, которые сопровождаются ростом сывороточного содержания ауто-АТ соответствующей тканевой специфичности. Уровни продукции естественных ауто-АТ регулируются по принципу обратной связи количеством и доступностью молекул соответствующих антигенов. Присутствие в организме различных ауто-АТ класса IgG в определенных концентрациях физиологично [51, 170].

Иммунная система с помощью механизмов аутоклиренса и ауторепарации

активно участвует в поддержании гомеостаза в организме. Установлено, что в большинстве случаев ауто-АТ участвуют в клиренсе не напрямую, а опосредованно, через апоптоз клеток-мишеней, при этом ауто-АТ могут выполнять функцию в качестве опсопинов-сигнатур, маркирующих эндогенные молекулы или частицы [108, 109].

Таким образом, данные литературы свидетельствуют, что нарушение функции эндотелия сопровождается изменением содержания или активности ее молекулярных маркеров: происходит сдвиг соотношения уровней вазоконстрикторов (эндотелин-1 и ангиотензин-II) и вазодилаторов (NO) в сторону усиления вазоспазма, увеличения агрегации и адгезии тромбоцитов, развития воспалительных реакций в эндотелии, о чем свидетельствуют повышенные уровни С-реактивного белка, повышение концентрации гомоцистеина, а также усиление процессов пероксидации с повышенным образованием окисленных форм ЛПНП, развитие окислительного стресса. В то же время, механизмы формирования ДЭ у лиц с ВБ и МС могут отличаться от вышеперечисленных.

### **1.3 Влияние локальной и общей вибрации на функцию эндотелия**

Для клинической картины ВБ характерны изменения состояния микрососудистого русла, проявляющиеся дисфункцией эндотелия [262]. Состояние эндотелия можно оценить путем исследования реологических свойств крови, иммунологических агентов, показателей гемостаза, вазоконстрикторных и вазодилаторных биомаркеров. Так, в исследовании Потеряевой Е.Л. отмечено статистически значимое увеличение агрегационных свойств тромбоцитов у пациентов как с начальной, так и умеренно выраженной формой ВБ, при этом агрегация тромбоцитов сопровождалась изменениями процессов перекисного окисления липидов и увеличением активности ферментов [115].

О десинхронизации цитокиновой регуляции иммунитета, участии стенки

сосуда в воспалительных реакциях и формировании дисфункции эндотелия (ДЭ) в группах рабочих, подвергавшихся воздействию общей вибрации, свидетельствуют более высокие уровни фактора Вилленбранда, эндотелина-1, провоспалительных цитокинов: интерлейкина-1b (ИЛ-1b), интерлейкина-8 (ИЛ-8), фактора некроза опухоли альфа (ФНО- $\alpha$ ), и пониженное содержание противовоспалительного цитокина – интерлейкина-4 (ИЛ-4) [13, 15, 16, 22, 147]. Также в группе лиц, экспонированных общей вибрацией, отмечалось изменение показателей гемостаза – повышение уровней факторов роста – трансформирующего ростового фактора бета (ТФР- $\beta$ ), фактора роста эндотелия сосудов (VEGF-A), фактора роста тромбоцитов (PDGF-BB) и увеличение концентрации фибронектина, моноцитарного хемоаттрактантного протеина-1 (MCP-1) [13, 27]. В исследованиях, посвященных воздействию локальной вибрации, наблюдалось повышение уровня простаглицина в группе лиц с диагностированной ВБ I-II степени, увеличение содержания ФНО- $\alpha$ , иммуноглобулинов М и G, ослабление активности противовоспалительного цитокина – интерлейкина-10 (ИЛ-10) [113, 136]. Таким образом, как воздействие локальной, так и воздействие общей вибрации приводит к изменениям в иммунной системе в сторону активации провоспалительных реакций, воздействующих на функциональное состояние сосудистой стенки. Вызывает интерес, что для доклинических проявлений ВБ характерны как трансформация иммунореактивности, в сторону увеличения содержания цитокинов ИЛ-1b, ИЛ-4, белка S-100 $\beta$ , снижения уровней ФНО- $\alpha$ , иммуноглобулинов М и G, так и функциональные изменения метаболизма соединительной ткани – рост содержания свободного и пептидно-связанного оксипролина, гликозамингликансульфатов, антител к атипичным коллагенам [63, 70].

В работе Власовой Е. М. установлено, что у машинистов горных выемочных машин, подвергавшихся воздействию комплекса вредных факторов, значимое место в которых занимала общая вибрация, в 2,4 раза чаще регистрировались гипер- и дислипидемия, при этом отмечалось

преимущественное увеличение общего холестерина и снижение холестерина липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), в 2 раза чаще наблюдалась гипергликемия, свидетельствующая о наличии метаболических нарушений, которые могут приводить к развитию эндотелиальной дисфункции [56]. Аналогичные исследования показали рост содержания в крови насыщенных и мононенасыщенных жирных кислот (ЖК), понижение концентрации полиненасыщенных ЖК у лиц с ВБ различной степени выраженности [107, 242].

Исследования эндотелиальной системы у шахтеров-подземников выявили биохимические признаки ДЭ, проявляющиеся ростом содержания эндотелина-1 (ЭТ-1), тромбомодулина, гипергомоцистеинемией, снижением уровня стабильных метаболитов NO. Кроме того отмечено влияние стажа подземных работ на состояние эндотелиальной системы, угнетение синтеза тромбомодулина при стаже более 20 лет [86, 101]. Снижение эндотелий-зависимой вазодилатации, которая характеризуется значительным снижением концентрации метаболитов NO при достаточно высоком уровне сосудосуживающего фактора – эндотелина-1, имеет место и у здоровых шахтеров, что указывает на начало формирования эндотелиальной дисфункции [58, 133]. Снижение синтеза NO, в свою очередь, обуславливает увеличение агрегационной способности тромбоцитов [19].

Гематологические исследования в сыворотке клеточных элементов у рабочих с ВБ I, II степени тяжести показали увеличение объема эритроцитов и концентрации гемоглобина, содержания эозинофилов и моноцитов, более низкое процентное отношение сегментноядерных нейтрофилов [4, 102].

У пациентов с ВБ в сочетании с артериальной гипертензией (АГ), вне зависимости от вида воздействующей вибрации, наблюдалось значимое повышение концентраций ЭТ-1, фактора Вилленбранда, ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1b, ИЛ-8, сосудистых факторов роста – TGF- $\beta$ 1, VEGF-A, PDGF-BB, фибронектина, и снижение содержания ИЛ-4, иммуноглобулинов А, М, G в крови [10, 11, 14, 15]. В исследовании Шпагиной Л.А. у лиц с ВБ и АГ выявлены как изменение соотношения эндотелин-1/метаболиты оксида азота в сторону проявления

вазоконстрикторных процессов, так и индукция АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов [99].

Таким образом, вышеперечисленные изменения иммунохимических, биохимических, гематологических показателей и сигнальных белков указывают на формирование эндотелиальной дисфункции у лиц с вибрационной болезнью. Однако, не в полной мере остается освещенным вопрос различий проявлений дисфункции эндотелия при вибрационной болезни, вызванной воздействием локальной вибрации и обусловленной комбинированным воздействием локальной и общей вибрации.

#### **1.4. Влияние метаболического синдрома на состояние эндотелия**

Метаболический синдром (МС) – это неуклонно прогрессирующее состояние, включающее абдоминальное ожирение, инсулинорезистентность (ИР), гипергликемию, дислипидемию, артериальную гипертензию (АГ), нарушение системы гемостаза, хроническое субклиническое воспаление [104, 191]. Наличие МС является фактором риска и предиктором неблагоприятных исходов сердечно-сосудистых заболеваний [85, 231, 274]. В 95 % случаев основной компонент МС – это абдоминальное ожирение – которое у 60 % имеющих его лиц является следствием реакции на стресс, в том числе производственный [72, 146].

Все клетки жировой ткани являются производными рыхлой соединительной ткани. Жировая ткань *in vivo* содержит: а) пул инсулинонезависимых висцеральных жировых клеток (ВЖК) сальника и забрюшинной клетчатки; б) инсулинозависимые подкожные адипоциты, сформировавшиеся в процессе эволюции для обеспечения энергией клеток скелетной мышечной ткани. ВЖК, окружающая внутренние органы, выполняет функции питания, гомеостаза, адаптации к стрессовым условиям, а также участвует в биологических реакциях экскреции и воспаления. Подкожные адипоциты обеспечивают энергией клетки скелетной мышечной ткани [143, 276]. Клетки жировой ткани, в большей степени



висцеральные, в меньшей - подкожные адипоциты, составляют паракринные сообщества, секретирующие более 30 сигнальных веществ: провоспалительные цитокины – ИЛ-6, ИЛ-8, фактор некроза опухоли- $\alpha$ , гормоны жировой ткани - лептин, резистин, адипонектин; компонент системы фибринолиза - ингибитор активатора плазминогена-1 (ИАП-1); факторы системы комплемента – адипсин, адипонектин; регуляторы метаболизма липидов – липопротеинлипаза, аполипопротеин Е, белок-переносчик эфира холестерина; вещества, регулирующие артериальное давление – ангиотензиноген, ангиотензин I и II, ренин; ферменты стероидного метаболизма – цитохром Р-450-зависимая ароматаза и др. [18, 41, 65, 125]. При МС в большей степени увеличивается масса ВЖК, в то время как при ожирении чаще наблюдается увеличение массы подкожных адипоцитов [143]. Ожирение является причиной воспаления, которое не приводит к уменьшению массы жировой ткани, и лишь увеличивает ее, поскольку хемокины адипоцитов, в свою очередь, ускоряют приток новых нейтрофилов, макрофагов и лимфоцитов в жировую ткань, при этом снижается чувствительность тканей к инсулину [100, 272].

Хроническое воспаление жировой ткани при ожирении имеет особое значение в формировании эндотелиальной дисфункции. В жировой ткани постоянно находятся клетки иммунитета – лимфоциты и натуральные киллеры, а при выделении хемокинов адипоцитами в ткань мигрируют макрофаги [156]. В свою очередь, активированные лейкоциты проникают в сосудистую стенку, выделяют цитокины и хемокины и тем самым поддерживают в ней воспалительный процесс [155]. Наряду с клеточной инфильтрацией, воспаление сопровождается процессами фиброза, изменениями микроциркуляции – замедляется кровоток, повышается проницаемость стенки сосудов в результате фенестрации капилляров [156]. Хроническая секреция цитокинов способствует развитию гипертриглицеридемии и стимулирует синтез липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП) [114, 127].

С развитием ожирения происходит снижение антиоксидантной защиты,

повышение активности перекисных процессов и накопление продуктов пероксидации. Активные формы кислорода воздействуют на адгезивные молекулы (молекулы межклеточной адгезии 1 типа, молекулы адгезии сосудистого эндотелия 1 типа), изменяя активность клеточной инфильтрации и функцию эндотелия, и повреждают  $\beta$ -клетки островков Лангерганса [106]. Нарушения метаболизма глюкозы при инсулинорезистентности сопровождаются ухудшением эндотелий-зависимой и инсулин-опосредованной вазодилатации. Гипергликемия служит важным пусковым механизмом в развитии сосудистых осложнений, риск сердечно-сосудистых заболеваний и смертности повышается уже при преддиабетических состояниях [79].

Поскольку люди с метаболическим синдромом предрасположены к развитию сердечно-сосудистой патологии, было высказано предположение, что они также могут быть подвержены большему риску развития периферического ангиодистонического синдрома при воздействии профессиональной вибрации. Для доказательства данного предположения воздействие локальной вибрации изучалось на тощих и тучных крысах. В результате эксперимента установлено, что снижение чувствительности артерий к ацетилхолин-индуцированной вазодилатации было наиболее заметно у тучных крыс [275]. В связи с этим можно предположить, что сосудистая дисфункция, вызванная МС, может сделать работников более восприимчивыми к сосудистым повреждениям, обусловленным воздействием вибрации и подвергнуть их большему риску развития периферического ангиодистонического синдрома.

На основании вышеизложенного, можно заключить, что МС сопровождается хроническим воспалением, протекающим в жировой ткани, гипергликемией и усилением процессов перекисного окисления липидов, что может влиять на состояние сосудистой стенки у пациентов с ВБ наряду с воздействием вибрации, вызывая формирование ДЭ.

### 1.5. Роль полиморфизмов генов-кандидатов в формировании сосудистой патологии и метаболических нарушений

Известно, что в формирование метаболических нарушений и сопутствующих им сердечно-сосудистых заболеваний вносят вклад неблагоприятные полиморфные варианты таких генов как LEP и LEPR, FABP2, PPARGC1A, eNOS, EDN1, AGT. В то же время, остаются малоисследованными фенотипические проявления мутантных и нормальных аллелей вышеуказанных генов-кандидатов в условиях неблагоприятного воздействия факторов производственной среды.

Установлено, что лептин в совокупности с рецептором лептина, образует циркулирующие комплексы, способные проникать через гематоэнцефалический барьер и воздействовать на гипоталамус, оказывая воздействие на потребление пищи и энергетические траты организма [76, 152]. Ген лептина LEP находится в локусе 7q31.3, в наибольшей степени исследованы такие его полиморфизмы как - 2548G/A (rs 7799039) и 19G/A (rs 2167270). Установлено, что лица с генотипами G2548A и A2548A предрасположены к развитию АГ [179]. Носительство полиморфных вариантов 2548A, 19A LEP ассоциировано с ожирением и формированием сахарного диабета 2 типа.

Ген рецептора лептина находится на 1 хромосоме в локусе 1p31. Представляет интерес его полиморфизм LEPR Gln223Arg (rs 1137101). Полиморфный вариант 223Arg ассоциирован с повышенными уровнями лептина и предрасполагает к избыточной массе тела и СД 2 типа [214, 216, 213, 219, 269]. В то же время, исследование Т. Furusawa установило, что мутантный аллель 223Arg полиморфизма Gln223Arg гена LEPR снижает риск развития ожирения [206]. В анализе, проведенном среди жителей Украины, обнаружена ассоциация носительства аллеля 223Arg с ишемической болезнью сердца [192].

Большой вклад в развитие гипертриглицеридемии при МС вносит избыточное количество жирных кислот (ЖК). Белок – переносчик жирных кислот

кодируется геном FABP2, который расположен в локусе 4q28-4q31. [259]. При полиморфизме FABP2 G163A (rs 1799883) происходит замена в белковом продукте аланина на треонин (Ala54Thr). Треонинсодержащий белок обладает большим сродством к ЖК [226]. После приема пищи у носителей гомозиготного генотипа Thr54Thr отмечается повышение концентрации триглицеридов и 14-18-углеродных жирных кислот и глюкозы в крови [6, 7, 234]. Несколько клинических исследований показали, что полиморфный вариант 54Thr гена FABP2 ассоциирован с атеросклерозом [64]. Носители варианта 54Thr имеют более высокий индекс массы тела, абдоминальное ожирение и повышенный уровень лептина [33].

Установлено, что к маркерам метаболических нарушений относятся ядерные транскрипционные факторы, рецепторы, активируемые пролифераторами пероксисом (PPAR) которые подразделяются на три типа - альфа, бета/дельта и гамма [119]. Установлено, что полиморфизм C34G гена PPARG (rs1801282) с соответствующими заменами цитозина на гуанин и аминокислоты пролина на аланин (Pro12Ala) вовлечен в патогенез ожирения. Мутантный аллель 12Ala в гомо- и гетерозиготном состоянии способствует нарушению чувствительности тканей к инсулину [8, 165]. Участвуя в регуляции уровней липидов и энергетического обмена, PPARG может опосредованно оказывать влияние на развитие заболеваний сердечно-сосудистой системы [203].

Ген PPARGC1A определяет нуклеотидную последовательность коактиватора гамма-рецептора, активирующего пролиферацию пероксисом, наиболее изученным полиморфизмом для него является Gly482Ser (rs 8192678). Изменение функции коактиватора, характерное для лиц с мутантным генотипом Gly482Ser, может приводить к увеличению образования триглицеридов. Проведенные исследования выявили ассоциацию полиморфного варианта 482Ser с сахарным диабетом 2-го типа, абдоминальным ожирением и ишемической болезнью сердца [180, 253, 263].

Основной вазодилататор – NO - образуется из аминокислоты L-аргинина

под действием фермента – синтазы оксида азота (NOS). Ген, кодирующий eNOS, находится в хромосоме 7q35–36 и состоит из 26 экзонов. Полиморфизм G894T (rs 1799983) гена eNOS в экзоне 7 вызывает замену Glu на Asn в 298 позиции белка (Gln298Asn). Гомозиготный генотип Asn298Asn ассоциирован со снижением ферментативной активности eNOS, снижением продукции NO и уменьшением ответной реакции сосудов на вазоконстрикторы [49, 182, 205, 230]. Носительство полиморфного варианта 298Asn служит фактором риска развития АГ, атеросклероза, ишемической болезни сердца и цереброваскулярных заболеваний, в том числе при их сочетании с ВБ [111, 139, **151**].

Ген другого маркера ДЭ, эндотелина-1, находится в локусе 6p24-23. Представляют интерес генетические полиморфизмы гена EDN1 G8002A (rs2071942), Lys198Asn (rs 5370). Аллель 8002A ассоциирован с сердечно-легочными заболеваниями, наличием ишемической болезни сердца и инфарктом миокарда в анамнезе. Повышение концентрации эндотелина-1 в крови не установило статистически значимой связи с носительством варианта 8002A. Гомозиготный генотип же Asn198Asn ассоциирован с высокими уровнями данного вазоконстриктора [220]. Носительство варианта 198Asn может быть ассоциировано как с большим, так и с меньшим риском развития АГ, а также высоким риском легочной гипертензии [256], усугубляет проявления АГ при наличии ВБ [111].

Одним из генов-кандидатов, ассоциированным с формированием ДЭ, является полиморфизм ангиотензиногена АГТ. Ген, кодирующий ангиотензиноген, локализован на 1 хромосоме в локусе 1q42. Описано около 30 полиморфных вариантов гена, кодирующего ангиотензиноген, однако, наибольшее внимание привлекают полиморфизмы гена АГТ Met235Thr (rs 699) и Thr174Met (rs 4762), при которых происходит замена метионина на треонин в 235-позиции и треонина на метионин в 174-й позиции белка, соответственно. Полиморфный вариант 235Thr связан с различными формами гипертензии [13, 75 122]. В то же время, носительство полиморфного варианта 174Met ассоциировано

с ишемической болезнью сердца и гипертрофией левого желудочка [92].

Таким образом, на настоящий момент времени, данные российских и зарубежных исследований убедительно доказывают прямое или опосредованное влияние нуклеотидных замен в генах LEP и LEPR, FABP2, PPARG и PPARGC1A, eNOS, EDN1, AGT на формирование нарушений метаболизма и патологии сердечно-сосудистой системы. В то же время, остается малоизученным вклад генетического фактора при вибрационном воздействии, однако существуют единичные работы, посвященные изучению генетической обусловленности коморбидной патологии при ВБ.

## Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 2.1 Объекты, объем и дизайн исследования

Диссертационная работа выполнена в ФГБНУ «Восточно-Сибирский институт медико-экологических исследований», на базе лаборатории молекулярно-генетических и иммуно-биохимических исследований в гигиене и клинико-диагностической лаборатории. Исследование проведено при соблюдении этических стандартов, которые гарантируют уважение ко всем субъектам исследования, защиту их здоровья и прав, в соответствии с требованиями Хельсинкской декларации всемирной медицинской ассоциации (64-ая Генеральная Ассамблея ВМА, Форталеза, Бразилия, октябрь 2013 г.). Все пациенты были ознакомлены с целью проводимого исследования, ими было подписано добровольное информированное согласие, в соответствии с Федеральным законом №323-ФЗ от 21.11.2011г. «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации». Исследование было одобрено и утверждено заключением этического комитета ФГБНУ ВСИМЭИ №32 от 10.09.2019.

Для достижения цели и решения задач, поставленных в работе, был применен комплекс лабораторных (биохимических, иммунологических, гематологических, молекулярно-генетических), теоретических и математико-статистических методов исследования.

Был проведен анализ результатов обследования 241 рабочих виброопасных профессий, имевших профессиональное заболевание: от воздействия локальной вибрации - вальщик леса, горнорабочий, обрубщик литья, проходчик подземный, сборщик-клепальщик, слесарь-сборщик; от комбинированного воздействия локальной и общей транспортной вибрации – водитель грузового автомобиля, водитель лесовоза, машинист автогрейдера, бульдозера, тракторист. Сформировано 4 группы в зависимости от вида вибрации, способствующего формированию профессионального заболевания, и наличия/отсутствия

метаболического синдрома:

В группу I вошли 44 лица с вибрационной болезнью, обусловленной воздействием локальной вибрации;

группу II составили 33 пациента с ВБ, связанной с комбинированным воздействием локальной и общей вибрации;

группу III – 62 лица с ВБ, обусловленной воздействием локальной вибрации, в сочетании с метаболическим синдромом;

группу IV – 102 пациента, имеющих ВБ, связанную с комбинированным воздействием локальной и общей вибрации, и метаболическим синдромом.

Для оценки производственной обусловленности проатерогенных нарушений была набрана группа из 150 мужчин в возрасте от 40 до 60 лет, работавших в производственных условиях, исключавших воздействие вредных физических и химических факторов, распространенность метаболического синдрома изучалась в соответствии с данными популяционных исследований.

**Критериями включения в исследование** для всех групп обследуемых являлись: мужской пол, возраст от 40 до 60 лет, наличие подписанного информированного согласия, а также установленная профессиональная патология – вибрационная болезнь, вызванная воздействием локальной вибрации или комбинированным воздействием локальной и общей вибрации 1, 2 степени.

Для 3 и 4 групп необходимым условием было наличие метаболического синдрома, который диагностировался при абдоминальном ожирении (мужчины с объемом талии более 94 см) в сочетании с двумя из дополнительных критериев: АД выше 140/90 мм рт. ст.; ТГ выше 1,7 ммоль/л; ХС ЛПНП более 3,0 ммоль/л; ХС ЛПВП ниже 1,0 ммоль/л; нарушенная толерантность к глюкозе (НТГ) - повышенный уровень глюкозы плазмы через 2 ч после нагрузки 75 г безводной глюкозы при проведении глюкозотолерантного теста  $\geq 7,8$  и  $< 11,1$  ммоль/л, при условии, что уровень глюкозы плазмы натощак составляет менее 7,0 ммоль/л; уровень глюкозы плазмы более 6,1 и менее 7,0 ммоль/л натощак, при условии, что через 2 часа после проведения глюкозотолерантного теста концентрация глюкозы



составляла менее 7,8 ммоль/л [121].

**Из исследования были исключены лица с острыми инфекционными болезнями на момент обследования и обострением хронических заболеваний, имевшие в анамнезе инсульт, инфаркт, ишемическую болезнь сердца, онкологические заболевания, почечную или печеночную недостаточность, туберкулез любой локализации, аутоиммунные заболевания, а также профессиональные заболевания, вызванные воздействием химического фактора.**

В таблице 2.1 представлены средний стаж работы в контакте с вибрацией и возраст обследованных в изучаемых группах.

Таблица 2.1 - Характеристика стажевозрастных показателей у лиц виброопасных профессий, включенных в исследование ( $M \pm \delta$ )

<b>Группа</b>	<b>Средний возраст, лет</b>	<b>Средний стаж работы в контакте с вибрацией, лет</b>
<b>I группа ВБ лок (n=44)</b>	44,8±6,9	18,0±5,4
<b>II группа ВБ комб (n=33)</b>	53,6±5,7	21,6±7,3
<b>III группа ВБ лок + МС (n=62)</b>	46,9±6,8	17,7±5,9
<b>IV группа ВБ комб + МС (n=102)</b>	54,8±4,7	23,7±7,2

Поскольку основной причиной, способствующей формированию вибрационной болезни, является воздействие вибрационного фактора, нами был проведен анализ эквивалентных уровней локальной и общей вибрации на рабочих

местах обследованных, где они работали до установления диагноза профессионального заболевания, на основании данных санитарно-гигиенических характеристик, который показал превышение локальной вибрации на 7 дБ в группе, подвергавшейся воздействию локальной вибрации, и на 8 дБ в группе, экспонированной тем же видом вибрации, но включавшей в себя лиц с МС. В группах, подвергавшейся воздействию комбинированной вибрации, уровни локальной вибрации превышали нормативные на 5 дБ во II-й и на 8 дБ в IV-й, уровни общей вибрации были больше на 3-9 дБ.

В качестве показателей, необходимых для оценки производственной обусловленности, в соответствии с Руководством Р 2.2.1766-03 [118] рассчитывались отношение шансов (OR), относительный риск (RR) и этиологическая доля (EF), а также критерий хи-квадрат.

## 2.2 Методы исследования

Для решения поставленных в диссертационном исследовании задач использовались разнонаправленные методы (Таблица 2.2).

Таблица 2.2 - Характеристика методов, применявшихся в диссертационной работе

Метод	Материал	Количество проб/ исследований
<b>Биохимические методы</b>		
Определение показателей липидного обмена, метаболитов оксида азота.	Сыворотка крови.	241 образец / 1146 исследований.
<b>Методы исследования тромбоцитарного гемостаза</b>		
Измерение агрегационной способности тромбоцитов. Определение их количества и измерение тромбокриты на гематологическом анализаторе.	Плазма крови с цитратом, цельная кровь с К <sub>2</sub> ЭДТА.	241 образец, 1205 исследований.

## Продолжение таблицы 2.2

Метод	Материал	Количество проб/ исследований
<b>Методы ИФА</b>		
Измерение уровней ангиотензина-I, лептина, резистина, адипонектина, окисленных липопротеинов и антител к ним, относительного содержания специфических ауто-антител.	Сыворотка крови.	241 образец, 1928 исследований.
<b>Молекулярно-генетические методы</b>		
Выявление генетических полиморфизмов eNOS, ANG, FABP2, LEPR, PPARGC1A.	Цельная кровь с К2ЭДТА.	241 образец, 1205 исследований.
<b><u>Статистические методы</u></b>		
Критерий Шапиро-Уилка, анализ Уоллиса, U-критерий Манна-Уитни с поправкой Бонферонни, расчет доверительных интервалов, использование точного критерия Фишера, корреляционный анализ по Спирмену, регрессионный анализ, дискриминантный анализ, расчет отношения шансов, определение генетических моделей.	Краскела-Уоллиса, ANOVA с поправкой Манна-Уитни с поправкой Бонферонни, расчет доверительных интервалов, использование точного критерия Фишера, корреляционный анализ по Спирмену, регрессионный анализ, дискриминантный анализ, расчет отношения шансов, определение генетических моделей.	Количественные и качественные числовые данные

**2.2.1 Лабораторные методы****Определение стабильных метаболитов оксида азота в сыворотке крови**

Оценка NO в крови проводилась с помощью определения его стабильных конечных метаболитов – нитратов и нитритов в депротеинизированной гидроксидом натрия и сульфатом цинка сыворотке крови.

Для депротеинизирования в сыворотку добавляли гидроксид натрия и

сульфат цинка, далее уровень метаболитов NO определяли колориметрическим методом в реакции диазотирования с реактивом Грисса с восстановлением нитратов до нитритов металлическим кадмием [34]. Интенсивность окраски оценивалась с помощью спектрофотометра Multiskan GO («ThermoScientific», США), измерением оптической плотности проб при длине волны 546 нм. Для построения калибровочной кривой использовали раствор  $\text{NaNO}_2$ .

### Изучение показателей липидного обмена

Уровень общего холестерина (ОХ), холестерина в липопротеинах высокой плотности (ХС ЛПВП) и ТГ определяли ферментным колориметрическим методом на биохимическом анализаторе BioSystemsBA-400 реагентами фирмы «Human» в сыворотке крови. Общий холестерин и триглицериды предварительно подвергались ферментативному гидролизу и окислению. В обоих случаях образовавшийся в результате взаимодействия перекиси водорода и 4-аминоантипирина хинонимин представлял собой окрашенный продукт, оптическая плотность которого измерялась анализатором. Для измерения ХС ЛПВП к сыворотке предварительно добавляли осаждающий реагент и центрифугировали при 10000 g в течение 10 минут. Холестерин в липопротеинах низкой плотности (ХС ЛПНП) определяли расчетным методом по формуле Фридвальда и соавт.:

$$\text{ХС ЛПНП (ммоль/л)} = \text{ХС} - (\text{ТГ}/2,2 + \text{ХС ЛПВП}) \quad [204].$$

Индекс атерогенности (ИА) рассчитывали как отношение атерогенных фракций холестерина к неатерогенным:

$$\text{ИА} = (\text{ХС} - \text{ХС ЛПВП}) / \text{ХС ЛПВП}$$

Референсные значения для общего ХС определяли от 3,10 до 5,17 ммоль/л, для ТГ – от 0,68 до 1,82 ммоль/л, нижняя референсная граница для ХС ЛПВП принималась за 0,9 ммоль/л, верхняя референсная граница для ХС ЛПНП – 3,8 ммоль/л, значения ИА в норме примали от 2,0 до 4,0. Диапазон измерения

принимал значения 0-19,3 ммоль/л.

### **Исследование агрегационной активности тромбоцитов**

Подсчет тромбоцитов и измерение тромбокриты осуществлялись на гематологическом анализаторе «Mindray». Агрегационную функцию тромбоцитов оценивали на анализаторе гемостаза «Биола АЛАТ-2» по принципу регистрации изменения оптической плотности богатой тромбоцитами плазмы, обусловленной формированием агрегатов тромбоцитов, при применении индуктора. В качестве индуктора для исследования функциональных параметров тромбоцитов [32], использовали рабочий раствор различных концентраций аденозиндифосфата (АДФ 5,0 мкмоль/л; 2,5 мкмоль/л; 0,1 мкмоль/л). На агрегатограммах оценивали степень агрегации и размер полученных агрегатов.

При концентрации АДФ 0,1 мкмоль/л наблюдали обратимую агрегацию, при этом кривые агрегатограммы показывали намного более низкие значения, чем при других концентрациях.

При использовании дозы АДФ концентрацией 2,5 мкмоль/л, на агрегатограммах оценивали первую волну, обусловленную введением индуктора и отражающую начальную агрегацию тромбоцитов.

Агрегация с АДФ концентрацией 5,0 мкмоль/л была необходима для оценки фазы необратимой агрегации и полной дегрануляции. Начало первой и второй фазы агрегации на агрегатограммах отображались в виде пиков 1 и 2.

### **Определение ангиотензина I методом ИФА**

Для определения содержания ангиотензина I в сыворотке крови применяли метод ИФА с использованием наборов Cloud Clone, предназначенных для научных исследований. При этом оптическую плотность определяли при длине

волны 450 нм, на фотометре ELx800 («BioTek», США). Использовались замороженные образцы плазмы крови, хранившиеся при температуре -70С.

Чувствительность методики измерения ангиотензина I составила 5,53 пг/мл. Воспроизводимость результатов – 98%. Уровень потерь этого набора составляет менее 5% в течение срока годности при соответствующих условиях хранения. Диапазон определения – 12,35 – 1000 пг/мл.

### **Определение лептина, резистина и адипонектина методом ИФА**

Для количественного определения лептина, резистина, адипонектина в сыворотке крови применяли сэндвич-метод иммуноферментного анализа (ИФА). Использовали замороженные образцы плазмы крови, хранившиеся при температуре -70С. Анализ проводили в соответствии с инструкцией фирмы-производителей наборов («Cloud-CloneCorp», США). Оптическую плотность измеряли при длине волны  $450 \pm 10$  нм, на фотометре ELx800 («BioTek», США).

Минимально определяемая концентрация лептина – 0,054 нг/мл. Диапазон определения – 0,156 – 10 нг/мл. Воспроизводимость результатов составляет 93%.

Минимально определяемая концентрация резистина – 18,75 пг/мл. Диапазон определения – 31,2 – 2000 пг/мл. Воспроизводимость результатов составляет 90,6%.

Минимально измеряемый уровень адипонектина – 0,069 нг/мл. Диапазон определения от 0,156 до 10 нг/мл. Воспроизводимость результатов – 98%.

### **Определение уровней окЛПНП и антител к окЛПНП**

Содержание окЛПНП и антител к окЛПНП определяли методом ИФА соответствующими тест-системами «MDA-oxLDL» («Biomedica», Австрия) и «oxLDL-Antibodies» («Human», Германия) в соответствии с инструкциями их производителей. Результаты выше 30 Ед/мл считали положительными по

антителам к окЛПНП.

Данные тест-системы основаны на методе твердофазного иммуноферментного анализа. Иммуноферментный набор для оценки уровней окЛПНП предназначался для их специфичного количественного определения в человеческой сыворотке, гепарин-, цитрат- или ЭДТА-плазме.

В основе теста для определения содержания антител к окЛПНП (IgG, Ig M) лежит одновременная инкубация образцов сыворотки с окЛПНП на лунках стрипов и нативными ЛПНП. Антитела к окЛПНП выявляют с помощью антивидовых антител, меченных пероксидазой.

Минимально определяемая концентрация окЛПНП – 0,05 мкг/мл.  
Диапазон определения – 0-10 мкг/мл.

Минимально определяемый уровень антител к окЛПНП – 0,5 мЕд/мл.  
Диапазон определения – 1-20 мЕд/мл.

### **Определение относительного содержания аутоантител – маркеров состояния сердечно-сосудистой системы и метаболизма в сыворотке крови**

Для оценки состояния системы кровообращения использовали данные об иммунореактивности специфических аутоантител (ауто-АТ), связанных с регуляцией ее функции.

Относительное содержание специфических аутоантител в сыворотке крови определяли полуколичественным методом ИФА на планшетах тест-системы «ЭЛИ-Анкор-Тест» и «Эли-Диа-Тест-8» (МИЦ «Иммункулус», Россия).

В качестве антигенов, свидетельствующих о патологических изменениях стенки кровеносных сосудов и признаках метаболического синдрома, использовались: слабо анионный компонент мембран тромбоцитов (TrM-03), сильно анионный компонент цитоплазмы нейтрофилов и клеток эндотелия сосудов (с-ANCA), синтаза оксида азота (NOS), плазмин, белок PAPP-A, коллаген, а также инсулин, мембранные рецепторы к инсулину.

Оптическую плотность измеряли на фотометре вертикального сканирования ELx800 («BioTek», США) при длине волны 450 нм. Проведение анализа и расчет относительного содержания ауто-АТ осуществляли в соответствии с инструкцией фирмы-производителя тест-систем. Оптимумом содержания ауто-АТ считали диапазон от -20 до +10%.

### **Выявление генетических полиморфизмов методом ПЦР «SNP-Экспресс-Shot» в режиме реального времени**

Для генетических исследований использовали цельную кровь, которую получали при помощи вакуумных систем с применением К<sub>3</sub>ЭДТА в качестве антикоагулянта. ДНК выделяли из лейкоцитов цельной крови при помощи реагента «ДНК-экспресс» («Литех», Россия) модифицированным методом [17]. Выделенная ДНК была аликвотирована и хранилась до исследования при -70<sup>0</sup>С.

За 20-30 минут до проведения исследования образцы ДНК полностью размораживались (при комнатной температуре) и добавлялись в стрипы. В стрипы положительных контрольных образцов вносили положительные контрольные образцы ДНК, в стрип отрицательного контрольного образца – разбавитель из комплекта набора. Генотипирование полиморфизмов Gln223Arg LEPR (rs 1137101), Ala54Thr FABP2 (rs 1799883), Glu298Asn eNOS (rs 1799983), Gly482Ser PPARGC1A (rs 8192678), Thr174Met (rs 699) и Met235Thr AGT (rs 4762) осуществляли методом ПЦР в режиме реального времени в соответствии с протоколом производителя наборов реагентов «SNP-Экспресс-Shot» («Литех», Россия). Детекция продуктов амплификации проводилась на амплификаторе «CFX-96» («BioRad», USA). В процессе ПЦР участок хромосомы, содержащий полиморфизм, амплифицировался праймерами реакционной смеси. Также в реакционную смесь входили два аллель-специфичных гидролизных зонда, меченных флуором (HEX, FAM), которые содержали полиморфный сайт. В основе принципа определения аллелей было заложено разрушение Taq-



полимеразой полностью и не полностью комплементарного зонда.

Детекцию продуктов амплификации проводили на амплификаторе «Real-Time BioRad CFX-96, USA», в течение 40 циклов, при температуре от +80С до +94С. Для определения аллеля 1 и аллеля 2 использовали каналы HEX/Yellow, FAM/Green, соответственно.

### **Статистические методы обработки и анализа материала**

Для обработки цифровых данных применяли пакет прикладных программ STATISTICA 10, программу Microsoft Office Excel 2007, онлайн-калькулятор (<https://medstatistic.ru>) и софт SNPStats (<https://www.snpstats.net>). При оценке соответствия количественных признаков нормальному распределению использовали критерий Шапиро-Уилка. Для описания количественных признаков применяли дескриптивную статистику (медиана и интерквартильный диапазон 25-й – 75-й процентиля), среднее значение и среднее квадратическое отклонение, доля и доверительный интервал), для описания качественных признаков – частота и доверительный интервал. При попарном сравнении независимых групп по количественным признакам использовали критерий Манна-Уитни, при множественном сравнении – критерий Краскела-Уоллиса, для оценки качественных показателей – точный критерий Фишера. Статистически значимые различия при сравнении 2-х групп считали при  $p < 0,05$ , при сравнении 4-х групп – с учетом поправки Бонферрони при  $p < 0,0125$ . Исследование взаимосвязей между признаками производили с помощью корреляционного анализа Спирмена, для коэффициентов корреляции рассчитывались доверительные интервалы, статистически значимые различия при сравнении коэффициентов принимались при  $p < 0,05$ . В качестве многофакторного метода анализа, позволяющих анализировать более чем два признака, применялся дискриминантный анализ.

### ГЛАВА 3. ОЦЕНКА МАРКЕРОВ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ И ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ У ЛИЦ С ВИБРАЦИОННОЙ БОЛЕЗНЬЮ

#### 3.1. Маркеры метаболических нарушений у лиц с вибрационной болезнью и метаболическим синдромом

Метаболический синдром представляет собой комплекс метаболических и гуморальных нарушений, которые имеют общую патогенетическую основу и способствуют формированию сердечно-сосудистой патологии и сахарного диабета 2-го типа. Это гетерогенное состояние, при котором его составляющие (абдоминальное ожирение, артериальная гипертензия, дислипидемия, нарушение обмена глюкозы) имеют значение не только при отдельном существовании, но и взаимно влияют друг на друга.

Одним из важнейших компонентов МС является инсулинорезистентность [114]. Скрытой инсулинорезистентностью характеризуются пациенты с ВБ, в том числе с ее доклиническими проявлениями [31], таким образом, представляет интерес изучить признаки ИР у лиц с ВБ в сочетании с МС. Маркерами формирующейся инсулинорезистентности могут служить естественные ауто-антитела (ауто-АТ) к инсулину и рецептору инсулина.

При проведении анализа ANOVA Краскел-Уоллиса было установлено, что среднегрупповые уровни ауто-АТ к инсулину в группах статистически значимо различались ( $p=0,02$ ). У лиц без коморбидной патологии (группы I, II) относительное содержание ауто-АТ в большинстве случаев находилось в пределах нормы, за исключением 6,7% пациентов с ВБ, обусловленной воздействием локальной вибрации, которые характеризовались уровнями ауто-АТ ниже референса (Таблица 3.1). У пациентов IV группы отмечались статистически значимо более высокие уровни аутоантител к инсулину (17,1%,  $p=0,006$ ), по сравнению со II группой, в которой этот показатель находился в пределах нормы.

Повышение титров ауто-АТ к инсулину обычно предшествует развитию сахарного диабета и регистрируется за годы до клинической манифестации болезни, что позволяет его выделить как биомаркер повышенного риска развития сахарного диабета [267]. Необходимо отметить, что при увеличенной продукции ауто-АТ к инсулину наблюдается синтез антиидиопатических анти-антител (АИАТ), которые связываются с рецепторами и делают их недоступными для инсулина [138].

Таблица 3.1 – Частота встречаемости отклонений содержания аутоантител к инсулину и инсулиновому рецептору от референсных уровней у лиц с ВБ от воздействия локальной и общей вибрации, % (ДИ)

Показатель	Отклонение от референса	Группа I ВБ лок (n = 44)	Группа III ВБ лок+МС (n = 62)	Группа II ВБ комб (n = 33)	Группа IV ВБ комб+МС (n = 102)
Ауто-АТ к инсулину, %	Выше	0,0 [0,0-2,2]	7,4 [0,0-15,5]	0,0 [0,0-3,3]	17,1 [8,8-25,4]**
	Ниже	6,7 [0,0-16,1]	0,0 [0,0-1,6]	0,0 [0,0-3,3]	4,9 [0,0-13,5]
Ауто-АТ к рецептору инсулина, %	Выше	33,3 [17,0-49,1]	81,5 [70,0-92,3]*	72,73 [53,7-90,3]	61,0 [50,6-71,4]
	Ниже	6,7 [0,0-2,2]	0,0 [0,0-1,6]	0,0 [0,0-3,3]	0,0 [0,0-1,0]

\*- статистически значимые различия между группами I и III,  $p < 0,0125$

\*\* - статистически значимые различия между группами II и IV,  $p < 0,0125$

При сравнении групп ВБ и ВБ с МС, подвергавшихся воздействию локальной вибрации, были выявлены различия в относительном содержании ауто-АТ к рецептору инсулина - доля лиц с пограничным превышением референса (+10%) аутоантител к рецептору инсулина в III группе (81,5%) была в 2,3 раза больше, чем в I-й (33,3%,  $p = 0,001$ ) (Таблица 3.2). В группах, экспонированных комбинированным воздействием локальной и общей вибрации, повышенное относительное содержание ауто-АТ к рецептору инсулина выявлялось в 61-72% случаев. Проведенный дискриминантный анализ показал, что высокое

относительное содержание ауто-АТ к рецептору инсулина ( $F=9,7$ ,  $p=0,003$ ) является отличительным признаком для лиц с ВБ и МС по сравнению с пациентами без МС. Известно, что уровни ауто-АТ к рецепторам инсулина компенсаторно повышаются в ответ на нарастающую инсулинорезистентность - организм восполняет ухудшение качества работы рецепторов их количеством [245]. Повышенное содержание ауто-АТ к инсулиновым рецепторам выявляется в сыворотке крови лиц, страдающих метаболическим синдромом и недавно диагностированным сахарным диабетом 2-го типа [109]. В настоящее время обсуждается возможность использования подобных аутоантител-маркеров для раннего выявления изменений, ведущих к МС и сахарному диабету 2-го типа, на что указывают, в том числе, результаты проведенного исследования.

Выполненный корреляционный анализ (Таблица 3.2) показал положительные корреляции между относительным содержанием ауто-АТ к инсулину и рецептору инсулина в группах без МС ( $R=0,60$ ,  $R=0,72$ ), что может свидетельствовать о наличии механизма, направленного на предотвращение развития инсулинорезистентности, у пациентов с МС данный процесс, вероятно, нарушен.

Таблица 3.2. - Результаты корреляционного анализа маркеров инсулинорезистентности у лиц без метаболического синдрома

Показатели	R Spearman (CI)
<b>Группа I (n=44)</b>	
<b>ВБ лок</b>	
Ауто-АТ к инсулину, % & Ауто-АТ к рецептору инсулина, %	0,60
<b>Группа II (n=33)</b>	
<b>ВБ комб</b>	
Ауто-АТ к инсулину, % & Ауто-АТ к рецептору инсулина, %	0,72

В формировании МС важнейшую роль играют гормоны жировой ткани. В

связи с этим, нами была проведена оценка уровней лептина, резистина и адипонектина при ВБ от воздействия локальной вибрации и комбинированного воздействия локальной и общей вибрации, в том числе у лиц с МС.

Лептин – пептидный гормон – синтезируется клетками жировой ткани, скелетных мышц, желудка и плаценты, регулирует аппетит и потребление пищи через рецепторы гипоталамуса, сигнализирует об увеличении массы жировой ткани в организме [41]. Есть сведения, что он ингибирует синтез инсулина бета-клетками поджелудочной железы, тем самым способствуя формированию инсулинорезистентности [255], проявляющейся описанным выше изменением содержания ауто-АТ к рецептору инсулина у обследованных лиц с ВБ и МС. Существуют единичные работы, описывающие повышение уровня лептина при ВБ [37, 38].

Выполненный анализ показал, что у пациентов вне зависимости от наличия МС отсутствовали статистически значимые различия как между среднегрупповыми уровнями лептина, так и в долях результатов с превышением референса (Таблица 3.3).

При сравнении содержания лептина в зависимости от вида вибрации, было установлено, что превышение верхнего референсного значения (13,8 нг/мл) регистрировалось у лиц, подвергавшихся воздействию локальной вибрации в 46,1% случаев, что в 2,5 раза больше, чем у работников, подвергавшихся комбинированному воздействию локальной и общей вибрации (18,8%,  $p=0,003$ ). В группах с МС было выявлено, что в III-й группе превышение наблюдалось в 5,2 раза чаще (45,9%), чем в IV-й (8,8%,  $p=0,001$ ). Вышеперечисленное может указывать на сформированную резистентность к лептину у пациентов с ВБ, обусловленной воздействием локальной вибрации.

Сбой механизма «лептин-рецептор лептина» происходит в результате нарушения переноса гормона транспортными белками или растворимыми рецепторами к лептину, проявлением чего могут быть высокие уровни лептина в крови [132, 273]. Лептиновая резистентность характеризуется снижением

процесса насыщения, переизбытком поступаемых с пищей нутриентов [226] и является фактором риска метаболического синдрома, развивающегося у лиц с ВБ.

Таблица 3.3 - Уровни лептина и адипонектина у пациентов с вибрационной болезнью и метаболическим синдромом, Med (Q25;Q75), % [ДИ]

Показатель, ед.измер.	РИ	Группа I ВБ лок (n=44)	Группа III ВБ лок+МС (n=62)	p	Группа II ВБ комб (n=33)	Группа IV ВБ комб +МС (n=102)	p
1	2	3	4	5	6	7	8
Содержание лептина, нг/мл	0,5- 13,8	13,5 (1,7; 19,7)	13,4 (9,5; 17,4)	0,2	7,7 (2,8; 11,4)	3,4 (2,6; 4,5)	0,3
Доля результатов с превышением референса, % [ДИ]		46,1 [28,9-62,9]	45,9 [26,0-65,9]	0,9	18,8 [7,5-30,1]	8,8 [0,2-17,4]	0,06
Содержание резистина, пг/л	5,0- 6,6	50,0 (42,3; 74,4)	40,3 (33,1; 48,1)	0,6	32,0 (23,1; 37,3)	37,0 (29,3; 48,1)	0,06
Доля результатов с превышением референса, % [ДИ]		100,0 [97,8-100,0]	100,0 [98,4-100,0]	1,0	100,0 [97,0-100,0]	100,0 [99,0-100,0]	1,0
Уровень адипонектина, нг/л	4-12	5,7 (4,2; 7,4)	7,4 (4,3; 19,9)	0,2	9,1 (3,8; 24,6)	22,6 (14,2; 28,3)	0,006
Доля результатов с превышением референса, % [ДИ]		5,9 [0,0-15,1]	40,0 [20,3-60,0]	0,0 01	48,0 [34,0-62,0]	90,0 [83,2-97,0]	0,001

Примечание:

p – уровень статистической значимости, значения статистически значимы при  $p < 0,0125$ .

РИ – референсный интервал.

Следующее биологически активное вещество, образующееся в жировой ткани – резистин. Он синтезируется как клетками жировой ткани, так и кардиомиоцитами, моноцитами и макрофагами, способствует формированию инсулинорезистентности и увеличению массы тела. Согласно полученным

результатам, у всех обследованных средние концентрации резистина превышали референсные значения в 100% случаев (в I-й группе – 50,0 нг/мл, во 2-й – 40,3 нг/мл, в III-й группе – 32,0 нг/мл, в IV-й – 37,0 нг/мл; референс – 5,0-6,6 нг/мл). Исследование, проведенное другими авторами в когорте лиц без ожирения, показало, что концентрация резистина у большинства из них находилась в пределах 3,4-4 нг/мл [257]. В то же время, установлено, что лица, работающие во вредных условиях труда и подвергающиеся воздействию физических факторов, характеризуются более высокими уровнями резистина (10,0-13,2 нг/мл), чем люди, выполняющие свою работу в оптимальных условиях труда (6,9-9,8 нг/мл) [46]. Увеличивается его концентрация и при наличии метаболических нарушений. Так, исследование Шулькиной С.Г. продемонстрировало различия в уровнях резистина при МС (4,6-6 нг/мл) по сравнению с контрольной группой (1,7-2,8 нг/мл) [158].

Существует мнение, что высокие уровни резистина способствуют повышению концентрации ХС ЛПНП и формированию проатерогенных нарушений и сердечно-сосудистых заболеваний [26]. Так, исследование Смирновой Е.Н. показало высокое содержание резистина у пациентов с АГ [131]. Следовательно, выявленные высокие уровни резистина у обследованных лиц могут указывать на высокий риск развития у них эндотелиальной дисфункции и кардиоваскулярной патологии.

Другим адипокином, отвечающим за регуляцию углеводного и липидного метаболизма, является адипонектин. Он участвует в ингибировании глюконеогенеза, стимуляции секреции инсулина и бета-окислении жирных кислот, действуя через рецепторы на такие органы-мишени как печень и поджелудочная железа, а также на скелетные мышцы, миокард, сосуды и иммунную систему. Адипонектин характеризуется антидиабетическими, антиатерогенными, противовоспалительными, иммуномодулирующими, метаболическими, вазопротективными, антиапоптозными свойствами [142].

Выполненный анализ в группах, подвергавшихся воздействию локальной

вибрации, показал отсутствие статистически значимых различий в уровнях адипонектина (5,7 нг/л в I-й, в III-й – 7,4 нг/л,  $p=0,2$ ). В то же время в III группе доля результатов, превышающих верхнее референсное значение, была в 6,7 раза выше, чем в I –й (40% и 5,9%, соответственно,  $p=0,001$ ).

Анализ, проведенный в группах, подвергавшихся комбинированному воздействию локальной и общей вибрации, показал, что у лиц с МС содержание адипонектина (22,6 нг/л) было статистически значимо выше, чем у пациентов без коморбидной патологии (9,1 нг/л,  $p=0,006$ ), также в IV группе отмечалась большая доля результатов, превышающих верхнее референсное значение, по сравнению со II-й группой (90% и 48%, соответственно,  $p=0,001$ ).

Сравнивая группы по виду вибрации было установлено, что у лиц, подвергавшихся комбинированному воздействию локальной и общей вибрации, уровни адипонектина выше референса встречались чаще, чем у обследованных, экспонированных локальной вибрацией ( $p=0,001$  – для I и II, III и IV групп). Выполненный дискриминантный анализ выявил, что повышение содержания адипонектина является информативным критерием для лиц с ВБ, обусловленной комбинированным воздействием локальной и общей вибрации ( $F=4,5$ ,  $p=0,047$ ), по сравнению с пациентами с ВБ, обусловленной воздействием локальной вибрации.

Таким образом, проведенные исследования показали, что лица с ВБ и МС характеризуются формированием инсулинорезистентности (высокие уровни ауто-АТ к инсулину и рецептору инсулина) и увеличением продукции гормонов жировой ткани (повышение содержания лептина, резистина, адипонектина). При этом для группы лиц с ВБ от воздействия локальной вибрации и МС были характерны повышенные уровни лептина, а пациенты с ВБ, обусловленной комбинированным воздействием локальной и общей вибрации, и МС, имели высокие уровни адипонектина. Содержание резистина во всех группах было выше референса.



## **3.2. Маркеры эндотелиальной дисфункции у лиц с вибрационной болезнью**

### **3.2.1. Вазоактивные маркеры у лиц с вибрационной болезнью**

Эндотелий представляет собой паракринный орган, который образует широкий спектр соединений, обладающих вазодилаторными (оксид азота, простациклин и др.) и вазоконстрикторными свойствами (эндотелин-1, ангиотензин I, тромбоксан A<sub>2</sub> и др.) и, следовательно, обладает сосудисто-регуляторной функцией. Ранее проведенные исследования показали – ДЭ проявляется увеличением продукции вазоконстрикторов и снижением образования вазодилаторов [24], что вызывает нарушение нормального функционирования сосудов.

Один из маркеров ДЭ, оксид азота, представляет собой сигнальное вещество, которое образуется с помощью NO-синтазы из L-Аргинина. Косвенно судить об интенсивности синтеза оксида азота можно, используя метод регистрации его метаболитов – нитратов и нитритов в крови, что было проведено в настоящем исследовании. В литературе отмечено, что низкие уровни оксида азота [264] и синтазы оксида азота указывают на сдвиг функции эндотелия в сторону вазоконстрикции [196].

Результаты проведенных исследований (Таблица 3.4) показали отсутствие статистически значимых различий в уровнях метаболитов оксида азота в группах, подвергавшихся воздействию локальной вибрации. В то же время, у лиц с ВБ, обусловленной комбинированным воздействием локальной и общей вибрации, в сочетании с МС, было зарегистрировано статистически значимо более низкое содержание нитратов и нитритов (20,4 мкмоль/л,  $p=0,001$ ) и более высокая доля их значений ниже пограничного референсного по сравнению с пациентами с ВБ, обусловленной тем же видом вибрации, но в отсутствие коморбидной патологии (95,1% и 79,0%, соответственно,  $p=0,0046$ ).

При сравнении групп с ВБ и МС в зависимости от вида вибрации было

установлено, что в группе, экспонированной комбинированным воздействием локальной и общей вибрацией, содержание метаболитов было статистически значимо меньшим, чем в группе, подвергавшейся воздействию локальной вибрации (20,4 мкмоль/л и 23,3 мкмоль, соответственно,  $p=0,001$ ), а частота встречаемости результатов ниже референса была больше (95,1% и 78%, соответственно,  $p=0,001$ ).

Таблица 3.4 – Уровни вазоактивных веществ в крови пациентов с вибрационной болезнью и метаболическим синдромом, Med (Q25;Q75), % [ДИ]

Показатель, ед. измер.	Референсный интервал	Группа I ВБ лок (n=44)	Группа III ВБлок +МС (n=62)	p	Группа II ВБ комб (n=33)	Группа IV ВБ комб +МС (n=102)	p
1	2	3	4	5	6	7	8
Концентрация метаболитов оксида азота, мкмоль/л	32,5-45,6 <sup>52</sup>	25,4 (21,4; 31,5)	23,3 (17,9; 33,3)	0,4	25,0 (20,6; 31,9)	20,4 (16,0; 23,5)	<b>0,001</b>
Доля результатов ниже референса, % [ДИ]		82,9 [70,0-96,3]	77,6 [65,9-89,6]	0,5	79,0 [62,1-95,9]	95,1 [90,0-100]	<b>0,0046</b>
Содержание ангиотензина-I в крови, пг/мл	≤25	482 (384,5; 560,5)	383 (291,3; 500,1)	0,02	419 (244,1; 1580,6)	488 (263,6; 1557,7)	0,7
Доля результатов с превышением референса, %[ДИ]		100 [98,0-100]	100 [98,4-100]	1,0	100 [97,0-100]	100 [99,0-100]	1,0

Примечание: p – уровень статистической значимости, значения статистически значимы при  $p<0,0125$ .

Известно, что при эндотелиальной дисфункции, сопровождающей МС, уровни метаболитов коррелируют с наличием абдоминального ожирения [30], в

проведенном исследовании данной взаимосвязи выявлено не было.

В последнее время при изучении ДЭ и МС активно исследуется ренин-ангиотензин-альдостероновая система, ее компонентами являются ренин, ангиотензиноген, ангиотензин-І, ангиотензинпревращающий фермент, ангиотензин-ІІ и альдостерон. Ангиотензин-І образуется в результате гидролиза ангиотензиногена ренином, далее он трансформируется в ангиотензин-ІІ с помощью ангиотензинпревращающего фермента. Ангиотензин-ІІ обладает выраженными вазоконстрикторными свойствами [97], в связи, с чем была проведена оценка содержания его предшественника, ангиотензина-І, у пациентов с ВБ.

Следует отметить, что у лиц с ВБ содержание ангиотензина-І в крови в 100% случаев превышало верхнее референсное значение (25 пг/мл), что указывает на выраженную активацию ренин-ангиотензин-альдостероновой системы у пациентов с ВБ. В І группе уровни ангиотензина-І составили 482 (384,5-560,5) пг/мл, во ІІ-й – 419 (244,1-1580,6) пг/мл, в ІІІ-й - 383 (291,3-500,1) пг/мл, в ІV-й – 488(263,6-1557,8) пг/мл. Статистически значимых различий при сравнении уровней ангиотензина І в зависимости от вида вибрации у обследуемых без МС (І и ІІ группы) выявлено не было ( $p=0,5$ ), концентрации ангиотензина-І у лиц с МС были в 1,5 раза больше (ІІІ и ІV группы,  $p=0,03$ ).

Высокие уровни ангиотензина-І, характерные для всех групп обследованных, указывают на задействование ренин-ангиотензин-альдостероновой системы в патогенезе вибрационной болезни. В научной литературе показано, что при длительной активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы отмечается повышение общего периферического сопротивления сосудов, гипоксия органов и тканей, увеличение объема циркулирующей крови, повышение чувствительности миокарда к токсическому влиянию катехоламинов [122].

Резюмируя вышеизложенное, общей закономерностью для обследованных лиц с ВБ являлось превышение верхнего референсного значения концентрации

ангиотензина I в крови, а также понижение концентрации метаболитов оксида азота, максимально выраженное у лиц с ВБ, обусловленной комбинированным воздействием локальной и общей вибрации, в сочетании с МС.

### **3.2.2 Маркеры проатерогенных изменений у лиц с вибрационной болезнью**

На данный момент времени, литературные данные свидетельствуют о том, что при ВБ достаточно часто наблюдаются изменения липидного спектра крови [37]. Нарушения липидного обмена способствуют формированию и сопровождают развитие проатерогенных изменений, что позволяет рассматривать общий холестерин и его фракции, триглицериды в качестве маркеров эндотелиальной дисфункции у больных ВБ [145], также как и модифицированные липопротеины и антитела к ним. Поскольку критерием включения в группы с МС было наличие дислипидемии, представляло интерес установить, насколько нарушения холестеринового обмена выражены у лиц с ВБ без коморбидной патологии.

Известно, что одним из факторов риска формирования атеросклеротической бляшки является гиперхолестеринемия [74]. При изучении показателей холестеринового обмена у лиц с ВБ без МС (Таблица 3.5) [98] было установлено, что в 36,4-66,7% случаев содержание ХС было выше референсного значения, при этом среднегрупповой уровень ХС в группе лиц, подвергавшихся комбинированному воздействию локальной и общей вибрации, в отсутствие коморбидной патологии, составлял 5,3 ммоль/л, что больше референса, а среднегрупповая концентрация ХС у пациентов с ВБ от воздействия локальной вибрации была близка к референсной (5,1 ммоль/л).

Таблица 3.5 - Состояние холестерина обмена у лиц с вибрационной болезнью и метаболическим синдромом, Med (Q25;Q75), % [ДИ]

Показатель, ед. измер.	Реф. интерв.	Группа I ВБ лок (n=44)	Группа III ВБ лок+МС (n=62)	р	Группа II ВБ комб (n=33)	Группа IV ВБ комб+МС (n=102)	р
Концентрация ХС, ммоль/л	3,10-5,17	5,1 (4,6; 5,8)	5,7 (5,2; 6,2)	0,003	5,3 (4,9; 6,5)	5,6 (5,0; 6,5)	0,3
Доля результатов с превышением референса, ХС, % [ДИ]		36,4 [20,0-52,8]	76,4 [64,2-88,6]	0,001	66,7 [47,6-85,7]	68,4 [58,4-78,4]	0,9
Концентрация триглицеридов, ммоль/л	0,68-1,82	1,3 (1,0; 1,6)	2,0 (1,4; 2,5)	0,001	1,2 (1,0; 1,3)	1,7 (1,2; 2,1)	0,001
Доля результатов с превышением референса, триглицеридов, % [ДИ]		16,7 [3,4-30,0]	67,3 [54,0-80,6]	0,001	15,8 [5,1-26,5]	39,6 [29,1-50,0]	0,001
Концентрация ХС ЛПНП, ммоль/л	0,3-3,8	3,1 (2,3; 3,8)	3,6 (2,9; 4,2)	0,012	3,3 (2,5; 4,4)	3,7 (3,3; 4,4)	0,09
Доля результатов с превышением референса, ХС ЛПНП, % [ДИ]		23,7 [8,9-38,5]	45,5 [31,5-59,4]	0,03	36,4 [17,0-55,8]	46,3 [35,7-57,0]	0,3
Концентрация ХС ЛПВП, ммоль/л	0,9-1,75	1,3 (1,0; 1,6)	1,2 (0,9; 1,4)	0,06	1,2 (0,9; 1,4)	1,10 (0,9; 1,3)	0,001

Продолжение таблицы 3.5.

Показатель, ед. измер.	Реф. интерв.	Группа I ВБ лок (n=44)	Группа III ВБ лок+МС (n=62)	p	Группа II ВБ комб (n=33)	Группа IV ВБ комб+ МС (n=102)	p
Доля результатов ниже референса ХС ЛПВП, % [ДИ]	0,9-1,75	13,2 [1,0-25,4]	23,6 [11,5-35,8]	0,18	18,2 [2,1-34,3]	25,3 [15,9-34,7]	0,4
ИА	2,0-4,0	2,8 (2,0; 4,1)	3,8 (3,1; 5,3)	0,003	3,1 (2,0; 3,9)	4,2 (3,3; 5,2)	0,001
Доля результатов с превышением референса, % [ДИ]		26,3 [11,1-41,5]	45,5 [31,5-59,4]	0,06	23,3 [5,9-40,7]	53,7 [43,1-64,3]	0,002

Примечание: p – уровень статистической значимости, значения статистически значимы при  $p < 0,0125$ .

Установлено, что гиперхолестеринемия чаще всего обусловлена повышенными уровнями ЛПНП [74]. Основной характеристикой ЛПНП является их способность транспортировать ХС в клетки периферических тканей, в том числе в эндотелий сосудов, где они участвуют в формировании атеросклеротической бляшки. ЛПВП же напротив – переносят ХС от периферических органов в печень, за счет чего в отношении атерогенности считаются превентивными. Нарушение соотношения между атерогенными и неатерогенными фракциями холестерина – дислипопротеинемия – проявлялась у пациентов с ВБ, обусловленной воздействием локальной вибрации, без МС, повышением концентрации холестерина липопротеинов низкой плотности в 23,7% случаев и снижением содержания ХС ЛПВП у 26,3% лиц. У 36,4% пациентов с ВБ, вызванной комбинированным воздействием локальной и общей вибрации, отмечалось повышение уровня ХС ЛПНП, при этом снижение

концентрации ХС ЛПВП наблюдалось у 23,3% лиц.

Отношение атерогенных фракций холестерина (ХС ЛПНП + ХС ЛПОНП) к неатерогенным (ХС ЛПВП) используется для расчета такого показателя, как индекс атерогенности. Чем больше его значение, тем выше вероятность наличия у обследованных проатерогенных нарушений. Проведенные исследования показали, что среднегрупповой индекс атерогенности (ИА) в группе с ВБ, обусловленной воздействием локальной вибрации, в отсутствие коморбидной патологии, был больше референса у 26,3% лиц, в то время как ИА у лиц с ВБ, вызванной комбинированным воздействием локальной и общей вибрации, без МС, принимал значения выше референсного интервала в 23,3% случаев.

Известно, что к диагностическим критериям МС относится изменение показателей липидного спектра ( $ТГ \geq 1,7$  ммоль/л,  $ХС ЛПНП \geq 3,0$  ммоль/л,  $ХС ЛПВП \leq 1,0$  ммоль/л), в связи с чем, был проведен анализ частоты отклонений значений вышеуказанных маркеров от критериальных в группах с МС.

Анализ показал статистически значимое превышение частоты критериального значения триглицеридов в группе, подвергавшейся воздействию локальной вибрации и МС в сравнении с показателями, характерными для лиц, экспонированных локальной и общей вибрацией и МС (Таблица 3.6). Статистически значимых различий по показателям ХС ЛПНП и ХС ЛПВП не было установлено. Ранее в литературе уже были показаны высокие уровни триглицеридов у лиц с ВБ [154]. Сами они не участвуют в формировании атеросклеротических изменений стенки, но оказываются вовлеченными в метаболизм липопротеинов, в том числе, и через механизмы воспаления [240]. Проведенные исследования показали, что лица с ВБ без наличия МС имели гипертриглицеридемию в 15,8-16,7% случаев.

Как было указано выше, повышенное образование липопротеинов низкой плотности – одна из важных первопричин проатерогенных нарушений. В результате окисления ЛПНП приобретают аутоантигенные свойства и индуцируют локальный иммунный ответ в стенке сосуда, в результате чего

формируется аутоиммунный комплекс «окисленные ЛПНП-антитело», который активно захватывается макрофагами, превращающимися в пенистые клетки, что сопровождается формированием атеросклеротической бляшки. При этом окЛПНП стимулируют продукцию воспалительных медиаторов (хемоаттрактанты к моноцитам и лимфоцитам, цитокины, активные кислородные метаболиты). Все вышеперечисленное обуславливает актуальность определения данных маркеров у лиц с ВБ.

Таблица 3.6 – Частота отклонений уровней маркеров проатерогенных нарушений от критериальных значений для МС у пациентов с вибрационной болезнью, % [ДИ]

Показатель, ед. измер.	Критерий МС	Группа III ВБ лок+МС (n=62)	Группа IV ВБ комб+МС (n=102)	p
1	2	3	4	5
Доля результатов с превышением крит.зн. триглицеридов, [ДИ] %	$\geq 1,7$ ммоль/л	69,09 [56,0-82,2]	50,0 [39,3-60,7]	0,016
Доля результатов с превышением крит.зн. ХС ЛПНП, [ДИ] %	$\geq 3,0$ ммоль/л	67,8 [54,6-81,0]	76,4 [67,2-85,6]	0,2
Доля результатов ниже крит.зн. ХС ЛПВП, [ДИ] %	$\leq 1,0$ ммоль/л	32,3 [19,1-45,5]	35,3 [25,1-45,5]	0,7

Примечание: p – уровень статистической значимости различий, различия статистически значимы при  $p < 0,05$ .

Необходимо отметить, что у всех пациентов средние показатели



содержания окисленных липопротеинов низкой плотности были выше референсного значения. При сравнении уровней окисленных липопротеинов низкой плотности, также как и частот отклонения от верхнего референсного значения во всех группах не было получено статистически значимых различий (Таблица 3.7).

Таблица 3.7 - Уровни окисленных липопротеинов низкой плотности и антител к ним у лиц с вибрационной болезнью и метаболическим синдромом, Med (Q25;Q75), %

Показатель, ед.измер.	РИ	I группа ВБ лок (n=44)	III группа ВБлок+М С (n=62)	р	II группа ВБ комб (n=33)	IV группа ВБ комб+МС (n=102)	р
Уровень окисленных липопротеинов МЕ/л	26-117	138,0 (97,4; 231,2)	129,6 (96,7; 147,9)	0,5	131,2 (103,9; 149,0)	149,0 (117,2; 168,5)	0,4
Доля результатов с превышением референса, % [ДИ]		67,3 [51,2- 83,4]	65,1 [48,8- 81,4]	0,8	65,8 [52,4- 79,2]	74,8 [65,4- 84,2]	0,2
Уровень антител к окисленным липопротеинам мЕд/мл	2,2-4,5	4,2 (3,9; 4,6)	7,4 (7,2; 7,6)	<b>0,017</b>	4,1 (3,1; 4,5)	4,5 (3,8; 7,6)	0,2
Доля результатов с превышением референса, % [ДИ]		27,0 [11,7- 42,3]	98,0 [91,6- 100]	<b>0,001</b>	25,0 [12,6- 37,4]	50,0 [39,3- 60,7]	<b>0,002</b>

Примечания: РИ –референсный интервал

р – уровень статистической значимости, значения статистически значимы при  $p < 0,0125$ .

В группе III среднее содержание антител к окисленным липопротеинам (7,4 мЕд/мл) было больше, чем в группе I (4,2 мЕд/мл,  $p=0,017$ ), также, как и доля результатов, превышающих референс (98% и 27%, соответственно,  $p=0,001$ ). Группа IV характеризовалась статистически значимо более частым превышением верхнего референсного значения для антител к окисленным липопротеинам по сравнению со II группой (50% и 25%, соответственно,  $p=0,002$ ).

При сравнении групп без МС в зависимости от вида воздействующей

вибрации (I и II), не было установлено статистически значимых различий в содержании антител к окисленным липопротеинам, также как и в частоте случаев, когда уровни антител превышали референсные значения. В то же время, у лиц с МС, подвергавшихся воздействию локальной вибрации (III группа), статистически значимо чаще отмечалось превышение референса антител к окисленным липопротеинам, чем у обследованных IV группы ( $p=0,001$ ).

Высокий уровень циркуляции окисленных ЛПНП и антител к ним является ключевым звеном в патогенезе ДЭ и атеросклероза, содержание этих маркеров имеет прогностическое значение в отношении сердечно-сосудистых исходов и формировании метаболических нарушений [134], в том числе у лиц с ВБ.

Таким образом, у лиц с ВБ, независимо от вида вибрации и наличия коморбидной патологии, встречались повышенные значения ХС (в 36,4-76,4% случаев), ТГ - в 16,7-67,3%, ХС ЛПНП – в 23,7-46,3% и ИА – в 23,3-53,7%, пониженная концентрация ХС ЛПВП – в 13,2-25,3%, а также повышенные уровни окисленных ЛПНП (у 65,1-74,8% пациентов). Для обследованных с ВБ, обусловленной воздействием локальной вибрации, в сочетании с МС, были характерны наиболее высокие уровни антител к окисленным ЛПНП, что свидетельствует об повышенном образовании иммунных комплексов «ок ЛПНП-антитело» в данной группе.

### **3.2.3 Оценка агрегационной способности тромбоцитов у лиц с вибрационной болезнью**

В патогенезе сосудистых поражений при воздействии вибрации важную роль играют расстройства гемостаза, обусловленные нарушением функции тромбоцитов. На сегодняшний момент существуют единичные исследования, включающие измерение количества тромбоцитов и указывающие на снижение их числа у лиц с ВБ [60].

Референсный интервал содержания тромбоцитов в крови составляет от 180

до 320 клеток\*10<sup>9</sup>/л. Проведенный подсчет тромбоцитов показал отсутствие межгрупповых статистически значимых различий, средние показатели находились в пределах референсного интервала (Таблица 3.8). Средние значения тромбокрита не превышали референс (0,1-0,5%), статистически значимые различия отсутствовали.

Таблица 3.8 - Уровни тромбоцитов и показатели тромбокрита у обследованных, Med (Q25;Q75)

Показатель, ед. изм.	Группа I ВБ лок (n=44)	Группа III ВБ лок+МС (n=62)	Группа II ВБ комб (n=33)	Группа IV ВБ комб+МС (n=102)	р по Краскела- Уоллиса
Количество тромбоцитов, 10 <sup>9</sup> /л	243,0 (216,0; 291,0)	252,0 (223,0; 304,0)	267,0 (230,0; 289,0)	245,0 (220,5; 290,5)	0,5
Тромбокрит, %	0,22 (0,21; 0,25)	0,23 (0,20; 0,25)	0,21 (0,18; 0,23)	0,22 (0,19; 0,25)	0,13

Примечание: р – уровень статистической значимости различий, различия статистически значимы при  $p < 0,0125$ .

На следующем этапе была осуществлена оценка тромбоцитарной агрегации с помощью метода оптической агрегатометрии, который считается «золотым стандартом» в клинической практике и позволяет диагностировать нарушения сосудисто-тромбоцитарного гемостаза *in vitro*. Считается, что этот метод эффективней использовать для выявления недостаточной функциональности тромбоцитов, чем их повышенной активности. В ходе проведения данного исследования мы определяли индуцированную агрегацию тромбоцитов (ИАТ) и максимальный размер агрегатов тромбоцитов, образующихся при введении индуктора. Исследования, посвященные изучению функциональной агрегационной способности тромбоцитов, чаще всего содержат анализ данных показателей по сравнению с контрольной группой и свидетельствуют об

увеличении агрегационных свойств у пациентов с вибрационной болезнью [90, 115]. Результаты исследования показаны в таблице 3.9.

Выполненный анализ показал, что в III группе агрегационная активность тромбоцитов, определяемая на 1 пике при добавлении стимулятора агрегации АДФ с концентрацией 5,0 мкМ/л, была меньше, чем в I-й (ИАТ 37,5% и 41,0%,  $p=0,02$ , соответственно) [67], доля результатов менее нижнего референсного значения в III группе принимала значения статистически значимо чаще (100% и 79,2%, соответственно,  $p=0,008$ ). Одновременно с этим, в III группе по сравнению с I-й отмечались более низкие значения агрегации тромбоцитов, измеряемые на 2 пике при добавлении АДФ с вышеуказанной концентрацией (38,5% и 45,0%, соответственно,  $p=0,01$ ), и при применении индуктора с концентрацией АДФ 2,5 мкМ/л (32,6% и 38,9%, соответственно,  $p=0,039$ ).

Размер агрегатов, которые образовывались путем образования связей между активированными тромбоцитами, при использовании АДФ с концентрациями 5,0 мкМ/л, 2,5 мкМ/л, 0,1 мкМ/л у пациентов с ВБ от воздействия локальной вибрации в зависимости от наличия коморбидной патологии не различался.

В IV группе ИАТ при применении индуктора АДФ с концентрацией 2,5 мкМ/л (38,9%) была меньше, чем во II группе (46,7%,  $p=0,017$ ), также как и размер агрегатов (9,2 мкм и 10,9 мкм, соответственно). В группах II и IV статистически значимые различия в показателях ИАТ при других концентрациях индуктора и размерах образуемых агрегатов отсутствовали.

Проведенный дискриминантный анализ показал, что снижение ИАТ при использовании индуктора АДФ с концентрацией 2,5 мкМ/л является информативным критерием у лиц с ВБ и МС ( $F=6,7$ ,  $p=0,01$ ), по сравнению с пациентами без коморбидной патологии.

Таблица 3.9 - Показатели агрегатограммы у лиц с вибрационной болезнью и метаболическим синдромом, Med (Q25;Q75), % [ДИ]

	Показатель (ед. измер.)	Группа I ВБ лок (n=44)	Группа III ВБ лок+ МС (n=62)	p	Группа II ВБ комб (n=33)	Группа IV ВБ комб +МС (n=102)	p
Показатели агрегационной функции тромбоцитов при стимуляции АДФ с конц. 5,0 мкМ/л.	ИАТ (%) Me (Q25; Q75)	41,0 (38,0; 46,0)	37,5 (31,0; 43,0)	<b>0,020</b>	46,0 (41,0; 49,0)	41,0 (36,0; 47,0)	0,1
	ИАТ, пик 2 (%) Me (Q25; Q75)	45,0 (38,0; 50,0)	38,5 (34,0; 45,5)	<b>0,010</b>	48,5 (42,5; 53,0)	44,0 (37,0; 49,0)	0,2
	Доля значений меньше нижнего реф.знач. (меньше 47%). % [ДИ]	79,2 [59,4- 99,0]	100 [95,9- 100]	<b>0,008</b>	53,8 [19,2- 88,4]	71,4 [53,6- 89,2]	0,3
	Размер агрегатов (мкм). Me (Q25; Q75)	9,52 (8,37; 10,79)	9,3 (8,0; 10,87)	0,8	11,14 (9,04; 12,01)	10,12 (8,4; 11,31)	0,3
Показатели агрегационной функции тромбоцитов при стимуляции АДФ с конц. 2,5 мкМ/л.	ИАТ (%). Me (Q25; Q75)	38,9 (35,9; 44,0)	32,6 (28,1; 40,7)	<b>0,039</b>	46,7 (42,1; 50,5)	38,9 (30,2; 44,3)	<b>0,017</b>
	Размер агрегатов (мкм). Me (Q25; Q75)	8,1 (6,9; 10,4)	9,2 (7,3; 10,9)	0,7	10,9 (8,7; 13,2)	9,2 (7,6; 11,1)	<b>0,047</b>
Показатели агрегационной функции тромбоцитов при стимуляции АДФ с конц. 0,1 мкМ/л.	ИАТ (%). Me (Q25; Q75)	2,5 (0,67; 5,6)	6,22 (1,07; 7,16)	0,96	4,4 (0,46; 6,19)	2,09 (0,44; 5,18)	0,5
	Размер агрегатов (мкм). Me (Q25; Q75)	3,1 (2,2; 4,84)	3,7 (1,79; 4,92)	0,6	2,82 (1,9; 5,06)	2,9 (2,29; 4,46)	0,9

Примечание: p – уровень статистической значимости различий, различия статистически значимы при  $p < 0,0125$ .

Оценка агрегационной функции в зависимости от вида воздействующей вибрации показала более низкие показатели ИАТ при использовании АДФ 2,5

мкМ/л у лиц, экспонированных локальной вибрацией без МС ( $p=0,008$ ), по сравнению с группой, экспонированных комбинированным воздействием локальной и общей вибрации и сниженную ИАТ при применении АДФ 5,0 мкМ/л у пациентов с ВБ от воздействия локальной вибрации в сочетании с МС ( $p=0,025$ ) по сравнению с обследованными, подвергавшимися комбинированному воздействию локальной и общей вибрации с МС.

Корреляционный анализ продемонстрировал наличие множества связей между показателями агрегатограммы (Таблица 3.10). Так, в группах I, II, III и IV были выявлены прямые корреляции между ИАТ при применении индуктора 5,0 мкМ/л АДФ и ИАТ при использовании индуктора 2,5 мкМ/л ( $R=0,68$ ,  $R=0,70$ ,  $R=0,51$ ,  $R=0,62$ ), что указывало на снижение агрегационной функции на обратной и необратимой стадиях агрегации. В группах I, IV установлены положительные корреляционные связи между ИАТ при применении индуктора 5,0 мкМ/л и ИАТ при введении индуктора с концентрацией 0,1 мкМ/л ( $R=0,76$ ,  $R=0,38$ ), что характеризовало снижение агрегации на необратимой и начальной стадиях.

Таблица 3.10 - Результаты корреляционного анализа индуцированной агрегации тромбоцитов у обследованных лиц

Показатели	R Spearman (CI)
<b>Группа I (n=44)</b>	
<b>ВБ лок</b>	
ИАТ при применении индуктора АДФ 5,0 мкМ/л пик 1, % & ИАТ при применении индуктора АДФ 2,5 мкМ/л, %	0,68 (0,48; 0,81)
ИАТ при применении индуктора АДФ 5,0 мкМ/л пик 1, % & ИАТ при применении индуктора АДФ 0,1 мкМ/л, %	0,76 (0,56; 0,88)
ИАТ при применении индуктора АДФ 2,5 мкМ/л, % ИАТ при примении индуктора АДФ 0,1 мкМ/л, %	0,49 (0,22; 0,69)
Ауто-АТ к тромбоцитам, % & R агрегатов тромбоцитов при применении индуктора АДФ 5,0 мкМ/л, мкМ	-0,9 (-0,94; -0,82)

Продолжение таблицы 3.10

Показатели	R Spearman (CI)
<b>Группа II (n=33)</b>	
<b>ВБ комб</b>	
ИАТ при применении индуктора АДФ 5,0 мкМ/л пик 1, % & ИАТ при применении индуктора АДФ 2,5 мкМ/л, %	0,70 (0,47; 0,84)
ИАТ при применении индуктора АДФ 2,5 мкМ/л, % & ИАТ при применении индуктора АДФ 0,1 мкМ/л, %	0,65 (0,39; 0,81)
ИАТ при применении индуктора АДФ 0,1 мкМ/л & R агрегатов тромбоцитов при применении индуктора АДФ 0,1 мкМ/л, мкм	0,95 (0,90; 0,98)
<b>Группа III (n=62)</b>	
<b>ВБ лок+МС</b>	
ИАТ при применении индуктора АДФ 5,0 мкМ/л пик 1, % & ИАТ при применении индуктора АДФ 2,5 мкМ/л, %	0,51 (0,29; 0,68)
ИАТ при применении индуктора АДФ 5,0 мкМ/л пик 1, % & R агрегатов тромбоцитов при применении индуктора АДФ 5,0 мкМ/л, мкм	0,4 (0,16; 0,59)
R агрегатов тромбоцитов при применении индуктора АДФ 5,0 мкМ/л, мкм & R агрегатов тромбоцитов при применении индуктора АДФ 2,5 мкМ/л, мкм	0,49 (0,54; 0,81)
<b>Группа IV (n=102)</b>	
<b>ВБ комб+МС</b>	
ИАТ при применении индуктора АДФ 5,0 мкМ/л пик 1, % & ИАТ при применении индуктора АДФ 2,5 мкМ/л, %	0,62 (0,49; 0,74)
R агрегатов тромбоцитов при применении индуктора АДФ 5,0 мкМ/л, мкм & R агрегатов тромбоцитов при применении индуктора АДФ 2,5 мкМ/л, мкм	0,43 (0,26; 0,58)
ИАТ при применении индуктора АДФ 5,0 мкМ/л пик 1, % & ИАТ при применении индуктора АДФ 0,1 мкМ/л, %	0,39 (0,20; 0,54)
ИАТ при применении индуктора АДФ 0,1 мкМ/л, % & R агрегатов тромбоцитов при применении индуктора АДФ 0,1 мкМ/л, мкм	0,69 (0,57; 0,78)
Ауто-АТ к тромбоцитам, % & ИАТ при применении индуктора АДФ 5,0 мкМ/л, %	-0,67 (-0,77; -0,55)

Примечания: ИАТ – индуцированная агрегация тромбоцитов.

R – радиус агрегатов тромбоцитов.

АДФ – индуктор аденозиндифосфат

В группах I и II отмечались положительные корреляционные связи между ИАТ при действии индуктора 2,5 мкМ/л и ИАТ при введении индуктора с концентрацией 0,1 мкМ/л ( $R=0,49$ ,  $R=0,65$ ), что свидетельствует о снижении агрегации тромбоцитов на обратимой и начальной стадиях. Имелась связь ИАТ при использовании индуктора с уровнем 0,1 мкМ/л и радиусом агрегатов, образуемых при этой концентрации во II и IV группах ( $R=0,95$ ,  $R=0,69$ , соответственно), также были отмечены связи между радиусами агрегатов, образуемых при применении индукторов с концентрациями 2,5 и 5,0 мкМ/л в III и IV группах. Таким образом, корреляционные связи свидетельствовали о параллельном снижении ответной реакции тромбоцитов на введение индуктора на начальной, обратимой и необратимой стадиях агрегации.

Кроме того были выявлены отрицательные корреляционные связи между показателями агрегатограммы (радиус образуемых агрегатов и ИАТ при применении АДФ 5,0 мкМ/л) и относительным содержанием ауто-АТ к тромбоцитам ( $R=-0,9$ ,  $R=-0,67$ ) в I и IV группах, что указывает на изменение аутоантигенных свойств тромбоцитов у лиц с ВБ.

Таким образом, оценка агрегационной активности тромбоцитов у пациентов с вибрационной болезнью установила снижение показателей ответной реакции тромбоцитов в ответ на введение индуктора. При этом корреляционные связи показали уменьшение ИАТ и радиуса образуемых агрегатов, что указывало на параллельное снижение агрегационной функции тромбоцитов на начальной, обратимой и необратимой стадии агрегации. Установлено, что у обследованных лиц с ВБ, обусловленной воздействием локальной вибрации, в сочетании с МС показатели принимали значения ниже референсной границы, установленной для АДФ 5,0 мкМ/л, в 100% случаев. Отмечено, что снижение агрегационной способности сопровождается проявлением у тромбоцитов аутоантигенных



свойств. Согласно результатам дискриминантного анализа, информативным критерием является снижение ИАТ при использовании индуктора АДФ 2,5 мкМ/л у лиц с ВБ и МС.

### 3.2.4 Естественные аутоантитела у лиц с вибрационной болезнью

Формированию патологических изменений в сердечно-сосудистой системе сопутствует усиление процессов апоптоза и регенерации специализированных клеток, что сопровождается адаптивной реакцией иммунной системы в виде изменений продукции естественных ауто-АТ (Таблица 3.11).

Таблица 3.11 - Частота встречаемости отклонений содержания специфических аутоантител от референтных уровней у лиц с ВБ, % [ДИ]

Показатель	Отклонение от референса	Группа I ВБ лок (n = 44)	Группа III ВБ лок+МС (n = 62)	Группа II ВБ комб (n = 33)	Группа IV ВБ комб+МС (n = 102)
Ауто-АТ к антигенам тромбоцитов Тгм-03, %	Выше	0,0 [0,0-2,2]	3,7 [0,0-10,0]	15,4 [0,0-30,7]*	11,9 [4,7-19,1]**
	Ниже	13,3 [1,0-25,6]	22,2 [10,3-34,1]	23,1 [5,8-40,5]	16,6 [8,4-24,8]
Ауто-АТ к ANCA, %	Выше	6,6 [0,0-16,1]	18,5 [7,3-29,7]	7,7 [0,0-19,8]	19,0 [10,4-27,5]
	Ниже	0,0 [0,0-2,2]	0,0 [0,0-1,6]	23,1 [5,8-40,5]	14,2 [6,5-21,9]
Ауто-АТ к коллагену, %	Выше	60,0 [43,3 -76,7]	30,0 [17,0-43,0]	27,2 [9,0-45,4]	14,2 [6,5-21,9]
	Ниже	6,7 [0,0-16,3]	0,0 [0,0-1,6]	0,0 [0,0-3,0]	2,4 [0,0-6,3]
Ауто-АТ к бета2-гликопротеину-1, %	Выше	100,0 [97,8-100,0]	70,4 [57,5-83,3]	54,0 [34,0-74,0]	83,5 [75,3-91,7]
	Ниже	0,0 [0,0-2,2]	0,0 [0,0-1,6]	0,0 [0,0-3,0]	0,0 [0,0-1,0]

## Продолжение таблицы 3.11

Показатель	Отклонение от референса	Группа I ВБ лок (n = 44)	Группа III ВБ лок+МС (n = 62)	Группа II ВБ комб (n = 33)	Группа IV ВБ комб+МС (n = 102)
Ауто-АТ к eNOS, %	Выше	6,7 [0,0-16,3]	22,2 [10,3-34,1]^, **	7,7 [0,0-19,8]	9,5 [2,8-16,2]
	Ниже	13,3 [1,0-25,6]	18,5 [7,3-29,7]	7,7 [0,0-19,8]	16,6 [8,4-24,8]
Ауто-АТ к плазмину, %	Выше	0,0 [0,0-2,2]	7,4 [0,0-15,5]	0,0 [0,0-3,0]	14,3 [6,5-22,1]
	Ниже	13,3 [1,0-25,6]	22,2 [10,1-33,9]	23,1 [5,8-40,5]	9,5 [2,8-16,2]
Ауто-АТ к PAPP-A, %	Выше	6,7 [0,0-16,3]	33,3 [20,0-46,6] ^	38,5 [19,0-58,1]*	26,2 [16,7-35,7]
	Ниже	0,0 [0,0-2,2]	0,0 [0,0-1,6]	0,0 [0,0-3,0]	2,4 [0,0-6,3]

Примечания: \* - значения статистически значимы между I и II группами,  $p < 0,0125$ .

\*\* - значения статистически значимы между III и IV группами,  $p < 0,0125$ .

^ - значения статистически значимы между III и I группами,  $p < 0,0125$ .

Ауто-АТ к антигенам тромбоцитов относятся к маркерам нарушений гемостаза, представляет интерес их изучение у лиц с ВБ в качестве показателей, характеризующих ДЭ. В группе лиц с ВБ, обусловленной комбинированным воздействием локальной и общей вибрации, ауто-АТ к антигенам тромбоцитов Tgm-03 принимали значения выше референса статистически значимо чаще, чем у пациентов с ВБ, вызванной воздействием локальной вибрации (15,4% и 0,0%, соответственно,  $p = 0,01$ ), подобное соотношение было характерно и для групп с МС (3,7% в III группе и 11,9% в IV-й,  $p = 0,07$ ), что указывает на усиление аутоантигенных свойств тромбоцитов у лиц с ВБ от комбинированного воздействия локальной и общей вибрации. Доля результатов ниже нормы в

группах составляла от 13,3 до 22,2%. Дискриминантный анализ показал, что повышенные уровни ауто-АТ к тромбоцитам являются отличительным признаком для лиц с ВБ, вызванной комбинированным воздействием локальной и общей вибрации ( $F=3,9$ ,  $p=0,05$ ), по сравнению с пациентами с ВБ, обусловленной воздействием локальной вибрации.

Известно, что высокие уровни антител к ANCA характерны для различного рода васкулитов, при этом эти антитела специфичны к антигенам, содержащимся в нейтрофилах и моноцитах. В группах с ВБ, обусловленной воздействием локальной вибрации, значения ауто-АТ к ANCA выше референса выявлялись в 6,6-18,5% случаев, при отсутствии значений ниже нормы (0%). При ВБ, обусловленной комбинированным воздействием локальной и общей вибрации, частота отклонений ауто-АТ от верхней границы референса составляла 7,7-19%, а значения ниже референса принимали значения в 14,2-23,1% случаев, при этом показатели не имели статистически значимых различий. Установлено, что взаимодействие антител к ANCA с нейтрофилами приводит к повреждению эндотелия, при этом увеличивается продукция им селектина-Е и интерлейкина-6 [52], это позволяет рассматривать их в качестве маркеров ДЭ.

Существует около 10 различных типов коллагена, из которых наиболее важными, входящими в состав соединительной ткани стенок сосудов, считаются I, III, VI и VIII. Мясоедова Е.И. в своей работе показала, что у практически здоровых лиц отсутствуют ауто-АТ к коллагену, поскольку в норме его молекулы не попадают в кровоток [89]. Увеличение выработки данных ауто-АТ отмечалось у лиц с ВБ, при этом превышение референса наблюдалось в 14,2-60,0% случаев. Наибольшая доля отклонений содержания ауто-АТ к коллагену от верхнего референсного значения была зарегистрирована в группе с ВБ, обусловленной воздействием локальной вибрации без МС (60%). Проведенный дискриминантный анализ показал, что высокое содержание ауто-АТ к коллагену является информативным критерием для пациентов с ВБ от воздействия локальной вибрации без коморбидной патологии ( $F=6,5$ ,  $p=0,02$ ) в сравнении с

лицами с ВБ, обусловленной тем же видом вибрации, но с МС. Установлено, что образование вышеуказанных ауто-АТ свидетельствует о наличии дисфункции эндотелия [141].

Необходимо отметить, что для больше, чем половины обследованных было характерно превышение пограничного значения аутоантител к бета2-гликопротеину-1 (в I и III в 100% и 70,4% случаев, соответственно,  $p=0,0001$ , во II и IV – в 50% и 83,3% случаев, соответственно,  $p=0,001$ ). Известно, что белок бета2-гликопротеин-1 является одним из маркеров антифосфолипидного синдрома, в основе которого лежат иммунные процессы, сопровождающиеся образованием аутоантител, взаимодействующих с гликопротеинами фосфолипидных плазменных мембран [42], следовательно, высокие уровни ауто-АТ у лиц с ВБ указывают на повышенное образование эндогенных антигенов при деструкции мембранных структур клеток. Поскольку естественные ауто-АТ образуются, в том числе, в ответ на стимулы окружающей среды, высокое относительное содержание ауто-АТ к бета2-гликопротеину-1 может быть характерным для воздействия вибрации независимо от ее вида.

Следующий изученный маркер – ауто-АТ к eNOS, эндотелиальной синтазе оксида азота – ферменту, катализирующему образование NO. Частота отклонений ауто-АТ к eNOS была выше референса у пациентов с ВБ от воздействия локальной вибрации в сочетании с МС и составила 22,2%, что статистически значимо выше, чем при воздействии той же вибрации в отсутствие МС (6,7%,  $p=0,03$ ) и больше, чем в группе пациентов с ВБ, обусловленной комбинированным воздействием локальной и общей вибрации, и МС (9,5%,  $p=0,02$ ). Изменения в содержании eNOS могут указывать на нарушение образования вазодилататоров.

Проведенный анализ показал, что пациенты с ВБ от воздействия локальной вибрации и МС характеризовались статистически значимым превышением пограничного значения ауто-АТ к белку PAPP-A по сравнению с лицами, экспонированными той же вибрацией, но в отсутствие МС (33,3% и 6,7%,

соответственно,  $p=0,001$ ). Доля отклонений ауто-АТ к PAPPA выше референсных значений у лиц с ВБ от комбинированного воздействия локальной и общей вибрации была также статистически значимо больше, чем у лиц с ВБ от воздействия локальной вибрации (38,5% и 6,7%,  $p=0,001$ ) [137]. PAPPA представляет собой цинксодержащую металлопротеиназу, которая образуется гладкомышечными клетками, фибробластами и множеством других клеток [9, 46]. Повышение его содержания указывает на наличие ДЭ и воспаление в формирующейся атеросклеротической бляшке.

Для пациентов с ВБ было характерно сниженное относительное содержание ауто-АТ к плазмину, компоненту фибринолитической системы (результаты ниже референса в 9,5-22,2% случаев). Пониженные уровни ауто-АТ к этому маркеру могут быть обусловлены патологически повышенным связыванием ауто-АТ при их избыточном образовании при нарушении гемостаза. Также снижение иммунореактивности к плазмину может наблюдаться вследствие патологического угнетения продукции ауто-АТ, ведущего в данном случае к ухудшению клиренса тканей от продуктов естественного катаболизма [108].

Между показателями было зарегистрировано большое количество разнонаправленных корреляций, что позволяет предположить о том, что в основе дисфункции эндотелия при вибрационной болезни заложены многочисленные взаимосвязанные механизмы, оказывающие влияние на формирование сосудистой патологии (Таблица 3.12).

Так, проведенное исследование выявило корреляционные связи в I и III группах между ауто-АТ к ANCA и ауто-АТ к eNOS ( $R=0,64$ ,  $R=0,44$ , соответственно), ауто-АТ к ANCA и метаболитами оксида азота ( $R=-0,57$ ,  $R=-0,45$ ). По имеющимся сведениям, ауто-АТ к ANCA могут стимулировать нейтрофилы к высвобождению NO, при этом индуцированная продукция NO осуществляется не через классическую схему с eNOS [171]. Следовательно, вышеуказанные взаимосвязи можно объяснить нарушением образования NO нейтрофилами и снижением уровня его метаболитов, в то время как наработка

eNOS и, соответственно, антител к ней, усиливается, чтобы компенсировать недостаток в вазодилататоре NO другим путем.

Таблица 3.12 – Результаты корреляционного анализа иммунобиохимических маркеров дисфункции эндотелия у обследованных лиц

Показатели	R Spearman (CI)
<b>Группа I (n=44)</b>	
<b>ВБ лок</b>	
Ауто-АТ к тромбоцитам, % & Ауто-АТ к коллагену, %	0,50 (0,24; 0,7)
Ауто-АТ к тромбоцитам, % & Ауто-АТ к плазмину, %	0,58 (0,34; 0,75)
Ауто-АТ к ANCA, % & Ауто-АТ к PAPP-A, %	-0,58 (-0,75; -0,34)
Ауто-АТ к ANCA, % & Ауто-АТ к eNOS, %	0,64 (0,42; 0,79)
Ауто-АТ к ANCA, % & Метаболиты NO, мкмоль/л	-0,57 (-0,74; -0,33)
<b>Группа II (n=33)</b>	
<b>ВБ комб</b>	
Ауто-АТ к ANCA, % & Ауто-АТ к PAPP-A, %	-0,62 (-0,8; -0,35)
Ауто-АТ к коллагену, % & Ауто-АТ к бета2-гликопротеину-1, %	0,63 (0,36; 0,8)
Ауто-АТ к плазмину & Ангиотензин-I, пг/мл	0,69 (0,45; 0,84)
<b>Группа III (n=62)</b>	
<b>ВБ лок+МС</b>	
Ауто-АТ к тромбоцитам, % & Ауто-АТ к бета2-гликопротеину-1, %	-0,70 (-0,81; -0,54)
Ауто-АТ к ANCA, % & Ауто-АТ к eNOS, %	0,44 (0,21; 0,62)
Ауто-АТ к ANCA, % & Метаболиты NO, мкмоль/л	-0,45 (-0,63; -0,22)
Ауто-АТ к eNOS, % & Метаболиты NO, мкмоль/л	-0,41 (-0,6; -0,18)
Ауто-АТ к eNOS, % & Ауто-АТ к плазмину, %	-0,39 (-0,58; -0,15)
Ауто-АТ к eNOS, % & Ауто-АТ к тромбоцитам, %	0,45 (0,22; 0,63)
<b>Группа IV (n=102)</b>	
<b>ВБ комб+МС</b>	
Ауто-АТ к тромбоцитам, % & Ауто-АТ к бета2-гликопротеину-1, %	-0,32 (-0,49; -0,13)
Ауто-АТ к ANCA, % & Ауто-АТ к PAPP-A, %	-0,51 (-0,64; -0,35)

В I группе была показана взаимосвязь между содержанием ауто-АТ к коллагену и уровнем ауто-АТ к тромбоцитам ( $R=0,5$ ). Установлено, что коллаген способен активировать тромбоциты, стимулируя выброс биологически активных соединений из внутриклеточных гранул, этот процесс может сопровождаться увеличением содержания данных маркеров и, соответственно, ауто-АТ к ним [198]. В этой же группе была зарегистрирована корреляция содержания ауто-АТ к тромбоцитам и уровня ауто-АТ к плазмину ( $R=0,58$ ). Известно, что в сосудах микроциркуляторного русла способны накапливаться сгустки фибрина и небольшие тромбы, которые удаляются путем фибринолиза. Процесс фибринолиза инициируется активатором тканевого плазминогена, содержащегося в тромбоцитах и эндотелии, соответственно, уровни вышеуказанных маркеров и антител к ним изменяются [243], хотя, как показано выше, большей частью находятся в пределах нормы. Исходя из вышесказанного, можно сделать вывод, что у лиц, подвергавшихся воздействию локальной вибрации, без МС, был сохранен механизм профилактики протромботических изменений в микрососудистом русле путем фибринолиза.

Выполненный корреляционный анализ в III группе показал обратную взаимосвязь между содержанием ауто-АТ к eNOS и уровнем метаболитов оксида азота ( $R=-0,41$ ), что указывает на то, что уровень производных оксида азота снижается, несмотря на то, что концентрация фермента, участвующего в синтезе NO, и его ауто-антител, компенсаторно повышается. В этой же группе была зарегистрирована прямая связь содержания ауто-АТ к eNOS с уровнем ауто-АТ к тромбоцитам ( $R=0,45$ ). Установлено, что ключевым моментом в профилактике тромботических осложнений является взаимодействие тромбоцитов и эндотелия [238], у лиц с ВБ, вызванной воздействием локальной вибрации, в сочетании с МС значимыми регуляторами в этом процессе являлись NO и eNOS.

В III и IV группе были отмечены отрицательные корреляции между ауто-АТ к тромбоцитам и ауто-АТ к бета2-гликопротеину-1 ( $R=-0,7$ ,  $R=-0,32$ ). Известно, что в норме ауто-АТ к бета2-гликопротеину-1 регулируют активацию

тромбоцитов через mTORC2 - мишень рапамицинового комплекса/Akt путь [166], отрицательная корреляционная связь по отношению к ауто-АТ к тромбоцитам указывает на ингибирование этого процесса у лиц с ВБ и МС. Во II-й группе были выявлены корреляционные связи между содержанием ауто-АТ к коллагену и уровнем ауто-АТ к бета2-гликопротеину-1 ( $R=0,63$ ), что возможно, обусловлено тем, что активация тромбоцитов у пациентов с ВБ, обусловленной воздействием комбинированной вибрации, происходит двумя путями, указанными выше – через коллаген и бета2-гликопротеин-1, и выражается повышением ауто-АТ к ним.

Проведенный корреляционный анализ показал положительную корреляцию между уровнем ауто-АТ к плазмину и концентрацией ангиотензина-I ( $R=0,69$ ) во II-й группе. Известно, что плазмин способен ингибировать ангиотензин-превращающий фермент, катализирующий образование ангиотензина-II из ангиотензина-I, данный механизм может объяснять высокие уровни ангиотензина-I у лиц с ВБ [215].

Анализ корреляционных взаимосвязей обнаружил отрицательные корреляционные связи между относительным содержанием ауто-АТ к белку PAPP-A и ауто-АТ к ANCA в I, II и IV группах ( $R=-0,58$ ,  $R=-0,62$ ,  $R=-0,51$ ), что может указывать на проявления субклинического воспаления, при котором рост содержания ауто-антител к нейтрофилам и компонентам сосудистого эндотелия сопровождается снижением уровня PAPP-A и антител к нему, механизм чего в современных исследованиях пока не отражен.

Таким образом, анализируя частоту отклонения уровней специфических ауто-антител от референсных значений и с помощью дискриминантного анализа, было установлено, что при воздействии локальной вибрации наиболее информативными маркерами являлись ауто-АТ к коллагену, при воздействии локальной вибрации и МС – ауто-АТ к синтазе оксида азота и PAPP-A, при комбинированном воздействии локальной и общей вибрации – ауто-АТ к тромбоцитам. Повышенное содержание ауто-АТ к бета2-гликопротеину-1 и сниженные уровни ауто-АТ к плазмину регистрировались одновременно во всех



группах, что позволяет рассматривать их в качестве маркеров ДЭ. Во всех группах отмечалось большое количество разнонаправленных корреляций, свидетельствующих о наличии многочисленных механизмов, лежащих в основе формирования ДЭ при ВБ.

### 3.3. Корреляционные взаимосвязи между маркерами метаболических нарушений и показателями эндотелиальной дисфункции

В данной главе приведены результаты корреляционного анализа, который был проведен между маркерами эндотелиальной дисфункции и метаболических нарушений. Полученные корреляции представлены в таблице 3.13.

Таблица 3.13 - Результаты корреляционного анализа маркеров метаболических нарушений и эндотелиальной дисфункции для обследованных лиц

Показатели	R Spearman (CI)
<b>Группа I (n=44)</b>	
<b>ВБ лок</b>	
Адипонектин, нг/мл & Триглицериды, ммоль/л	-0,55 (-0,73; -0,30)
Лептин, нг/мл & Холестерин, ммоль/л	0,47 (0,20; 0,67)
Лептин, нг/мл & Ауто-АТ к ANCA, %	-0,75 (-0,86; -0,58)
Лептин, нг/мл & Ауто-АТ к eNOS, %	-0,78 (-0,88; -0,63)
Ауто-АТ к инсулину, % & ИАТ при АДФ 5,0 мкмоль/л, %	-0,9 (-0,94; -0,82)
<b>Группа II (n=33)</b>	
<b>ВБ комб</b>	
Адипонектин, нг/мл & ХС ЛПВП, ммоль/л	0,46 (0,13; 0,7)
Адипонектин, нг/мл & АТ к окисленным ЛПНП, мЕд/мл	0,74 (0,53; 0,86)
Лептин, нг/мл & Холестерин, ммоль/л	-0,56 (-0,76; -0,26)
Адипонектин, нг/мл & Метаболиты NO, мкмоль/л	-0,76 (-0,88; -0,56)
Адипонектин, нг/мл & Ауто-АТ к ANCA, %	0,63 (0,36; 0,8)
<b>Группа III (n=62)</b>	
<b>ВБ лок+МС</b>	
Ауто-АТ к инсулину, % & ХС ЛПВП, ммоль/л	-0,43 (-0,62; -0,20)

Продолжение таблицы 3.13

Показатели	R Spearman (CI)
<b>Группа III (n=62)</b>	
<b>ВБ лок+МС</b>	
Адипонектин, нг/мл & Ауто-АТ к ANCA, %	0,49 (0,27; 0,66)
Адипонектин, нг/мл & Ауто-АТ к eNOS, %	0,45 (0,22; 0,63)
Адипонектин, нг/мл & Ангиотензин-I, пг/мл	0,49 (0,27; 0,66)
Резистин, пг/мл & Метаболиты NO, мкмоль/л	-0,56 (-0,71; -0,36)
Адипонектин, нг/мл & Ауто-АТ к коллагену, %	-0,44 (-0,71; -0,36)
Ауто-АТ к рецептору инсулина, % & Ауто-АТ к плазмину, %	-0,30 (-0,51; -0,05)
Ауто-АТ к рецептору инсулина, % & Ауто-АТ к RAPP-A, %	0,68 (0,52; 0,80)
<b>Группа IV (n=102)</b>	
<b>ВБ комб+МС</b>	
Адипонектин, нг/мл & ХС ЛПВП, ммоль/л	0,34 (0,15; 0,50)
Адипонектин, нг/мл & Триглицериды, ммоль/л	-0,49 (-0,63; -0,32)
Адипонектин, нг/мл & ИА	-0,34 (-0,50; 0,15)
Лептин, нг/мл & ок ЛПНП, МЕ/л	0,51 (0,35; 0,64)
Адипонектин, нг/мл & Ангиотензин-I, пг/мл	0,39 (0,56; 0,77)

Выполненный корреляционный анализ между маркерами, отражающими состояние метаболизма, и показателями проатерогенных нарушений установил отрицательные корреляции средней силы между уровнем адипонектина и концентрацией триглицеридов в I и IV группах ( $R=0,55$ ,  $R=-0,49$ ). Известно, что к одному из свойств данного гормона относится инициирование AMPK – AMF-активируемой протеинкиназы. AMPK ингибирует фосфорилирование ацетил-КоА карбоксилазы-1, фермента, регулирующего синтез жирных кислот, из чего следует, что ее активация адипонектином приводит к снижению синтеза жирных кислот и триглицеридов [140]. Отмечены отрицательные взаимосвязи уровня адипонектина со значениями ИА ( $R=-0,34$ ) в IV группе и положительные корреляции его концентрации с уровнем ХС ЛПВП ( $R=0,46$ ,  $R=0,34$ ) во II и IV группах, которые могут объясняться имеющимися сведениями о том, что

адипонектин, посредством активации пути АТФ-связывающего кассетного транспортера (ABCA1), обеспечивающего синтез аполипопротеина А, компонента ЛПВП, может поддерживать оптимальное соотношение про- и антиатерогенных фракций холестерина за счет ускорения сборки частиц ХС ЛПВП [167].

В I и II группах были установлены разнонаправленные корреляционные связи содержания лептина с концентрацией холестерина ( $R=0,47$ ,  $R=-0,56$ , соответственно). Известно, что лептин может инициировать обратный транспорт холестерина за счет повышения экспрессии рецептора-мусорщика класса В типа 1 и рецептора ЛПВП в клетках печени, а также путем воздействия лептина на макрофаги, которые захватывают холестерин и переносят его в печень [271]. Можно предположить, что вышеуказанный механизм проявлялся у лиц с ВБ, обусловленной комбинированным воздействием локальной и общей вибрации, при ВБ же вызванной воздействием локальной вибрации, он, вероятно, не выполнял свою функцию в достаточной мере, и уровни холестерина и лептина взаимно возрастали. В IV группе имелась прямая положительная корреляционная связь средней силы уровня лептина с концентрацией окисленных ЛПНП ( $R=0,51$ ) - установлено, что высокие уровни лептина способствуют увеличению образования активных форм кислорода через усиление экспрессии НАДФН, что приводит к росту образования окЛПНП [225].

В I группе имелась отрицательная корреляция между содержанием лептина и уровнем ауто-АТ к eNOS ( $R=-0,78$ ). Отмечено, что одной из функций лептина является фосфорилирование Akt – альфа-серин/треонин протеинкиназы, которая активирует eNOS через фосфорилирование остатка серина в ее молекуле [227]. Поскольку при метаболическом синдроме развивается лептиновая резистентность, это может приводить к снижению активности Akt, и, соответственно, уменьшению выработки ауто-АТ к eNOS.

Также в I группе была отмечена взаимосвязь уровня лептина с содержанием ауто-АТ к ANCA ( $R=-0,75$ ). Известно, что высокие уровни секретируемого

лептина влияют на активность В-клеток гуморального звена иммунитета, регулируя их клеточный цикл и выработку аутоантител посредством активации регулятора апоптоза Bcl-2 и циклина D [189], тем самым снижая образование В-клетками ауто-АТ к ANCA.

Проведенный корреляционный анализ показал обратную взаимосвязь между содержанием резистина и уровнем метаболитов NO ( $R=-0,56$ ) в III группе. Установлено, что изменение концентрации резистина может свидетельствовать о нарушении брадикинин- и инсулин- зависимой, но не ацетилхолин-зависимой вазодилатации через снижение образования NO и его метаболитов [168].

В III и IV группах были отмечены взаимосвязи содержания адипонектина с концентрацией ангиотензина-I ( $R=0,49$ ,  $R=0,39$ ), во II-й – имелась отрицательная связь с уровнем метаболитов NO ( $R=-0,76$ ). Известно, что адипонектин, благодаря способности связываться с рецепторами AdipoR1 и AdipoR2, обладает противовоспалительными и васкулопротекторными свойствами. Он действует против воспаления и атеросклеротических изменений, индуцированных, в том числе, ангиотензином-II, производным ангиотензина-I. В литературе описано, что ангиотензин-II и адипонектин взаимодействуют друг с другом через клеточные рецепторы [266], что может объяснять компенсаторное увеличение их содержания у лиц с ВБ и МС.

Основу адипонектин-индуцированной вазодилатации составляют два механизма: активация eNOS и ее кофактора тетрагидробиоптерина в эндотелиальных клетках и стимуляция гладкомышечных клеток путем высвобождения NO из адипоцитов. При подавлении этих реакций образование NO и его метаболитов снижается, происходит вазоконстрикция [168].

Во II и III группах были зарегистрированы взаимосвязи между уровнем адипонектина и содержанием ауто-АТ к ANCA ( $R=0,63$ ,  $R=0,49$ ), в III группе – отрицательная корреляционная связь между вышеуказанным гормоном и ауто-АТ к коллагену ( $R=-0,44$ ). Известно, что высокие уровни данного гормона вызывают повышенную экспрессию циклооксигеназы-2 (COX-2) стромальными клетками

лимфатической системы, тем самым вызывая высвобождение простагландина E, маркера воспаления. Через индукцию синтеза простагландинов адипонектин может отрицательно и избирательно влиять на лимфопоэз [265], что может выражаться изменением содержания вышеуказанных ауто-антител.

Проведенное исследование выявило признаки формирующейся инсулинорезистентности в виде повышения ауто-антител к инсулину и рецептору инсулина у лиц с ВБ. Известно, что в патогенезе инсулинорезистентности важную роль играет белок, связывающий инсулиноподобный фактор роста (IGFBP). В III группе на фоне роста ауто-АТ к рецептору инсулина наблюдалось снижение ауто-АТ к плазмину, фактору фибринолиза ( $R=-0,3$ ). Поскольку IGFBP ингибирует превращение плазминогена в плазмин [185], это может объяснять снижение образования плазмина и ауто-АТ к нему у лиц с ВБ и МС. В этой же группе была зарегистрирована положительная корреляционная связь между уровнями ауто-АТ к рецептору инсулина и PAPP-A ( $R=0,68$ ), маркера дисфункции эндотелия, которая может объясняться участием IGFBP в формировании проатерогенных изменений [188]. Выявленная в проведенном исследовании отрицательная корреляция ауто-АТ к инсулину с ИАТ при применении АДФ 5,0 мкмоль/л в I группе ( $R=-0,9$ ) свидетельствует о том, что повышение данного маркера инсулинорезистентности сопровождается снижением протромботической функции эндотелия, механизм чего остается в настоящее время неясным.

Данные корреляционного анализа между маркерами, характеризующими эндотелиальную дисфункцию и проатерогенные нарушения, представлены в таблице 3.14, при этом обращают на себя внимание наличие взаимосвязей между показателями холестерина обмена (ХС ЛПВП, ХС, ХС ЛПНП) и концентрацией ангиотензина-I в I и II группах – маркерами, которые характеризуют ДЭ с точки зрения наличия проатерогенных нарушений и изменений сосудистого тонуса у лиц с ВБ без МС. Во II, III и IV группах были зарегистрированы корреляции между уровнями ХС ЛПНП и окЛПНП ( $R=0,8$ ,  $R=0,59$ ,  $R=0,38$ ), значениями ИА и содержанием окЛПНП ( $R=0,78$ ,  $R=0,56$ ,

R=0,48), что свидетельствует об протекании процессов окислительного метаболизма у лиц с ВБ.

Таблица 3.14 - Результаты корреляционного анализа между маркерами проатерогенных нарушений у обследованных лиц

Показатели	R Spearman (CI)
<b>Группа I (n=44)</b>	
<b>ВБ лок</b>	
Холестерин ЛПВП, ммоль/л & Ангиотензин-I, пг/мл	-0,34 (-0,58; 0,04)
<b>Группа II (n=33)</b>	
<b>ВБ комб</b>	
Холестерин, ммоль/л & Ангиотензин-I, пг/мл	0,52 (0,21; 0,73)
ХС ЛПНП, ммоль/л & Ангиотензин-I, пг/мл	0,44 (0,11; 0,68)
ХС ЛПНП, ммоль/л & ок ЛПНП, МЕ/л	0,8 (0,63; 0,90)
ИА & ок ЛПНП, МЕ/л	0,78 (0,59; 0,89)
<b>Группа III (n=62)</b>	
<b>ВБ лок+МС</b>	
ХС ЛПНП, ммоль/л & ок ЛПНП, МЕ/л	0,59 (0,40; 0,73)
ИА & ок ЛПНП, МЕ/л	0,56 (0,36; 0,71)
<b>Группа IV (n=102)</b>	
<b>ВБ комб+МС</b>	
ХС ЛПНП, ммоль/л & ок ЛПНП, МЕ/л	0,38 (0,20; 0,54)
ИА & ок ЛПНП, МЕ/л	0,56 (0,41; 0,68)
Холестерин, ммоль/л & ок ЛПНП, МЕ/л	0,58 (0,43; 0,7)
ок ЛПНП, МЕ/л & АТ к ок ЛПНП, мЕд/мл	-0,54 (-0,67; -0,38)
Триглицериды, ммоль/л & Ауто-АТ к бета2-гликопротеину-1,%	0,39 (0,21; 0,54)

Вызывает интерес, что корреляция между содержанием окисленных липопротеинов и антител к ним отрицательна и имеет место быть только в IV-й группе (R=-0,54), что может быть вариантом саногенеза. Также в этой группе была отмечена положительная взаимосвязь между содержанием ТГ и ауто-АТ к бета2-гликопротеину-1 (R=0,39) - известно, что уровни триглицеридов и

гликопротеинов параллельно изменяются при наличии субклинического системного воспаления [229].

Таким образом, проведенное исследование показало существование взаимосвязей между маркерами метаболических нарушений (адипонектином, лептином, резистином, инсулином и его рецептором) с показателями, разносторонне характеризующими эндотелиальную дисфункцию – вазоактивными маркерами – метаболитами NO, ангиотензином-I; иммунобиохимическими – ауто-АТ к ANCA, eNOS, PAPP-A, плазмину; проатерогенными - холестерином, ИА, триглицеридами, окисленными ЛПНП, а также агрегационной функцией тромбоцитов.

## **ГЛАВА 4. АНАЛИЗ ПРОИЗВОДСТВЕННОЙ ОБУСЛОВЛЕННОСТИ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА И БИОМАРКЕРОВ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ**

Известно, что метаболический синдром является состоянием, достаточно часто встречающимся в популяции и статусом, характерным для пациентов с профессиональными и производственно-обусловленными заболеваниями [25, 68], в связи с чем, в проведенном исследовании была проведена оценка распространенности МС среди лиц с ВБ. В изучаемой выборке ее значения приближались к 68%, в то время, как распространенность метаболического синдрома среди населения по данным литературы составляла от 20% до 45% [85, 232, 269], что свидетельствует о высокой степени обусловленности МС условиями труда ( $RR=2,1$  (1,6-3,1),  $EF=52,4\%$ ) [118].

Для изучения производственной обусловленности отдельных компонентов МС – маркеров проатерогенных нарушений, мы объединили всех лиц с ВБ в одну когорту, в которой были исследованы уровни ХС, ТГ, ХС ЛПНП, ХС ЛПВП. Группу сравнения составили 150 мужчин в возрасте от 40 до 60 лет, работавших в условиях, исключавших воздействие вредных производственных факторов, у которых были определены те же анализы (Таблица 4.1).

Выполненный анализ показал высокую степень производственной обусловленности сниженного содержания ХС ЛПВП ( $OR=3,6$ ,  $RR=3,1$ ,  $EF=67\%$ ) и малую степень обусловленности условиями труда повышенных уровней ХС ( $OR=1,45$ ,  $RR=1,16$ ,  $EF=14\%$ ) и ТГ ( $OR=1,3$ ,  $RR=1,2$ ,  $EF=17\%$ ), высокие концентрации ХС ЛПНП у лиц с ВБ регистрировались чаще, чем в группе сравнения в 1,7 раза ( $RR=1,4$ ), что близко к средней степени производственной обусловленности ( $1,5 < RR \leq 2$ ) (Таблица 4.2).



Таблица 4.1. Распределение частоты встречаемости отклонений от референса маркеров проатерогенных нарушений на 100 обследованных

Показатель		Группа ВБ (n=241)	Группа сравнения (n=150)
ХС	Доля результатов выше референса, % [ДИ]	65,5 [59,1-71,9]	56,7 [48,1-65,3]
ХС ЛПНП		40,0 [33,4-46,6]*	28,0 [20,2-35,8]
ТГ		38,0 [31,5-44,5]	31,3 [23,2-39,4]
ХС ЛПВП	Доля результатов ниже референса, % [ДИ]	18,5 [13,2-23,8]*	6,0 [2,0-10,5]

Примечание: \* - различия статистически значимы,  $p < 0,05$ .

Таблица 4.2. Производственная обусловленность изменений в относительном содержании маркеров проатерогенных нарушений у обследованных

Показатель	OR	RR	EF	Степень обусловленности	$\chi^2$
ХС	1,45 (0,82-2,57)	1,16 (0,93-1,44)	14%	Малая	1,7
ХС ЛПНП	1,7 (1,0-3,1)	1,4 (0,96-2,12)	29%	Малая	3,2
ТГ	1,3 (0,75-2,4)	1,2 (0,8-1,8)	17%	Малая	1,1
ХС ЛПВП	3,6 (1,3-9,4)	3,1 (1,3-7,6)	67%	Высокая	6,8

Далее нами были исследованы корреляционные взаимосвязи уровней биомаркеров эндотелиальной дисфункции и метаболических нарушений с производственными факторами и стажем (Таблица 4.3). Положительная корреляционная связь между радиусом агрегатов тромбоцитов при применении индуктора АДФ концентрацией 2,5 мкМ/л и стажем в I группе ( $R=0,42$ ) и отрицательная связь этого же показателя с уровнями общей вибрации во II группе ( $R=-0,61$ ) могут указывать на различные по своему направлению изменения в формировании агрегатов у лиц с ВБ в зависимости от вида воздействующей вибрации.

Таблица 4.3. Корреляционные взаимосвязи между показателями, характеризующими вибрационное воздействие, и маркерами, отражающими состояние эндотелия и метаболических нарушений

Показатели, ед. изм.	R Spearman (CI)
<b>Группа I (n=44)</b>	
<b>ВБ лок</b>	
Стаж, лет & R агрегатов при применении АДФ 2,5 мкМ/л	0,42 (0,14; 0,64)
<b>Группа II (n=33)</b>	
<b>ВБ комб</b>	
Уровни локальной вибрации, дБ & Содержание ХС, ммоль/л	0,39 (0,04; 0,65)
Уровни общей вибрации, дБ & Ауто-АТ к коллагену, %	0,68 (0,43; 0,83)
Уровни общей вибрации, дБ & Ауто-АТ к бета2-гликопротеину-1, %	0,57 (0,27; 0,77)
Уровни общей вибрации, дБ & R агрегатов при применении АДФ 2,5 мкМ/л	-0,61 (-0,79; -0,33)
<b>Группа III (n=62)</b>	
<b>ВБ комб+МС</b>	
Уровни локальной вибрации, дБ & Ауто-АТ к коллагену, %	0,52 (0,31; 0,68)
Уровни локальной вибрации, дБ & Адипонектин, нг/мл	-0,30 (-0,51; -0,05)
<b>Группа IV (n=102)</b>	
<b>ВБ комб+МС</b>	
Уровни локальной вибрации, дБ & Ауто-АТ к бета2-гликопротеину-1, %	0,35 (0,16; 0,51)
Уровни общей вибрации, дБ & Ауто-АТ к плазмину, %	-0,69 (-0,80; -0,53)
Уровни общей вибрации, дБ & Ангиотензин-I, пг/мл	0,37 (0,19; 0,53)

Проведенный корреляционный анализ установил положительную связь между уровнями локальной вибрации и содержанием холестерина ( $R=0,39$ ), что указывает на увеличение концентрации маркера проатерогенных нарушений в ответ на вибрационное воздействие.

В ходе дальнейшего исследования в IV группе была отмечена статистически значимая связь между уровнями общей вибрации и концентрацией ангиотензина-I ( $R=0,37$ ), это можно объяснить тем, что увеличение уровня вибрационного воздействия способствует формированию эндотелиальной дисфункции, проявляющейся увеличением содержания мощного вазоконстриктора.

Во II и IV группах были выявлены положительные корреляционные связи уровней вибрации с ауто-АТ к бета2-гликопротеину-1 ( $R=0,57$ ,  $R=0,35$ ), во II-й и III-й – с ауто-АТ к коллагену ( $R=0,68$ ,  $R=0,52$ ), отмечена отрицательная корреляция с ауто-АТ к плазмину в IV группе ( $R=-0,69$ ), что свидетельствует о влиянии как локальной, так и общей вибрации на изменение продукции ауто-АТ – иммунобиохимических маркеров ДЭ.

Выявленные отрицательные корреляции уровней вибрации с концентрацией адипонектина ( $R=-0,61$ ) в III группе могут свидетельствовать о вкладе производственных факторов в изменение продукции гормонов жировой ткани при ВБ.

Таким образом, проведенное исследование показало производственную обусловленность метаболического синдрома и его отдельных компонентов, а также наличие взаимосвязей между параметрами вибрационного фактора и показателями, характеризующими метаболические нарушения и эндотелиальную дисфункцию.

## ГЛАВА 5. РОЛЬ ГЕНЕТИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ В НАРУШЕНИИ ОБМЕНА ВЕЩЕСТВ И ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ЭНДОТЕЛИЯ У ЛИЦ С ВИБРАЦИОННОЙ БОЛЕЗНЬЮ

В настоящее время во многих исследованиях гены-маркеры эндотелиальной дисфункции и метаболических нарушений рассматриваются с точки зрения ассоциации определенных аллелей и генотипов с различными патологическими состояниями. Выполненный анализ направлен на выявление связей определенных полиморфных вариантов генов с абдоминальным ожирением, артериальной гипертензией, периферическим ангиодистоническим синдромом и концентрациями различных маркеров.

В исследовании использовались объединенная группа пациентов с ВБ от воздействия локальной и комбинированного воздействия локальной и общей вибрации и объединенная группа лиц, экспонированных теми же видами вибрации и имеющих МС.

Генетический полиморфизм рецептора лептина LEPR Gln223Arg, (rs1137101) у лиц с вибрационной болезнью рассматривался с точки зрения ассоциации с абдоминальным ожирением и нарушениями липидного профиля. В выполненном исследовании частота встречаемости аллеля 223Arg составила 45-46% (Таблица 5.1), в европейской популяции она достигала от 32% до 58% [183].

Таблица 5.1 - Распределение частот генотипов полиморфизма Gln223Arg гена LEPR в группах пациентов с вибрационной болезнью, % [ДИ], n=219

Ген/полиморфизм	Аллель, генотип	Группа ВБ (n=67)	Группа ВБ+МС (n=152)
LEPR/ Gln223Arg	Gln	54,0 [40,6-67,4]	55,0 [46,4-63,6]
	Arg	46,0 [32,6-59,3]	45,0 [36,4-53,6]
	Gln/Gln	19,0 [8,1-29,9]	19,0 [12,1-25,9]
	Gln/Arg	52,0 [38,6-65,4]	53,0 [44,4-61,6]
	Arg/Arg	29,0 [16,7-41,3]	28,0 [20,2-35,8]

Проведенный анализ полученных результатов (Таблица 5.2) с помощью логистической регрессии для генетического полиморфизма Gln223Arg гена LEPR в группе пациентов с вибрационной болезнью показал наличие статистически значимых генетических моделей для переменных «Абдоминальное ожирение» ( $p=0,036$ ), «Высокие уровни общего холестерина» ( $p=0,0074$ ), «Высокие уровни триглицеридов» ( $p=0,02$ ), «Высокие уровни ХС ЛПНП» ( $p=0,0037$ ), «Высокие уровни лептина» ( $p=0,053$ ).

Абдоминальное ожирение диагностировалось при объеме талии более 94 см, для определения повышенных уровней для других переменных использовались референсные уровни. Отмечено, что у пациентов с генотипом Arg/Arg наблюдались статистически значимо более высокие среднегрупповые уровни ХС (5,6 ммоль/л, референс – 5,17 ммоль/л), ХС ЛПНП (3,3 ммоль/л, референс – 3,8 ммоль/л) и ТГ (1,5 ммоль/л, референс – 1,82 ммоль/л), чем у носителей генотипов Gln/Gln (ХС – 4,7 ммоль/л,  $p=0,01$ ; ХС ЛПНП – 2,8 ммоль/л,  $p=0,03$ ; ТГ – 0,9 ммоль/л,  $p=0,005$ ) и Gln/Arg (ХС – 5,3 ммоль/л,  $p=0,02$ ;  $p=0,04$ ; ХС ЛПНП – 3,3 ммоль/л,  $p=0,8$ ; ТГ – 1,3 ммоль/л,  $p=0,003$ ). Во всех случаях сохранялось равновесие по Харди-Вайнбергу.

Выявленная связь генотипа Gln223Arg с абдоминальным ожирением была показана и в работах, ранее проведенных в китайской и мексиканской популяциях [173, 261]. Известно, что у многих пациентов с ожирением уровни лептина повышены и имеет место лептинорезистентность, в формировании которой одновременно участвуют лептин и рецептор лептина [217, 236]. Результаты некоторых работ указывают на ассоциацию определенных полиморфных вариантов LEPR с высокими уровнями лептина, общего холестерина, ХС ЛПНП, триглицеридами, что согласуется с результатами проведенного анализа [172, 261]. Некоторые исследования показывают значимую связь полиморфного варианта 223Arg с гиперинсулинемией и инсулинорезистентностью [174].

Таблица 5.2 - Ассоциация изученных полиморфных локусов LEPR (Gln223Arg) с переменными метаболических нарушений у обследованных с вибрационной болезнью

Ген/ полиморфизм	Переменная	Модель	Генотипы	OR(95% CI), <i>p</i>	AIC
LEPR/ Gln223Arg	«Абдоминальное ожирение»	Сверх доминан ная	Gln/Gln- Arg/Arg	1,00	84,5
			Gln/Arg	3,00 (1,05-8,55), <i>p</i> =0,036	
	«Высокие уровни холестерина»	Лог- аддитив ная	---	2,78 (1,25-6,17), <i>p</i> =0,0074	89,0
	«Высокие уровни триглицеридов»	Лог- аддитив ная	---	4,30 (1,13-16,34) <i>p</i> =0,02	42,3
	«Высокие уровни ХС ЛПНП»	Доминан тная	Gln/Gln	1,00	83,0
			Gln/Arg- Arg/Arg	7,19 (1,49-34,62), <i>p</i> =0,0037	
	«Высокие уровни лептина»	Доминан тная	Gln/Gln	1,0	61,8
			Gln/Arg- Arg/Arg	4,44 (0,84-23,39) <i>p</i> =0,053	

Примечание:

AIC – значение информационного критерия Акаике.

Представляет интерес однонуклеотидная замена треонина на аланин в генетической последовательности, кодирующей белок-переносчик жирных кислот FABP2 (Ala54Thr, G163A, rs1799883). FABP – это важный протеин, связывающий

жирные кислоты (ЖК), которые из места синтеза в печени транспортируются по кровеносному руслу и окисляются в периферических тканях [197].

В проведенном исследовании частота встречаемости генотипа Thr/Thr составила 10-12% (Таблица 5.3), что сопоставимо с результатами исследования, выполненного другими авторами в европейской популяции г. Новосибирска [8].

Таблица 5.3 - Распределение частот генотипов полиморфизма Ala54Thr гена FABP2 в группах пациентов с вибрационной болезнью, % [ДИ], n=218

Ген/полиморфизм	Аллель, генотип	Группа ВБ (n=67)	Группа ВБ+МС (n=151)
FABP2/ Gln223Arg	Ala	69 [56,5-81,5]	64 [56,0-72,3]
	Thr	31 [18,5-43,5]	36 [27,7-44,3]
	Ala/Ala	48 [34,6-61,4]	40 [31,5-48,5]
	Ala/Thr	42 [28,7-55,3]	48 [38,4-55,6]
	Thr/Thr	10 [1,4-18,6]	12 [7,0-19,0]

Проведенный анализ (Таблица 5.4) показал статистически значимой генетической модели для переменной «Высокие уровни ХС ЛПНП» ( $p=0,0051$ ). Также в ходе исследования было отмечено, что обследованные с генотипом Thr/Thr характеризуются повышенным содержанием ХС (6,8 ммоль/л) и ХС ЛПНП (4,4 ммоль/л), что выше референса и статистически значимо отличалось от показателей лиц с генотипами Ala/Ala (ХС – 5,3 ммоль/л,  $p=0,01$ ; ХС ЛПНП - 2,9 ммоль/л,  $p=0,01$ ) и Ala/Thr (ХС – 5,1 ммоль/л,  $p=0,03$ ; ХС ЛПНП – 3,2 ммоль/л,  $p=0,04$ ). В то же время, не было установлено связи полиморфных вариантов гена FABP2 с другими показателями холестерина обмена и абдоминальным ожирением. Во всех случаях сохранялось равновесие по Харди-Вайнбергу.

Известно, что однонуклеотидная замена 54Thr ассоциируется с дислипидемией, которая, в свою очередь, способствует формированию метаболического синдрома и сердечно-сосудистых заболеваний [186]. Лица с гетерозиготным генотипом Ala/Thr чаще имеют высокое содержание

висцерального жира и, следовательно, большой объем талии, носители генотипа Thr/Thr характеризуются повышенным уровнем триглицеридов в крови [212]. Носители аллеля 54Thr обладают в 2 раза большим средством к длинноцепочечным ЖК, чем носители варианта 54Ala [246] В некоторых исследованиях была показана ассоциация генотипа с инсулинорезистентностью [6, 7].

Таблица 5.4 - Ассоциация генотипа полиморфизма Thr/Thr гена FABP2 (Ala54Thr) с высоким содержанием ХС ЛПНП у обследованных с вибрационной болезнью

Ген/ полиморфизм	Переменная	Модель	Генотипы	OR(95% CI), <i>p</i>	AIC
FABP2/ Ala54Thr	«Высокие уровни ХС ЛПНП»	Рецес сивная	Ala/Ala- Ala/Thr	1,00	84,7
			Thr/Thr	12,95 (1,46-115,20), <i>p</i> =0,0051	

Примечание:

AIC – значение информационного критерия Акаике.

Следующий полиморфизм Gly482Ser гена PPARGC1A (rs 8192678) [112] мы рассмотрели с точки зрения его ассоциации с абдоминальным ожирением. Известно, что кодируемый им белок PGC1A в большом количестве синтезируется в бурой жировой ткани, он играет важную роль в терморегуляции посредством стимуляции митохондрий, активируя окисление жирных кислот [195]. Для белой жировой ткани, составляющей основу висцерального жира, характерно низкое содержание PGC1A. Следовательно, окисление жирных кислот в белой жировой ткани снижено и из них синтезируются триглицериды, запасующиеся в большом количестве в жировых клетках, а при снижении экспрессии PGC1A образование триглицеридов происходит в еще большей степени [228]. Таким образом, изменение функции PGC1A, наблюдающееся, в том числе, у лиц с мутантным генотипом Gly482Ser, может приводить к увеличению объема жировой ткани и,



следовательно, к абдоминальному ожирению.

Результаты исследования частоты встречаемости генотипа в проведенном исследовании показали, что в группе пациентов с вибрационной болезнью и метаболическом синдромом генотип Gly/Ser встречался у 54,1% людей, что в 1,5 раза больше, чем его частота встречаемости в выборке сопоставимых по возрасту здоровых людей (36,7%) [135] и в 1,8 раза больше, чем в группе с ВБ без коморбидной патологии (Таблица 5.5).

Таблица 5.5 - Распределение частот генотипов полиморфизма Gly482Ser гена PPARGC1A в группах пациентов с вибрационной болезнью, % [ДИ], n=103

Ген/полиморфизм	Аллель, генотип	Группа ВБ (n=55)	Группа ВБ+МС (n=48)	p
PPARGC1A Gly482Ser	Gly	70,7 [58,67 – 82,73]	64,9 [51,40 – 78,40]	0,422
	Ser	29,3 [17,27 – 41,33]	35,1 [21,60 – 48,60]	
	Gly/Gly	56,1 [42,98 – 69,22]	37,8 [24,08 – 51,52]	0,112
	Gly/Ser	29,3 [17,27 – 41,33]	54,1 [40,00–68,20]	<b>0,025</b>
	Ser/Ser	14,6 [5,27 – 23,93]	8,1 [0,38 – 15,82]	0,337

Проведенный анализ отношения шансов установил ассоциацию гетерозиготного генотипа Gly/Ser и повышенного риска развития абдоминального ожирения у пациентов с ВБ, на что указывает OR=2,84, p=0,026 для сверхдоминантной модели (Таблица 5.6).

Таблица 5.6 - Ассоциация полиморфного локуса Gly482Ser гена PPARGC1A с абдоминальным ожирением у пациентов с вибрационной болезнью

Ген/ полиморфизм	Переменная	Модель	Генотип	OR (95% CI)	p	AIC
PPARGC1A Gly482Ser	«Абдоминальное ожирение»	Сверхдоминантная	Gly/Gly- Ser/Ser	1,00	0,026	106,9
			Gly/Ser	2,84 (1,12-7,23)		

Примечание: AIC – значение информационного критерия Акаике.

Очередной генетический полиморфизм – G894T (Glu298Asn, rs1799983) гена eNOS проявляет себя тем, что вызывает замену гуанина на тимин в нуклеотидной цепи, Glu на Asn в 298 позиции белка. Генотип Asn/Asn данного полиморфизма связан со снижением ферментативной активности эндотелиальной синтазы оксида азота (eNOS) и уменьшением продукции оксида азота [182].

В проведенном исследовании (Таблица 5.7) частота встречаемости редкого гомозиготного генотипа Asn298Asn у лиц с ВБ без коморбидной патологии принимала значение 34%, что больше, чем у здоровых мужчин 18-24 лет (6,3%) [49].

Был проведен анализ полиморфных вариантов гена eNOS с артериальной гипертензией и периферическим ангиодистоническим синдромом, а также с уровнями различных биомаркеров. Исследование показало отсутствие связи с установленным диагнозом артериальной гипертензии у лиц с неосложненной ВБ ( $p=0,11$ ), ассоциация с периферическим ангиодистоническим синдромом была близка к статистически значимой ( $p=0,059$ ). В настоящее время активно изучается взаимосвязь между вариантом полиморфизма eNOS и гипертензией, показано как наличие, так и отсутствие ее ассоциации с полиморфным вариантом 298Asn [201, 239, 251, 268]. Возможно, это связано с тем, что формирование АГ происходит в

результате действия большого количества факторов, в том числе генетических [105].

Таблица 5.7 - Распределение частот генотипов полиморфизма Glu298Asn гена eNOS в группах пациентов с вибрационной болезнью, % [ДИ], n=170

Ген/полиморфизм	Аллель, генотип	Группа ВБ (n=44)	Группа ВБ+МС (n=126)
eNOS/ Glu298Asn	Glu	53 [36,0-70,0]	52 [42,5-61,5]
	Asn	47 [30,0-64,0]	48 [38,5-57,5]
	Glu/Glu	27 [11,7-42,3]	26 [17,6-34,4]
	Glu/Asn	39 [22,4-55,6]	44 [34,6-53,4]
	Asn/Asn	34 [17,8-50,2]	29 [20,3-37,7]

Несмотря на то, что не было выявлено ассоциации полиморфных вариантов eNOS с АГ и периферическим ангиодистоническим синдромом, результаты проведенных исследований показали, что у лиц с генотипом Asn298Asn в 85,1% случаев относительное содержание аутоантител к нитридоксидазе было за пределами установленного референсного значения, в то время как у 87,5% обследованных с нормальным генотипом Glu298Glu уровни аутоантител находились в пределах нормы. Поскольку синтаза оксида азота участвует в регуляции тонуса сосудов, понижение уровня оксида азота, образующегося при действии этого фермента, по сравнению с референсом, может указывать на усиление вазоконстрикции и быть одной из причин развития дисфункции эндотелия [250]. Представляет интерес эксперимент на животных, проведенный Крайняк К., результаты которого свидетельствует, что у крыс, экспонированных вибрацией, увеличивается транскрипция гена эндотелиальной синтазы оксида азота, что указывает на эпигенетическое действие вибрации [248]. Установлено, что изменения в функционировании синтазы оксида азота и образовании оксида азота, наряду с сопровождающим эти процессы оксидативным стрессом, в последующем способствуют формированию ДЭ и сердечно-сосудистых

заболеваний.

Известно, что в регуляции уровня артериального давления и формирования ДЭ активно участвует ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС). Активность РААС в определенной степени предопределена генами-кандидатами: AGT (ангиотензиногена), ACE (ангиотензинпревращающего фермента), AGTR1 (рецептора 1 типа к ангиотензиногену II).

В литературе приведены данные, что 15-60% случаев АГ являются наследственными, однако, патогенетические механизмы этого остаются невыявленными. Ген ангиотензиногена, субстрата РААС, был одним из первых локусов, который исследователи ассоциировали с высоким кровяным давлением [235]. Ангиотензиноген - это сывороточный глобулин, образуемый клетками печени, из которого под действием ренина синтезируется ангиотензин I — предшественник ангиотензина II, обладающего мощным вазоконстрикторным действием. Сегодня известно более 15 полиморфных вариантов гена, большая часть которых приводит к аминокислотным заменам. Был проведен анализ связи генетических полиморфизмов Thr174Met (C521T, rs 4762) гена AGT и Met235Thr (T704C, rs 699) гена AGT с артериальной гипертензией, периферическим ангиодистоническим синдромом и концентрацией ангиотензина I в крови.

В группе с ВБ без коморбидной патологии генотип Met174Met встречался в 9% случаев, что в 4,5 раза больше, чем в группе молодых здоровых мужчин (2% случаев) [81]. (Таблица 5.8). Проведенное в исследовании изучение частот другого полиморфизма Met235Thr гена ANG показало, что генотип Thr235Thr встречался в 36% случаев в группе с ВБ и в 15% случаев в группе ВБ и МС, в то время как в исследовании Луцкого И.С. [81] данный генотип отмечался в 16% случаев.

Результаты проведенного исследования показали, что у лиц с ВБ, имеющих мутантный генотип Met174Met и гетерозиготный генотип Thr174Met, в 100% наблюдались высокие уровни ауто-антител к ANCA – компоненту сосудистого эндотелия, что может указывать на его роль в формировании эндотелиальной

дисфункции. В литературе приведены данные, что у носителей аллеля 174Met отмечается повышение уровней вазоконстрикторов ангиотензина II и эндотелина-1 и статистически значимое понижение вазодилататора оксида азота [81].

Таблица 5.8 - Распределение частот генотипов полиморфизмов Thr174Met и Met235Thr гена ANG в группах пациентов с вибрационной болезнью, % [ДИ], n=152

Ген/полиморфизм	Аллель, генотип	Группа ВБ (n=54)	Группа ВБ+МС (n=98)
ANG/ Thr174Met	Thr	81 [68,7-93,3]	81[72,2-89,8]
	Met	19 [6,7-31,3]	19 [10,2-27,8]
	Thr/Thr	71 [57,1-85,0]	69 [58,8-71,2]
	Thr/Met	20 [7,5-32,5]	24 [14,5-33,5]
	Met/Met	9 [0,0-18,4]	7 [0,0-13,1]
ANG/ Met235Thr	Met	43 [28,0-58,0]	60 [49,3-70,7]
	Thr	57 [41,3-72,6]	40 [29,3-50,7]
	Met/Met	17 [5,2-28,8]	34 [23,6-44,4]
	Met/Thr	47 [32,0-62,1]	52 [41,1-63,0]
	Thr/Thr	36 [21,4-50,6]	15 [6,9-23,1]

У обследованных, вне зависимости от наличия коморбидной патологии, отсутствовали статистически значимые связи генотипов с высокими уровнями ангиотензина I, с наличием артериальной гипертензии и периферического ангиодистонического синдрома. В то же время, в литературных источниках была описана ассоциация носительства мутантного аллеля 174Met с артериальной гипертензией в японской и адыгейской популяциях [105]. По литературным данным у гетерозигот и гомозигот по минорному аллелю 235Thr отмечалось генетически обусловленное повышение концентрации ангиотензиногена в плазме крови [194]. В большинстве случаев, эти представители имеют более высокие уровни продуктов ангиотензиногена – ангиотензина I и ангиотензина II [210].

Наше исследование не выявило ассоциации генотипов полиморфизма ANG Met235Thr с артериальной гипертензией и увеличенной концентрацией ангиотензина I в крови. Равновесие Хайди-Вайнберга сохранялось.

На следующем этапе мы попытались установить ассоциацию между производственными факторами и уровнем показателей липидного обмена в зависимости от генотипа (Таблица 5.9). Результаты корреляционного анализа показали статистически значимые взаимосвязи концентрации ХС ЛПНП с уровнями локальной и общей вибрации у лиц-носителей неблагоприятных аллелей, что можно объяснить эпигенетическим воздействием вибрации на гены-кандидаты нарушений липидного обмена и увеличением синтеза данного маркера.

Таблица 5.9. Результаты корреляционного анализа взаимосвязей между концентрацией ХС ЛПНП и производственными факторами

Показатели, ед. изм.	R Spearman (CI)
<b>Носители мутантного аллеля полиморфизма Gly482Ser гена PPARGC1A</b>	
Холестерин ЛПНП, ммоль/л & Уровни локальной вибрации, дБ	0,38 (0,17; 0,56)
<b>Носители мутантного аллеля полиморфизма Gln223Arg гена LEPR</b>	
Холестерин ЛПНП, ммоль/л & Уровни локальной вибрации, дБ	0,16 (0,01; 0,30)
Холестерин ЛПНП, ммоль/л & Уровни общей вибрации, дБ	0,17 (0,02; 0,31)
<b>Носители мутантного аллеля полиморфизма Ala54Thr гена FABP2</b>	
ХС ЛПНП, ммоль/л & Уровни локальной вибрации, дБ	0,21 (0,05; 0,36)

У лиц с гомозиготными основными генотипами вышеперечисленных полиморфизмов корреляционные связи такого типа выявлены не были. Следовательно, лица, подвергавшиеся воздействию локальной и комбинированной вибрации, при наличии одного или нескольких генотипов,

содержащих мутантный аллель, имеют более высокий риск развития повышения концентрации ХС ЛПНП.

Таким образом, результаты проведенных исследований в группе лиц с ВБ без коморбидной патологии показали, что относительное содержание маркеров эндотелиальной дисфункции – аутоантител к нитридоксидазе в 85% случаев было ниже референсного значения у пациентов с мутантным генотипом Asn/Asn генетического полиморфизма Glu298Asn гена eNOS. Высокие уровни аутоантител к ANCA были характерны для мутантного (Met/Met) и гетерозиготного генотипов (Thr/Met) полиморфизма Thr174Met гена ANG.

Установлено, что более высокие уровни показателей липидного обмена – ХС и ХС ЛПНП наблюдались у лиц с генотипом Arg/Arg полиморфизма Gln223Arg гена LEPR и генотипом Thr/Thr полиморфизма Ala54Thr гена FABP2, анализ также выявил статистически значимые ассоциации повышенных уровней ТГ и гормона жировой ткани лептина с полиморфными вариантами Gln223Arg LEPR. Была получена ассоциация абдоминального ожирения с генотипами Gln/Arg полиморфизма Gln223Arg гена LEPR и Gly/Ser полиморфизма Gly482Ser гена PPARGC1A.

Установлены ассоциации показателей вибрационного воздействия с ХС ЛПНП у лиц-носителей неблагоприятных генотипов, что указывает на эпигенетическое воздействие вибрации.

## **ГЛАВА 6. МАРКЕРЫ СОСУДИСТОГО ЭНДОТЕЛИЯ У ЛИЦ С ОТДЕЛЬНЫМИ КЛИНИЧЕСКИМИ ПРОЯВЛЕНИЯМИ ВИБРАЦИОННОЙ БОЛЕЗНИ**

Известно, что клиническая картина ВБ характеризуется наличием сосудистых и неврологических нарушений в сочетании с суставными и мышечно-дистрофическими изменениями. Учитывая, что вибрационная болезнь может проявляться совокупностью различных симптомокомплексов, а у части пациентов встречается сочетание двух и более клинических синдромов [70], на следующем этапе представляло интерес изучить зависимость изменения содержания маркеров эндотелиальной дисфункции от клинических проявлений ВБ.

### **6.1. Основные клинические синдромы вибрационной болезни, выявленные у обследованных**

В ходе исследования были проанализированы медицинские данные по историям болезни за период 2018-2023г. (на каждого пациента 1-2 экземпляра медицинской документации), в результате чего было установлено, что клиническая картина ВБ у обследованных характеризовалась нейрососудистыми расстройствами (полиневропатия, компрессионная невропатия, феномен Рейно), к которым присоединялась патология опорно-двигательного аппарата (ОДА) – скелетных мышц (миалгия, миофиброз), периартикулярных структур (плече-лопаточный периартроз) и суставов (остеоартроз). В связи с этим было проведено исследование частоты встречаемости основных синдромов вибрационной болезни в исследуемых группах.

На момент обследования умеренно выраженная полиневропатия верхних конечностей у пациентов с ВБ от воздействия локальной вибрации, в сочетании с МС, диагностировалась статистически значимо чаще (89%,  $p=0,0027$ ), чем у лиц без МС (64,9%, Таблица 6.1), а доля случаев нерезко выраженной полиневропатии



была меньше (11-35,1%,  $p=0,0027$ ). У преобладающего количества пациентов, подвергавшихся комбинированному воздействию локальной и общей вибрации, полиневропатия верхних и нижних конечностей имела умеренно выраженный характер (83,7% во II группе, 92,8% - в IV-й). ВБ в большинстве случаев (60,0-71%) сопровождалась развитием периферического ангиодистонического синдрома в виде вегетативно-сосудистых расстройств в дистальных отделах рук по типу однофазного феномена Рейно.

Таблица 6.1 – Распределение обследованных по основным клиническим синдромам вибрационной болезни на 100 обследованных % [ДИ]

Показатель	I группа ВБ лок (n=44)	III группа ВБ лок +МС (n=62)	p	II группа ВБ комб (n=33)	IV группа ВБ комб+МС (n=102)	p
<i>Синдромы ВБ:</i>						
Нерезко выраженная полиневропатия (верхних конечностей при воздействии локальной вибрации, верхних и нижних конечностей при комбинированной)	35,1 [18,8-51,4]	11,0 [1,6-20,4]	<b>0,003</b>	16,3 [0,7-31,8]	7,2 [1,2-13,2]	0,1
Умеренно выраженная полиневропатия (верхних конечностей при воздействии локальной вибрации, верхних и нижних при комбинированной вибрации)	64,9 [48,6-81,2]	89,0 [79,6-98,4]	<b>0,003</b>	83,7 [68,1-99,3]	92,8 [86,8-98,8]	0,1
Периферический ангиодистонический синдром верхних конечностей	60,5 [43,8-77,2]	60,0 [46,2-73,8]	0,9	71,0 [52,5-89,5]	62,0 [51,6-72,4]	0,3
Компрессионные туннельные невропатии	2,6 [0,0-9,5]	1,8 [0,0-6,7]	0,8	0,0 [0,0-0,0]	4,1 [0,0-8,9]	0,2

## Продолжение таблицы 6.1

Показатель	I группа ВБ лок (n=44)	III группа ВБ лок +МС (n=62)	p	II группа ВБ комб (n=33)	IV группа ВБ комб+МС (n=102)	p
<i>Синдромы ВБ:</i>						
Деформирующий остеоартроз локтевых суставов	10,5 [0,0-21,8]	9,9 [1,1-18,9]	0,9	22,6 [5,4-40,0]	15,5 [7,5-23,5]	0,3
Плече-лопаточный периартроз	5,2 [0,0-14,0]	9,1 [0,4-17,8]	0,5	13,0 [0,0-27,4]	9,3 [2,7-15,9]	0,5
Миодистрофические нарушения	2,6 [0,0-9,5]	1,8 [0,0-6,7]	0,8	9,7 [0,0-22,8]	1,03 [0,0-4,0]	<b>0,01</b>

Примечание: p-уровень значимости, значения статистически значимы при  $p < 0,0125$ .

Признаки компрессионной ишемии локтевого нерва у всех, вошедших в исследование, наблюдались редко (в I группе – 2,6%, во II группе – 0%, в III группе – 1,8%, IV группе – 4,1%). Это объясняется тем, что компрессия нерва часто маскируется симптомами полиневропатии и установить ее можно только при проведении стимуляционной электронейромиографии [28].

Исследование суставной патологии, характерной для ВБ, показало, что деформирующий остеоартроз локтевых суставов среди всех обследованных лиц выявлялся в 9,9-22,6% случаев [150]. Известно, что особенностью деформирующего остеоартроза является избирательное поражение локтевых суставов [28], наблюдаемое у обследованных, что, может быть обусловлено значительной их нагрузкой при работе с виброинструментом. При плече-лопаточном периартрозе, характерном для ВБ, у пациентов наблюдается дегенеративно-дистрофическое поражение суставной капсулы, связок и сухожилий, что клинически проявляется ограничением объема активных и пассивных движений в плече и болезненностью периартикулярных тканей при пальпации. Данная патология диагностировалась у 5,2-13,0% лиц с ВБ от воздействия локальной вибрации и 9,1-9,3% пациентов с ВБ от воздействия комбинированной вибрации. У больных ВБ это заболевание характеризуется хроническим течением и склонностью к рецидивам [40], является обусловленным

физической нагрузкой.

У небольшого числа пациентов с ВБ (2,6% и 1,8%, в I и III группах –  $p=0,8$ , 9,7 и 1,03%, во II и IV группах –  $p=0,01$ ) имелась клинически выраженная миопатология, на которую указывали болевые ощущения в мышцах во время работы и при проведении пальпации, повышенная напряженность мышц. Нарушения были представлены миалгией (начальные изменения) и миофиброзом (умеренно выраженные изменения). В основном, для обследованных лиц с ВБ было характерно поражение мышц рук, что может быть обусловлено их функциональным перенапряжением при выполняемой работе [28].

Таким образом, у лиц с ВБ от воздействия локальной вибрации и МС умеренно выраженная полиневропатия верхних конечностей встречалась чаще, чем в отсутствие коморбидной патологии. Пациенты с ВБ от комбинированного воздействия локальной и общей вибрации характеризовались наличием умеренно выраженной полиневропатии верхних и нижних конечностей в 83,7-92,8% случаев. У 60-71% обследованных регистрировались клинические проявления сосудистых нарушений по типу синдрома Рейно. Для небольшого числа пациентов с ВБ было характерно наличие компрессионных туннельных невропатий и патологии опорно-двигательного аппарата.

## **6.2. Результаты исследования маркеров эндотелиальной дисфункции у лиц с различными клиническими проявлениями вибрационной болезни**

Известно, что в патогенезе таких клинических форм ВБ, как нерезко и умеренно выраженная полиневропатия, а также синдрома Рейно, лежит сложный комплекс периферических сосудистых расстройств, нейрорефлекторных и нейрогуморальных реакций, нарушений вегетативных функций, что может проявляться изменением содержания ряда биомаркеров. Проведенное исследование выявило маркеры ДЭ, уровни которых в группах с различными клиническими проявлениями статистически значимо различались, полученные

результаты могут иметь значение в профилактике и диагностике ранних проявлений и изучении особенностей протекания ВБ, в том числе при воздействии различных видов вибрации.

Одной из исследованных клинических форм ВБ была вегетативно-сенсорная полиневропатия верхних и нижних конечностей. Согласно результатам дискриминантного анализа, у лиц с умеренно выраженной полиневропатией отмечались более высокие уровни холестерина ( $F=5,36$ ,  $p=0,025$ ), холестерина ЛПНП ( $F=7,72$ ,  $p=0,008$ ), триглицеридов ( $F=5,0$ ,  $p=0,031$ ) и ИА ( $F=5,6$ ,  $p=0,02$ ), что свидетельствует о формировании у них проатерогенных нарушений. Для нерезко выраженной полиневропатии характерно повышение относительного содержания бета2-гликопротеина-1 ( $F=3,3$ ,  $p=0,046$ ), что может свидетельствовать о повреждении клеточных мембран на ранних стадиях патогенеза ВБ.

Ангиоспастические нарушения по типу синдрома Рейно выявлялись у 60-71% обследованных. У лиц, имевших ангиодистонический синдром, отмечались более низкие уровни вазоактивных маркеров – метаболитов оксида азота ( $F=7,7$ ,  $p=0,006$ ), чем в его отсутствие, при этом их наименьшая среднегрупповая концентрация наблюдалась у обследованных с ВБ, обусловленной воздействием локальной вибрации ( $p=0,004$ ). Для пациентов с МС, экспонированных тем же видом вибрации, были характерны более высокие среднегрупповые показатели ИАТ тромбоцитов при применении индуктора АДФ с концентрацией 2,5 мкМ/л ( $p=0,0041$ ) и более объемные агрегаты тромбоцитов, образующиеся при использовании индуктора с концентрацией 5,0 мкМ/л ( $p=0,04$ ), что указывает на изменения гемостаза при ангиодистоническом синдроме.

Пациенты, имевшие ВБ от комбинированного воздействия локальной и общей вибрации, МС и установленный ангиодистонический синдром, характеризовались более высоким относительным содержанием иммунохимического маркера – ауто-АТ к eNOS ( $F=5,6$ ,  $p=0,023$ ), в отсутствие МС – повышенными среднегрупповыми уровнями ауто-АТ к PAPP-A ( $p=0,0184$ ).

Проведенный дискриминантный анализ показал, что определение уровней

триглицеридов у лиц без ангиодистонического синдрома ( $F=3,6$ ,  $p=0,06$ ) является диагностическим критерием, в сравнении с пациентами, имеющими ангиодистонический синдром. Также у пациентов без ангиодистонического синдрома была зарегистрирована более высокая среднегрупповая концентрация ангиотензина-I ( $p=0,038$ ), что может являться компенсаторной реакцией, проявляющейся до формирования клинических проявлений сосудистых нарушений.

На следующем этапе было проведено сопоставление показателей ДЭ в зависимости от наличия/отсутствия мутантного аллеля в когортах лиц с различными клиническими проявлениями ВБ. В группе лиц-носителей нормального аллеля 298Glu гена eNOS, имеющих ангиодистонический синдром, были зарегистрированы большие по размеру агрегаты тромбоцитов при применении индуктора АДФ с концентрацией 5,0 мкМ/л ( $p=0,0014$ ), в отличие от носителей мутантного полиморфного варианта, у которых они были меньше. При этом лица-носители минорных аллелей генов eNOS (Glu298Asn) и AGT (Met235Thr) с ангиодистоническим синдромом характеризовались большей ИАТ при использовании индуктора АДФ с концентрацией 0,1 мкМ/л ( $p=0,028$ ,  $p=0,035$ , соответственно). Установленные ассоциации свидетельствуют о вкладе генетического фактора в формирование нарушений гемостаза у лиц с периферическими ангиоспастическими нарушениями.

Таким образом, были установлены биомаркеры, уровень которых изменяется при проявлениях умеренно выраженной полиневропатии (показатели проатерогенных нарушений – холестерин, ХС ЛПНП, ТГ и ИА), нерезко выраженной полиневропатии (бета2-гликопротеин-1), периферическом ангиодистоническом синдроме (при воздействии локальной вибрации – ИАТ, размер агрегатов тромбоцитов, метаболиты NO, комбинированной вибрации - ауто-АТ к eNOS и PAPP-A). Обнаружены ассоциации маркеров гемостаза у лиц-носителей неблагоприятных генотипов полиморфизмов генов eNOS и AGT с нарушениями гемостаза при периферическом ангиодистоническом синдроме.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ВБ занимает второе место среди профессиональных заболеваний, вызванных воздействием физических факторов [37]. Влияние локальной вибрации и комбинированное воздействие локальной и общей вибрации на организм работающих приводит к формированию профессионального заболевания ВБ. Экспозиция вибрацией негативно влияет на функциональное состояние эндотелия, что может служить причиной сосудистых нарушений при ВБ [101, 133]. Наличие МС также предрасполагает к развитию сосудистых расстройств, что усугубляет их проявление у лиц с ВБ [69]. В то же время, биохимические и молекулярно-генетические маркеры, отражающие состояние сосудистой стенки и наличие метаболических нарушений при ВБ, осложненной МС, остаются мало исследованными, что обуславливает необходимость их изучения. Определение маркеров, уровень которых изменяется уже на начальных стадиях заболевания, позволяет своевременно проводить профилактические мероприятия, диагностировать и лечить профессиональные и производственно-обусловленные заболевания.

При анализе клинической симптоматики, характерной для ВБ, в группах обследованных, было установлено, что среди пациентов с ВБ, обусловленной воздействием локальной вибрации, в сочетании с МС, более часто встречалась умеренно выраженная полиневропатия, в то время как в отсутствие коморбидной патологии чаще диагностировалась нерезко выраженная полиневропатия. Во всех группах, больше, чем в половине случаев, регистрировался периферический ангиодистонический синдром (60,0-71%). Компрессионная ишемия локтевого нерва у всех обследованных отмечалась редко (1,8-4,1%). Суставная патология и миодистрофические нарушения наблюдались у небольшого числа лиц.

С помощью дискриминантного анализа было установлено, что при проявлениях умеренно выраженной полиневропатии отмечалось превышение маркеров проатерогенных нарушений – холестерина, ХС ЛПНП, ТГ и ИА, при

нерезко выраженной полиневропатии – увеличение содержания бета2-гликопротеина. Периферический ангиодистонический синдром при воздействии локальной вибрации характеризовался наиболее низкими среднегрупповыми уровнями метаболитов NO, изменением среднегрупповых показателей ИАТ и размера агрегатов тромбоцитов. Лица с ВБ от комбинированного воздействия локальной и общей вибрации и МС согласно дискриминантного анализа имели более высокое содержание ауто-АТ к eNOS, в отсутствие МС – повышенные среднегрупповые уровни к PAPP-A. Кроме того у лиц с вибрационной болезнью обнаружены ассоциации неблагоприятных генотипов полиморфизмов генов eNOS и AGT с маркерами гемостаза при периферическом ангиодистоническом синдроме.

По данным литературы, для лиц с ВБ характерны клинические проявления инсулинорезистентности [31] однако, концентрация глюкозы натощак у большинства обследованных находилась в пределах нормы, в связи с чем в проведенном исследовании изучалось содержание ауто-АТ к инсулину и его рецептору. Увеличение титра ауто-АТ к инсулину было наиболее выраженным у пациентов с ВБ, обусловленной комбинированным воздействием локальной и общей вибрации, в сочетании с МС, при этом, у лиц с ВБ и МС, независимо от вида воздействующей вибрации, отмечались признаки формирующейся инсулинорезистентности в виде повышения относительного содержания ауто-АТ к рецептору инсулина, подтвержденные результатами дискриминантного анализа. К одному из проявлений инсулинорезистентности относится повышение IGFBP, свойством которого является ингибирование синтеза плазмينا [185] что может объяснять снижение содержания ауто-АТ к плазмину у лиц с ВБ.

На следующем этапе исследования маркеров метаболических нарушений была проведена оценка содержания гормонов жировой ткани в крови у пациентов с ВБ. Лица с ВБ от воздействия локальной вибрации, независимо от наличия МС, характеризовались гиперлептинемией, пациенты с ВБ, экспонированные комбинированной вибрацией, в сочетании с МС – гиперадипонектинемией, кроме

того, во всех обследуемых группах отмечались высокие средние уровни резистина (Рисунок 7.1). Известно, что лептин и резистин являются маркерами, уровень которых повышается за счет образования гипертрофированными адипоцитами жировой ткани при ожирении [222]. Полученные результаты показали увеличение уровней гормонов жировой ткани у лиц с ВБ до формирования клинической картины метаболического синдрома. Высокое содержание адипонектина у лиц с ВБ, обусловленной комбинированным воздействием локальной и общей вибрации, по сравнению с пациентами с ВБ, обусловленной воздействием локальной вибрации, является информативным критерием, подтвержденным результатами дискриминантного анализа. Этот адипокин секретируется в условиях энергетического баланса нормально функционирующими клетками жировой ткани и обладает сильным антиатерогенным эффектом [221]. Протективные свойства адипонектина направлены на эндотелий за счет стимулирующего действия в отношении продукции оксида азота [222].

ВБ лок	• ↑ концентрации лептина
ВБ комб	• ↑ концентрации адипонектина
ВБ лок, ВБ комб	• ↑ концентрации резистина

Рисунок 7.1. Схема взаимосвязи содержания гормонов жировой ткани с проявлениями ВБ от воздействия локальной и комбинированной вибрации

Для оценки функционального состояния эндотелия было проведено определение содержания в крови обследованных таких вазоактивных маркеров как метаболиты оксида азота и ангиотензин I. В работе во всех группах обследованных определялись пониженные среднегрупповые уровни метаболитов оксида азота. Доля лиц с пониженной концентрацией данного анализита в группе ВБ от комбинированного воздействия локальной и общей вибрации и МС была наибольшей – 95,1% случаев, что статистически значимо отличалось от значений



в группе ВБ от комбинированного воздействия вибрации без МС и в группе ВБ от локального воздействия с МС. Согласно результатам дискриминантного анализа снижение содержания оксида азота при ВБ, обусловленной комбинированным воздействием локальной и общей вибрации, по сравнению с пациентами с ВБ, связанной с воздействием локальной вибрации, является информативным диагностическим критерием. Необходимо отметить, что эффект оксида азота противоположен действию вазоконстрикторов – ангиотензина I и эндотелина-1 [65]. Оценка содержания ангиотензина I, который является вазоконстриктором и одним из компонентов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, показала, что у лиц с ВБ его уровни превышали референсные значения в 100% случаев и не зависели от наличия МС и вида вибрации.

Пациенты с ВБ характеризовались отклонениями относительного содержания ряда кардиоспецифических ауто-АТ от референсных значений, что свидетельствовало об изменении содержания эндогенных антигенов и может быть обусловлено их повышенным образованием, нарушением клиренса, либо развитием различных патологических состояний. Так, в группах лиц с ВБ, обусловленной комбинированным воздействием локальной и общей вибрации, отмечалось более частое превышение референсного уровня ауто-АТ к тромбоцитам, независимо от наличия коморбидной патологии, что свидетельствовало об усилении аутоантигенных свойств тромбоцитов при воздействии данного типа вибрации. У лиц с ВБ, обусловленной воздействием локальной вибрации, в отсутствие коморбидной патологии статистически значимо чаще выявлялись Ауто-АТ к коллагену, структурному компоненту сосудистой стенки, при наличии МС – была зарегистрирована наибольшая частота отклонений ауто-АТ от верхнего референсного значения к маркеру ДЭ РАРР-А и эндотелиальной синтазе оксида азота, ферменту, катализирующему образование вазодилататора – оксида азота. В 9,5-22,2% случаев у пациентов с ВБ наблюдались сниженные показатели ауто-АТ к плазмину, фактору фибринолиза, в 50-100% случаев – повышенное относительное содержание ауто-АТ к бета2-

гликопротеину-1, компоненту антифосфолипидного синдрома. Отклонения от референсных значений ауто-АТ к ANCA, маркеру васкулитов, наблюдались у 6,6-33,2% пациентов. Между вышеуказанными иммунохимическими показателями были зарегистрированы многочисленные корреляционные связи. Некоторые связи показали, что у пациентов с ВБ, обусловленной воздействием локальной вибрации, без МС, мог быть в полной мере сохранен механизм профилактики протромбогенных изменений в микрососудистом русле путем фибринолиза [198] (Рисунок 7.2). При присоединении коморбидной патологии первостепенное значение принимала регуляция тромбоцитарной функции эндотелием, сопровождаемая выработкой ауто-АТ к eNOS и метаболитов NO [243] (Рисунок 7.3).

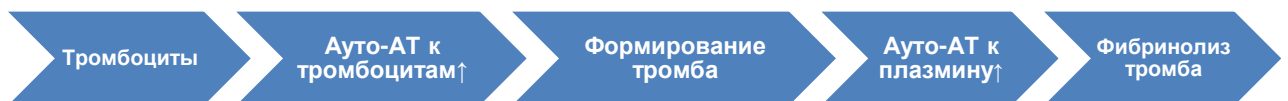


Рисунок 7.2. Механизм предотвращения протромбогенных изменений в сосудах у лиц с вибрационной болезнью, обусловленной воздействием локальной вибрации, в отсутствие коморбидной патологии



Рисунок 7.3 Механизм предотвращения протромбогенных изменений в сосудах у пациентов с вибрационной болезнью, вызванной воздействием локальной вибрации, при метаболическом синдроме

Известно, что гемостазиологические расстройства играют важную роль в патогенезе сосудистых нарушений и ДЭ при ВБ [159]. Тем не менее, проблема

изменения агрегационной функции тромбоцитов при ВБ от воздействия локальной вибрации и комбинированного воздействия локальной и общей вибрации, в комбинации с МС, остается неосвещенной. Проведенное исследование показало, что показатели количества тромбоцитов и тромбокрит у лиц с вибрационной болезнью во всех группах находились в пределах нормы. Исследование агрегационной функции тромбоцитов с помощью корреляционного анализа выявило параллельное снижение ИАТ на стадиях начальной (АДФ 0,1 мкМ/л), обратимой (АДФ 2,5 мкМ/л) и необратимой агрегации (АДФ 5,0 мкМ/л) у всех обследованных с ВБ, что указывало на «истощение функции тромбоцитов». Анализ агрегационной активности тромбоцитов в ответ на введение индуктора АДФ 5,0 мкМ/л (референс ИАТ 38,5-45,0%) показал большую долю лиц с ВБ, обусловленной воздействием локальной вибрации, в сочетании с МС, с результатами ниже референса в сравнении с долей пациентов с ВБ, вызванной воздействием локальной вибрации без МС ( $p=0,008$ ). Лица с ВБ, обусловленной воздействием локальной вибрации и МС, характеризовались статистически значимо более низкими показателями ИАТ на необратимой и обратимой стадиях агрегации в сравнении с пациентами с ВБ от воздействия локальной вибрации без МС, и статистически значимо более низкими показателями ИАТ на необратимой стадии агрегации в сравнении с пациентами с ВБ, обусловленной комбинированным воздействием локальной и общей вибрации в сочетании с МС. Дискриминантный анализ показал определение ИАТ при использовании индуктора АДФ 2,5 мкМ/л у лиц с ВБ и МС важным информативным признаком, по сравнению с пациентами без МС. Вышеперечисленные факты указывают на изменение функции тромбоцитов в ответ на воздействие вибрации, что может использоваться для обоснования применения метода оптической агрегатометрии для диагностики нарушений гемостаза у лиц с ВБ.

Одним из факторов, сопутствующих формированию дисфункции эндотелия, являются проатерогенные нарушения, которые проявляются дислипидемией; следовательно, показатели липидного обмена могут служить маркерами риска

развития сердечно-сосудистых заболеваний [224]. В группах пациентов с ВБ, в отсутствие метаболического синдрома, были выявлены проявления дислипидемии – высокие уровни ХС, ТГ, ХС ЛПНП и ИА, пониженные концентрации ХС ЛПВП. Выявленные отрицательные корреляционные связи между уровнем ТГ и концентрацией адипонектина могут быть обусловлены ингибированием гормоном жировой ткани ацетил-КоА карбоксилазы-1, фермента, регулирующего синтез жирных кислот и ТГ [145]. Активация адипонектином пути АТФ-связывающего кассетного транспортера (ABCA1), обеспечивающего синтез аполипопротеина А, компонента ЛПВП [167], направлена на сохранение оптимального соотношения про- и антиатерогенных фракций холестерина, о чем свидетельствуют полученные корреляционные связи между адипонектином, ХС ЛПВП и ИА.

В группах без МС были установлены разнонаправленные корреляционные связи содержания лептина с концентрацией холестерина, что, вероятно, связано с процессом обратного транспорта ХС ЛПВП в печень. Можно предположить, что активация вышеуказанного процесса проявлялась у лиц с ВБ, обусловленной комбинированным воздействием локальной и общей вибрации, снижением ХС, при ВБ же вызванной воздействием локальной вибрации, этот механизм, вероятно, не выполнял свою функцию в достаточной мере, и уровни холестерина и лептина взаимно возрастали .

Анализ выявил статистически значимые различия относительно доли результатов, превышающих критериальные значения МС для ТГ, у лиц с ВБ, обусловленной воздействием локальной вибрации, и МС, по сравнению с пациентами с ВБ, вызванной комбинированным воздействием локальной и общей вибрации и МС (69,1% в III группе и 50,0% - в IV-й,  $p=0,016$ ). Кроме того, у обследованных с ВБ и МС, независимо от вида воздействующей вибрации, было выявлено повышенное содержание ХС ЛПНП (67,8% в III группе, в 76,4% – в IV-й) и низкое – ХС ЛПВП (в 32,3-35,3% случаев). Во всех группах, вне зависимости от наличия МС и вида вибрации, отмечались превышающие референс средние уровни окЛПНП, что свидетельствует об усилении окислительных процессов, в

которых участвуют липиды, у лиц с ВБ. Доля лиц с ВБ без МС, независимо от вида вибрации, у которых титр антител к окЛПНП был выше референса, принимала значения 25-27%. В то же время, среди пациентов с ВБ, вызванной комбинированным воздействием локальной и общей вибрации, в комбинации с МС, он составлял 50%, а в группе с ВБ, обусловленной воздействием локальной вибрации, и МС, аналогичное количество антител приближалось к 100% (98%), что указывает на увеличение выработки антител к окЛПНП при сформированном метаболическом синдроме.

Выявленные корреляционные связи сильной и средней силы между уровнем окисленных липопротеинов и ХС ЛПНП во II-й ( $R=0,8$ ,  $p<0,05$ ) и III-й ( $R=0,59$ ,  $p<0,05$ ) группах, между уровнем окисленных липопротеинов, ХС ( $R=0,51$ ) и ХС ЛПНП ( $R=0,38$ ) в IV группе, указывают на пропорциональное увеличение этих показателей у пациентов с ВБ за счет активации окислительного метаболизма липопротеинов, что может являться одной из причин ЭД [247].

Проведенный корреляционный анализ выявил множество взаимосвязей между маркерами метаболических нарушений и показателями, отражающими состояние эндотелия. Так, концентрация лептина коррелировала с уровнями холестерина ( $R=0,47$ ), окисленных ЛПНП ( $R=0,74$ ), относительным содержанием ауто-АТ к ANCA ( $R=-0,75$ ) и eNOS ( $R=-0,78$ ). Имелись корреляции между уровнем адипонектина и содержанием триглицеридов ( $R=-0,55$ ), ИА ( $R=-0,34$ ), ХС ЛПВП ( $R=0,34$ ), метаболитов NO ( $R=-0,76$ ), ангиотензина-I ( $R=0,49$ ), ауто-АТ к ANCA ( $R=0,49$ ). Отмечена обратная взаимосвязь между концентрацией резистина и метаболитов NO ( $R=-0,56$ ). Содержание ауто-АТ к инсулину коррелировало с ИАТ при использовании АДФ 5,0 мкМ/л ( $R=-0,9$ ), уровень ауто-АТ к рецептору инсулина – с содержанием ауто-АТ к плазмину ( $R=-0,30$ ) и PAPP-A ( $R=-0,68$ ).

Кроме того, были установлены корреляционные взаимосвязи биомаркеров метаболических нарушений и ДЭ с вибрационным фактором и стажем, а именно: уровней вибрации с иммунобиохимическими маркерами ДЭ – повышением титра

ауто-АТ к бета2-гликопротеину-1 ( $R=0,57$ ), коллагену ( $R=0,52$ ), снижением уровня ауто-АТ к плазмину ( $R=-0,69$ ), увеличением концентраций вазоконстриктора – ангиотензина-I ( $R=0,37$ ) и содержания общего ХС ( $R=0,39$ ), снижением содержания гормона жировой ткани – адипонектина ( $R=-0,30$ ).

Оценка производственной обусловленности в соответствии с Руководством по оценке профессионального риска Р.2.2.1766-03 установила, что метаболический синдром у лиц с ВБ в высокой степени обусловлен условиями труда ( $RR=2,1$ ,  $EF=52,4\%$ ). Также в этом отношении были исследованы отдельные компоненты МС, маркеры проатерогенных нарушений, что показало высокую производственную обусловленность уровней ХС ЛПВП ( $RR=3,1$ ,  $EF=67\%$ ), близкую к средней – ХС ЛПНП ( $RR=1,4$ ,  $EF=29\%$ ), малую – ХС ( $RR=1,16$ ,  $EF=14\%$ ) и ТГ ( $RR=1,2$ ,  $EF=17\%$ ).

Анализ результатов проведенных молекулярно-генетических исследований позволил выявить гены-кандидаты, задействованные в формировании метаболических нарушений и ЭД у лиц с ВБ (Рисунки 7.4, 7.5). Исследование показателей липидного обмена в зависимости от генотипов установило более высокие уровни ХС и ХС ЛПНП для носителей генотипа Arg/Arg полиморфизма Gln223Arg гена LEPR и генотипа Thr/Thr полиморфизма Ala54Thr гена FABP2, повышенное содержание ТГ и лептина было ассоциировано с полиморфными вариантами Gln223Arg гена LEPR. Логистическая регрессия позволила установить статистически значимые ассоциации абдоминального ожирения с генотипом Arg/Arg полиморфизма Gln223Arg гена LEPR и генотипом Gly/Ser полиморфизма Gly482Ser гена PPRGC1A.



Рисунок 7.4. Роль некоторых полиморфных вариантов генов в развитии метаболических нарушений и эндотелиальной дисфункции при воздействии вибрации

Результаты проведенных исследований показали пониженное относительное содержание ауто-АТ к нитридоксидазе у пациентов с мутантным генотипом Asn/Asn полиморфизма Glu298Asn гена eNOS, в то время, как у 87,5% лиц с генотипом Glu298Glu содержание ауто-АТ находилось в пределах нормы. Также проведенный анализ установил, что превышение референсного значения для ауто-АТ к маркеру сосудистой патологии ANCA было зарегистрировано у пациентов, имевших мутантный генотип Met/Met и гетерозиготный генотип Thr/Met полиморфизма Thr174Met гена ANG, в 100% случаев.



Рисунок 7.5. Роль некоторых полиморфных вариантов генов в развитии эндотелиальной дисфункции при воздействии вибрации

Корреляционный анализ содержания ХС ЛПНП с уровнями локальной и общей вибрации у лиц-носителей неблагоприятных аллелей выявил положительные статистически значимые взаимосвязи, что можно объяснить эпигенетическими изменениями в экспрессии генов-кандидатов, задействованных в патогенезе проатерогенных нарушений, у пациентов с нормальным генотипом корреляций такого типа не было выявлено.

Таким образом, в соответствии с целью настоящей работы, в исследовании были проанализированы клинические проявления вибрационной болезни, установлена связь клинических проявлений вибрационной болезни с показателями, отражающими состояние эндотелия. Выявлены различия в содержании иммунологических маркеров ДЭ и метаболических нарушений, вазоактивных соединений, показателей проатерогенных нарушений и тромбоцитарной функции, определены молекулярно-генетические маркеры



метаболических и сосудистых нарушений как в зависимости от наличия МС, так и от вида воздействующей вибрации. Показана производственная обусловленность метаболического синдрома и предикторов проатерогенных изменений, получены корреляции показателей стажа и уровней вибрации с исследованными маркерами. Полученные результаты определяют актуальность исследования маркеров ДЭ и метаболических нарушений среди лиц с ВБ с начальными клинических признаками профессионального заболевания и сердечно-сосудистой патологии, указывают на необходимость их определения при проведении предварительных и периодических медицинских осмотров, а также могут применяться в работе врачей-профпатологов, эндокринологов, терапевтов и гигиенистов.

### **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. Рекомендуется расширить программу предварительных и периодических медицинских осмотров лиц, подвергающихся воздействию локальной вибрации и комбинированному воздействию локальной и общей вибрации, с включением исследования показателей липидограммы с целью выявления метаболических нарушений и их профилактики.
2. Предлагается включить в план обследования пациентов с вибрационной болезнью, осложненной метаболическим синдромом, определение маркеров повреждения сосудистой стенки (бета2-гликопротеин-1, плазмин) и агрегации тромбоцитов с целью проведения корректирующей терапии.
3. Выявленный комплекс молекулярно-генетических маркеров регуляции сосудистого тонуса (Glu298Asn гена eNOS (rs 1799983), Thr174Met гена ANG (rs 4762)), адипокинов и их рецепторов (Gln223Arg гена LEPR (rs 1137101), Gly482Ser гена PPARGC1A (rs 8192678), Ala54Thr гена FABP2 (rs 1799883)) может использоваться для дополнительной оценки индивидуального риска развития сосудистых и метаболических нарушений среди лиц, подвергающихся воздействию вибрации.

4. Патогенетические особенности метаболизма липидов для лиц-носителей неблагоприятного генотипа Gly482Ser гена PPARGC1A (rs 8192678) позволяют врачу-профпатологу выявить группы риска формирования метаболических нарушений, а врачу-диетологу дать персонализированные рекомендации по питанию, что отражено в разработанном и защищенном патентом способе оценки риска развития абдоминального ожирения у лиц с вибрационной болезнью.

## ВЫВОДЫ

1. Одним из общих проявлений метаболических нарушений при вибрационной болезни, вне зависимости от вида воздействующей вибрации, является повышение содержания окисленных ЛПНП и резистина; при воздействии локальной вибрации – высокие уровни лептина и титра аутоантител к окисленным липопротеинам и рецептору инсулина, при комбинированном воздействии локальной и общей вибрации и метаболическом синдроме – адипонектина и аутоантител к инсулину.
2. Общей закономерностью проявлений эндотелиальной дисфункции для лиц с вибрационной болезнью, обусловленной воздействием как локальной вибрации, так и комбинированном воздействии локальной и общей вибрации, вне зависимости от наличия метаболического синдрома, является дисбаланс вазоактивных веществ: активация вазоконстрикции (повышение содержания ангиотензина I) и ослабление вазодилатации (снижение концентрации метаболитов оксида азота), повышение титра аутоантител к фосфолипидам мембран (аутоантител к бета2-гликопротеину-1), снижение выработки аутоантител к плазмину и нарушение агрегационной способности тромбоцитов.
3. Для пациентов с вибрационной болезнью, обусловленной комбинированным воздействием локальной и общей вибрации,

диагностическими критериями являются высокие уровни адипонектина ( $F=4,5$ ,  $p=0,045$ ) и аутоантител к тромбоцитам ( $F=3,9$ ,  $p=0,049$ ); при присоединении коморбидной патологии – снижение концентрации метаболитов оксида азота ( $F=6,3$ ,  $p=0,015$ ), для воздействия локальной вибрации характерно повышение содержания аутоантител к коллагену ( $F=9,7$ ,  $p=0,003$ ). У лиц с вибрационной болезнью, обусловленной воздействием локальной вибрации, нарушение тромбоцитарной функции в отсутствие коморбидной патологии сопровождается наработкой аутоантител к плазмину ( $R=0,58$ ), при наличии метаболического синдрома – повышением титра аутоантител к eNOS ( $R=0,45$ ).

4. Для лиц с вибрационной болезнью характерны: высокая степень производственной обусловленности метаболического синдрома ( $EF=52,4\%$ ) и сниженного уровня ХС ЛПВП ( $EF=67\%$ ), средняя – для высокой концентрации ХС ЛПНП ( $EF=29\%$ ), малая – для холестерина ( $EF=14\%$ ) и триглицеридов ( $EF=17\%$ ). Отмечена связь высоких уровней вибрации и продолжительности стажа с концентрациями некоторых маркеров эндотелиальной дисфункции (ангиотензин-I ( $R=0,37$ ), аутоантитела к бета2-гликопротеину-1 ( $R=0,57$ ), коллагену ( $R=0,52$ ), плазмину ( $R=-0,69$ )) и метаболических нарушений (адипонектин ( $R=-0,30$ )).
5. Метаболический синдром не приводит к увеличению частоты встречаемости периферического ангиодистонического синдрома (60-62%) и нарушений опорно-двигательного аппарата (9,1-15,5%) у лиц с вибрационной болезнью, вне зависимости от вида воздействующей вибрации, но ассоциирован со степенью выраженности полиневропатии (89-93%).
6. У пациентов с вибрационной болезнью лица-носители неблагоприятных генотипов полиморфизма Glu223Arg гена LEPR и Ala54Thr гена FABP2 характеризуются повышенными уровнями общего холестерина ( $p=0,007$ ,  $p=0,01$ ) и ХС ЛПНП ( $p=0,004$ ,  $p=0,005$ ). Для носителей патологических

полиморфных вариантов Glu223Arg гена LEPR характерны повышенные уровни триглицеридов ( $p=0,02$ ) и гормона жировой ткани лептина ( $p=0,05$ ). Абдоминальное ожирение у пациентов с вибрационной болезнью ассоциировано с генотипами Gln/Arg полиморфизма Glu223Arg гена LEPR и Gly/Ser полиморфизма Gly482Ser гена PPARGC1A. Уровни локальной и общей вибрации у лиц-носителей неблагоприятных генотипов (Gly482Ser гена PPARGC1A, Glu223Arg гена LEPR, Ala54Thr гена FABP2) ассоциированы с ХС ЛПНП ( $R=0,38$ ,  $R=0,17$ ,  $R=0,21$ ,  $p<0,05$ ).

7. У лиц с ангиодистоническим синдромом отмечаются более низкие уровни метаболитов оксида азота, чем в его отсутствие ( $F=7,7$ ,  $p=0,006$ ). Пациенты с установленными ангиодистоническим и метаболическим синдромами, при комбинированном воздействии локальной и общей вибрации, характеризуются более высоким относительным содержанием ауто-АТ к eNOS ( $F=5,6$ ,  $p=0,023$ ), в отсутствие метаболического синдрома – повышенными среднегрупповыми уровнями ауто-АТ к PAPP-A ( $p=0,018$ ). У лиц-носителей минорных аллелей полиморфизмов Glu298Asn гена eNOS и Met235Thr гена AGT при наличии периферического ангиодистонического синдрома отмечаются изменения в виде увеличения агрегационной функции и размера агрегатов тромбоцитов.

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ**

- АГ – артериальная гипертензия
- АДФ – аденозиндифосфат
- АТ-рецепторы – рецепторы ангиотензина
- ауто-АТ – аутоантитела
- ВБ – вибрационная болезнь
- ВЖК – висцеральная жировая ткань
- ДИ – доверительный интервал
- ДЭ – дисфункция эндотелия
- ЖК – жирные кислоты
- ИА – индекс атерогенности
- ИАТ – индуцированная агрегация тромбоцитов
- ИЛ-1b – интерлейкин-1 бета
- ИЛ-4 – интерлейкин
- ИЛ-6 – интерлейкин-6
- ИЛ-8 – интерлейкин-8
- ИФА – иммуноферментный анализ
- ЛПОНП – липопротеины очень низкой плотности
- МС – метаболический синдром
- НТГ – нарушение толерантности к глюкозе
- ОДА – опорно-двигательный аппарат
- окЛПНП – окисленные липопротеины низкой плотности
- ПДУ – предельно допустимый уровень
- ПОЛ – перекисное окисление липидов
- ПЦР – полимеразная цепная реакция
- РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система
- СРБ – С-реактивный белок
- ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания

TГ – триглицериды

TФР- $\beta$  – трансформирующий ростовой фактор бета

ФНО- $\alpha$  – фактор некроза опухоли альфа

ХС – общий холестерин

ХС ЛПВП – холестерин липопротеинов высокой плотности

ХС ЛПНП – холестерин липопротеинов низкой плотности

ЦНС – центральная нервная система

ЭТ-1 – эндотелин-1

Ala – аланин

ANCA – компонент сосудистого эндотелия

ANG – ангиотензиноген

Arg – аргинин

END – ген эндотелина-1

eNOS – ген синтазы оксида азота

FABP2 – ген переносчика жирных кислот

Gln – глутамин

LEP – ген лептина

LEPR – ген рецептора лептина

LEP-R – рецептор лептина

Med – медиана

Met – метионин

NO – оксид азота

PDGF-BB – фактор роста тромбоцитов

PGC1A - коактиватор рецептора пролифератора пероксисом

PON1 – ген параоксоназы-1

PPARGC1A – ген коактиватора рецептора пролифератора пероксисом

Thr – треонин

VEGF-A – фактор роста эндотелия сосудов

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абраматец, Е. А. Некоторые аспекты иммунного реагирования больных при различной степени выраженности вибрационной болезни / Е. А. Абраматец, О. Л. Лахман, И. В. Кудаева // Медицина труда и промышленная экология. – 2007. – № 11. – С. 30-33.
2. Аманбеков, У. А. Этапы становления профессиональной неврологии в Национальном центре гигиены труда и профессиональных заболеваний / У. А. Аманбеков // Гигиена труда и медицинская экология. – 2017. – Т. 2, №55. – С. 3-10.
3. Аметов, А. С. Роль гомоцистеина в развитии диабетической полиневропатии и эндотелиальной дисфункции / А. С. Аметов, А. А. Косян // Эндокринология. Новости. Мнения. Обучение. – 2019. – Т. 8, № 1(26). – С. 32-39. – DOI 10.24411/2304-9529-2019-11004
4. Антошина, Л. И. Информативные лабораторные биомаркеры для выявления негативного воздействия вибрации на организм рабочих / Л. И. Антошина, Н. А. Павловская, И. В. Яцына // Клиническая лабораторная диагностика. – 2015. – Т. 60, № 1. – С. 19-23.
5. Артериальная гипертензия и факторы сердечно-сосудистого риска у работников подземной добычи рудных ископаемых / А. С. Байдина, Н. В. Зайцева, В. Г. Костарев, О. Ю. Устинова // Медицина труда и промышленная экология. – 2019. – Т. 59, № 11. – С. 945-949. – DOI: 10.31089/1026-9428-2019-59-11-945-949
6. Ассоциация полиморфизма rs1799883 гена FABP2 с различными нарушениями углеводного обмена у жителей Республики Татарстан / Ф. В. Валеева, К. Б. Хасанова, Е. В. Валеева [и др.] // Медицинский альманах. – 2018. – № 6(57). – С. 116-120.
7. Ассоциация полиморфизмов генов TCF7L2, FABP2, KCNQ1, ADIPOQ с прогнозом развития сахарного диабета 2-го типа / Е. С. Мельникова, О. Д.

- Рымар, А. А. Иванова [и др.] // Терапевтический архив. – 2020. – Т. 92, № 10. – С. 40-47. – DOI: 10.26442/00403660.2020.10.000393
8. Ассоциация полиморфных маркеров rs7903146 гена TCF7L2 и rs1801282 гена PPARG (Pro12Ala) с сахарным диабетом 2 типа в Новосибирской области / И. А. Бондарь, М. Л. Филипенко, О. Ю. Шабельникова, Е. А. Соколова // Сахарный диабет. – 2013, № 4. – С. 17-22.
9. Ассоциированный с беременностью протеин плазмы PAPP-A и уровни маркеров воспаления у больных с ишемической болезнью сердца / О. П. Шевченко, А. О. Шевченко, Н. В. Кунцевич [и др.] // Вестник Российского государственного медицинского университета. – 2010. – № 1. – С. 34-40.
10. Бабанов, С. А. Актуальность и перспективы оценки биомаркеров эндотелиальной дисфункции при вибрационной болезни и ее сочетании с артериальной гипертензией / С. А. Бабанов, Р. А. Бараева // Управление качеством медицинской помощи. – 2017. – № 1-2. – С. 48-52.
11. Бабанов, С. А. Механизмы эндотелиального повреждения при сочетанном течении вибрационной болезни и артериальной гипертензии / С. А. Бабанов, Р. А. Бараева // Современные аспекты здоровьесбережения: Сборник материалов юбилейной научно-практической конференции с международным участием, посвященной 55-летию медико-профилактического факультета УО "БГМУ", Минск, 23–24 мая 2019 года / Под редакцией А.В. Сикорского, А.В. Гиндюка, Т.С. Борисовой. – Минск: Белорусский государственный медицинский университет, 2019.
12. Бабанов, С. А. Особенности диагностики и течения вибрационной болезни в условиях современного производства / С. А. Бабанов, Е. В. Воробьева // Трудный пациент. – 2010. – Т. 8, № 5. – С. 28-30.
13. Бабанов, С. А. Показатели гемостаза при вибрационной болезни и ее сочетании с артериальной гипертензией / С. А. Бабанов, Р. А. Бараева // Гигиена: здоровье и профилактика: Сборник материалов III Межрегиональной научно-практической конференции с международным



- участием, Самара, 14 марта 2018 года / Под редакцией Г.П. Котельникова, И.И. Березина, В.А. Куркина, С.В. Архиповой, Л.В. Чупахинной. – Самара: Общество с ограниченной ответственностью "Офорт", 2018. – С. 295-296.
- 14.Бабанов, С. А. Показатели гуморального звена иммунитета при вибрационной болезни и в сочетании с артериальной гипертензией / С. А. Бабанов, Р. А. Бараева, Н. Е. Лаврентьева // Актуальные вопросы организации контроля и надзора за физическими факторами: Материалы Всероссийской научно-практической конференции, Москва, 25–26 мая 2017 года / Под редакцией А.Ю. Поповой. – Москва: Издательско-торговая корпорация "Дашков и К", 2017. – С. 21-24.
- 15.Бараева, Р. А. Иммунный профиль при вибрационной болезни от воздействия локальной и общей вибрации / Р. А. Бараева, С. А. Бабанов // Санитарный врач. – 2015. – № 7. – С. 11-19.
- 16.Бараева, Р. А. Эндотелиальная дисфункция при вибрационной болезни / Р. А. Бараева, С. А. Бабанов // Современные аспекты здоровьесбережения : Сборник материалов юбилейной научно-практической конференции с международным участием, посвященной 55-летию медико-профилактического факультета УО "БГМУ", Минск, 23–24 мая 2019 года / Под редакцией А.В. Сикорского, А.В. Гиндюка, Т.С. Борисовой. – Минск: Белорусский государственный медицинский университет, 2019. – С. 528-532.
- 17.Белик, В. П. Способ выделения ДНК коммерческими наборами, адаптированный для образцов крови глубокой заморозки / В. П. Белик, И. В. Кудаева, Л. Б. Маснабиева // Медицинский алфавит. Современная лаборатория. – 2014. – №1(2). – Р. 36-38.
- 18.Берштейн, Л. М. Эндокринная функция жировой ткани, или Как Вас теперь называть, мистер Ж..? / Л. М. Берштейн // Природа. – 2005. – № 3(1075). – С. 9-14.
- 19.Билецкий, С. В. Эндотелиальная дисфункция и патология сердечно-

- сосудистой системы / С. В. Билецкий, С. С. Билецкий // Внутренняя медицина. – 2008. – № 2. – С. 8.
20. Бодиенкова, Г. М. Иммунопатогенез вибрационной болезни / Г. М. Бодиенкова, Т. И. Иванская, А. В. Лизарев // Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра Сибирского отделения Российской академии медицинских наук. – 2006. – № 3(49). – С. 72-77.
21. Бодиенкова, Г. М. Оценка цитокинов и белка теплового шока при вибрационной болезни / Г. М. Бодиенкова, С. И. Курчевенко // Медицинская иммунология. – 2018. – Т. 20, № 6. – С. 895-898. – DOI: 10.15789/1563-0625-2018-6-895-898
22. Бодиенкова, Г. М. Сравнительная оценка иммунохимических маркеров эффекта при воздействии факторов риска вибрационной болезни различного этиогенеза / Г. М. Бодиенкова, Е. В. Боклаженко // Анализ риска здоровью. – 2023. – № 2. – С. 149-154. – DOI 10.21668/health.risk/2023.2.14
23. Болдырев, А. А. Почему токсичен гомоцистеин? / А. А. Болдырев // Природа. – 2009. – № 10(1130). – С. 18-23. 23
24. Булаева, Н. И. Эндотелиальная дисфункция и оксидативный стресс: роль в развитии сердечно-сосудистой патологии / Н. И. Булаева, Е. З. Голухова // Креативная кардиология. – 2013. – № 1. – С. 14-22.
25. Васильев, А. В. Снижение низкочастотного шума и вибрации силовых и энергетических установок / А. В. Васильев // Известия Самарского научного центра РАН. – 2003. – Т. 5, № 2. – С. 419-429.
26. Вербовой, А. Ф. Резистин: биологические и патофизиологические эффекты / А. Ф. Вербовой, И. А. Цанава, Л. А. Шаронова // Клиническая медицина. – 2017. – Т. 95, № 4. – С. 322-327. – DOI: 10.18821/0023-2149-2017-95-4-322-327
27. Взаимосвязь факторов риска преморбидной патологии и предикторов дисфункции эндотелия в группе работников локомотивного депо / Н. Н. Малютина, Л. А. Тараненко, А. С. Толкач [ и др.] // Анализ риска здоровью.

- 2015. – № 4. – С. 73-78.
28. Вибрационная болезнь от воздействия локальной вибрации у горнорабочих в условиях Сибири и Севера / О. Л. Лахман, В. Г. Колесов, В. А. Панков и др.: под ред. В.С. Рукавишникова. – Иркутск: НЦ РВХ ВСНЦ СО РАМН, 2008. – 208 с.
29. Вибрационная болезнь у работников авиастроительного предприятия: факторы формирования, клинические проявления, социально-психологические особенности / М. В. Кулешова, В. А. Панков, М. П. Дьякович [и др.] // Гигиена и санитария. – 2018. – Т. 97, № 10. – С. 915-920. – DOI 10.18821/0016-9900-2018-97-10-915-920
30. Влияние компонентов метаболического синдрома на уровень стабильных метаболитов оксида азота у больных эссенциальной гипертензией / В. И. Подзолков, А. Е. Брагина, Г. И. Брагина [и др.] // Системные гипертензии. – 2015. – Т. 12, № 2. – С. 57-61.
31. Влияние производственной вибрации на развитие инсулинорезистентности и сахарного диабета второго типа / И. В. Лапко, В. А. Кирьяков, Н. А. Павловская [и др.] // Медицина труда и промышленная экология. – 2017. – № 2. – С. 30-33.
32. Гемостазиология в клинической и лабораторной практике: учеб. пособие / В. С. Камышников [и др.]. – Минск: Адукацыя і выхаванне, 2011. – С. 62-67.
33. Генетические предикторы развития ожирения / С. В. Бородина, К. М. Гаппарова, З. М. Зайнудинов, О. Н. Григорьян // Ожирение и метаболизм. – 2016. – Т. 13, № 2. – С. 7-13. – DOI 10.14341/omet201627-13
34. Голиков, П. П. Метод определения нитрита/нитрата ( $\text{NO}_x$ ) в сыворотке крови / П. П. Голиков, Н. Ю. Николаева // Биомедицинская химия. – 2004. – №1. – С. 79-85.
35. Гомоцистеин - предиктор патологических изменений в организме человека / И. И. Мирошниченко, С. Н. Птицина, Н. Н. Кузнецова [и др.] // Русский

- медицинский журнал. – 2009. – Т. 17. – № 4. – С. 224-227.
36. Горбунова, А. М. Нутритивно-метаболические маркеры диагностики вибрационной болезни в сочетании с артериальной гипертензией / А. М. Горбунова, О. Н. Герасименко, И. С. Шпагин // Российский кардиологический журнал. – 2023. – Т. 28, № S7. – С. 38.
37. Горбунова, А. М. Фенотип вибрационной болезни в сочетании с артериальной гипертензией: новые мишени нутритивно-метаболических нарушений / А. М. Горбунова, О. Н. Герасименко // Байкальский медицинский журнал. – 2023. – Т. 2, № S3. – С. 49-50. – DOI 10.57256/2949-0715-2023-3-49-50
38. Горенков, Р. В. Исследование липидного обмена и профилактика его нарушений с помощью пищевых добавок из морских животных у больных вибрационной болезнью / Р. В. Горенков // Альманах клинической медицины. – 2000. – № 3. – С. 137-143.
39. Государственный доклад «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2022 г.».
40. Грацианская, Л. Н. Профессиональные заболевания конечностей от функционального перенапряжения / Л. Н. Грацианская, М.А. Элькин. – Л.: Медицина, 1984. 168с.
41. Дедов, И. И. Жировая ткань как эндокринный орган / И. И. Дедов, Г. А. Мельниченко, С. А. Бутрова // Ожирение и метаболизм. – 2006. – Т. 3, № 1. – С. 6-13.
42. Денисова, А. А. Антифосфолипидный синдром / А. А. Денисова, Н. Н. Мартынович // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2009. – Т. 87, № 4. – С. 136-139.
43. Динамика некоторых биохимических показателей у больных с облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей в различные сроки после реконструктивных операций / Р. Е. Калинин, И. А. Сучков, А. А. Никифоров [и др.] // Российский медико-биологический

- вестник имени академика И.П. Павлова. – 2012. – Т. 20, № 1. – С. 42-45.
44. Дисфункция эндотелия – ключевое звено в патогенезе атеросклероза / Е. Н. Воробьева, Г. И. Шумахер, М. А. Хорева [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2010. – Т. 2, №82. – С. 84-91.
45. Дисфункция эндотелия при сердечно-сосудистых заболеваниях: факторы риска, методы диагностики и коррекции / Е. Н. Воробьева, Р. И. Воробьев, Е. А. Шарлаева [и др.] // Acta Biologica Sibirica. – 2016. – Т. 2, № 1. – С. 21-40.
46. Долгов В. В., Шевченко О. П., Шевченко А. О. Биомаркеры в лабораторной диагностике // М. Тверь: Триада. – 2014. – С. 288.
47. Ермакова, Т. К. Особенности эндотелиальной функции у больных артериальной гипертензией на Крайнем Севере / Т. К. Ермакова, Л. В. Саламатина, А. А. Буганов // Профилактика заболеваний и укрепление здоровья. – 2007. – Т. 10, № 2. – С. 34-38.
48. Ермакова, М. А. Взаимосвязь маркеров эндотелиальной дисфункции резистина и адипонектина при артериальной гипертензии в условиях высокого профессионального риска / М. А. Ермакова, Л. А. Шпагина // Медицина и образование в Сибири. – 2014. – № 2. – С. 33.
49. Жадько, Д. Д. Полиморфизм гена эндотелиальной синтазы монооксида азота часть 1. Полиморфный вариант G894T (Glu298Asp, rs1799983) / Д. Д. Жадько, В. В. Зинчук // Журнал Гродненского Государственного Медицинского Университета. – 2017. – №1. – Р. 5-12.
50. Жлоба, А. А. Содержание окислов азота в плазме крови здоровых лиц в зависимости от возраста / А. А. Жлоба, Т. Ф. Субботина, Е. С. Алексеевская // 2016. – Т. 61, № 11. – С. 760-765. – DOI: 10.18821/0869-2084-2016-61-11-760-765.
51. Зайчик, А. М. Распознавание "своего" и взаимодействие со "своим" как основная форма активности адаптивной иммунной системы / А. М. Зайчик, А. Б. Полетаев, Л. П. Чурилов // Вестник Санкт-Петербургского

- университета. Медицина. – 2013. – № 1. – С. 7-16.
52. Захарова, Е. В. ANCA-ассоциированные и криоглобулинемические васкулиты: диагностика и лечение (Обзор литературы) / Е. В. Захарова // Нефрология и диализ. – 2005. – Т. 7, № 1. – С. 6-25.
53. Иммунные нарушения и развитие эндотелиальной дисфункции при вибрационной болезни и ее сочетании с артериальной гипертензией / С. А. Бабанов, Р. А. Бараева, Д. С. Будащ [и др.] // Системные гипертензии. – 2018. – Т. 15, № 1. – С. 32-37. – DOI 10.26442/2075-082X\_15.1.32-37
54. Исаева, Е. Н. Частота встречаемости отдельных компонентов метаболического синдрома в неорганизованной городской популяции / Е. Н. Исаева // Вестник Оренбургского государственного университета. – 2011. – № 16(135). – С. 277-279.
55. Исследование сывороточного уровня резистина у пациентов с морбидным ожирением / И. Н. Бобкова, С. С. Гуссаова, Е. В. Ставровская [и др.] // Клиническая фармакология и терапия. – 2019. – Т. 28, № 4. – С. 24-29. – DOI 10.32756/0869-5490-2019-4-24-29
56. К вопросу первичной профилактики заболеваний системы кровообращения при выполнении работниками подземных работ / Е. М. Власова, В. Б. Алексеев, А. Е. Носов // Медицина труда и экология человека. – 2015. – № 4. – С. 83-91.
57. Казак, М. В. Эндотелиальная дисфункция в патогенезе ишемического инсульта у пациентов с артериальной гипертензией / М. В. Казак // Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра Сибирского отделения Российской академии медицинских наук. – 2008. – № 2(60). – С. 17-18.
58. Карабаева, Р. Ж. Функциональное состояние эндотелия сосудов у шахтеров-угольщиков / Р. Ж. Карабаева, С. Акынжанова, С. К. Карабалин // Вестник Витебского государственного медицинского университета. – 2007. – Т. 6, № 3. – С. 32-36.
59. Каширина, А. В. Использование донаторов оксида азота в лечении

- сердечно-сосудистых заболеваний / А. В. Каширина // Успехи современного естествознания. – 2014. – № 6. – С. 102-103.
60. Клинико-функциональная и молекулярная характеристика коморбидной патологии (вибрационная болезнь в сочетании с артериальной гипертензией) / О. Н. Герасименко, Л. А. Шпагина, А. М. Горбунова [и др.] // Атеросклероз. – 2022. – Т. 18, № 1. – С. 68-75. – DOI 10.52727/2078-256X-2022-18-1-68-75
61. Клиническая значимость показателей эндотелиальной дисфункции, оксидативного стресса и гемостаза у больных инфарктом миокарда / О. Л. Барбараш, В. В. Кашталап, В. Н. Каретникова [и др.] // Патология кровообращения и кардиохирургия. – 2007. – № 2. – С. 28-33.
62. Кооперативное участие оксида азота и эндотелина в гипероксической вазоконстрикции / И. Т. Демченко, А. Н. Москвин, С. Ю. Жилияев [и др.] // Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. – 2011. – Т. 97. – № 6. – С. 609-618.
63. Коробчанский, В. А., Новикова И. В., Герасименко О. И. Биохимические критерии донозологической и ранней диагностики вибрационной болезни под воздействием локальной вибрации / В. А. Коробчанский, И. В. Новикова, О. И. Герасименко // Медицина сьогодні і завтра. – 2011. – №. 4. – С. 139-144.
64. Кох, Н. В. Возможности анализа полиморфизма генов липидного обмена для выявления факторов риска атеросклероза / Н. В. Кох, Г. И. Лифшиц, Е. Н. Воронина // Российский кардиологический журнал. – 2014. – Т. 19, № 10. – С. 53-57.
65. Крюков, Н. Н. Современный взгляд на роль асептического воспаления жировой ткани в генезе ожирения и метаболического синдрома / Н. Н. Крюков, М. М. Гинзбург, Е. В. Киселева // Артериальная гипертензия. – 2013. – Т. 19, № 4. – С. 305-310.
66. Кугаевская, Е. В. Ангиотензин-превращающий фермент. Доменная

- структура и свойства / Е. В. Кугаевская // Биомедицинская химия. – 2005. – Т. 51, № 6. – С. 567-580.
67. Кудалева, И. В. Агрегационная функция тромбоцитов у лиц с вибрационной болезнью / И. В. Кудалева, Н. П. Чистова // Медицина труда и промышленная экология. – 2023. – Т. 63, № 1. – С. 61-66. – DOI 10.31089/1026-9428-2023-63-1-61-66
68. Кузьмина, О. Ю. Клинико-эпидемиологические особенности метаболического синдрома у больных профессиональными заболеваниями / О. Ю. Кузьмина // Международный эндокринологический журнал. – 2011. – № 4(36). – С. 154-160.
69. Кукс, А. Н. Состояние микроциркуляции у пациентов с вибрационной болезнью, имеющих метаболические нарушения / А. Н. Кукс, И. В. Кудалева, Н. В. Сливницына // Гигиена и санитария. – 2019. – Т. 98, № 10. – С. 1096-1101. – DOI 10.18821/0016-9900-2019-98-10-1096-1101
70. Кулешова, М. В. Распространённость коморбидной патологии у пациентов с вибрационной болезнью, вызванной воздействием локальной вибрации / М. В. Кулешова, В. А. Панков, Н. В. Сливницына // Гигиена и санитария. – 2020. – Т. 99, № 10. – С. 1079-1085. – DOI 10.47470/0016-9900-2020-99-10-1079-1085
71. Курчевенко, С. И. Донозологическая диагностика вибрационной болезни / С. И. Курчевенко, Г. М. Бодиенкова // Клиническая лабораторная диагностика. – 2017. – Т. 62, № 8. – С. 482-485. – DOI 10.18821/0869-2084-2017-62-8-482-485
72. Куршаков, А. А. Распространенность факторов риска развития метаболического синдрома работников локомотивных бригад по результатам скринингового исследования / А. А. Куршаков, Е. Г. Езюкова // Практическая медицина. – 2011. – № 3-2(51). – С. 27-30.
73. Ланкин, В. З. Особенности модификации липопротеинов низкой плотности в развитии атеросклероза и сахарного диабета типа 2 / В. З. Ланкин, А. К.



- Тихазе, Е. М. Кумскова // Кардиологический вестник. – 2008. – Т. 3, № 1(15). – С. 60-67.
- 74.Латфуллин И. А. Атеросклероз (краткие сведения истории развития, причины, патогенез заболевания, факторы риска, принципы профилактики) / И. А. Латфуллин // Казань: Издательство Казанского университета. – 2015. – 145 с.
- 75.Левицкий, С. Н. Роль полиморфизма генов ренин-ангиотензиновой системы в формировании сердечно-сосудистой патологии / С. Н. Левицкий, О. А. Первухина, Н. А. Бебякова // Вестник Северного (Арктического) федерального университета. Серия: Медико-биологические науки. – 2016. – № 4. – С. 30-39. – DOI: 10.17238/issn2308-3174.2016.4.30
- 76.Лептин и метаболический синдром / Е. А. Чубенко, О. Д. Беляева, О. А. Беркович, Е. И. Баранова // Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. – 2010. – Т. 96, № 10. – С. 945-965.
- 77.Лептин: физиологические и патологические аспекты действия / М. А. Коваренко, Рюаткина Л.А., Петрищева М.С. [и др.] // Вестник Новосибирского государственного университета. Серия «Биология, клиническая медицина». – 2003. – Т. 1, №1. - С. 59-74.
- 78.Либов, И.А. Современный взгляд на патогенез сердечной недостаточности и основы ее лечения / И А. Либов, Е.В. Велитченко // Лечащий врач. – 2001. – № 8. – С. 42-49.
- 79.Лифшиц, Г. И. Тихий убийца атеросклероз. От теории - к практике / Г. И. Лифшиц // Наука из первых рук. – 2007. – № 3(15). – С. 52-61.
- 80.Лупинская, З. А. Эндотелий сосудов - основной регулятор местного кровотока / З. А. Лупинская // Вестник Кыргызско-Российского славянского университета. – 2003. – Т. 7. – С. 1-6.
- 81.Луцкий, И. С. Ассоциация полиморфных маркеров гена AGT с артериальной гипертензией в условиях действия факторов хронического стресса / И. С. Луцкий, М. С. Кишеня // Научные ведомости Белгородского

- государственного университета. Серия: Медицина. Фармация. – 2017. – № 19(268). – С. 54-65.
- 82.Лындина, М. Л. Сосудистые нарушения при ожирении: факторы риска и клинические особенности / М. Л. Лындина, А. Н. Шишкин // *Juvenis Scientia*. – 2018. – № 2. – С. 9-13.
- 83.Люсов, В. А. Взаимосвязь гипергомоцистеинемии, нарушений внутрисосудистого свертывания крови и клинического течения инфаркта миокарда / В. А. Люсов, А. Ю. Лебедева, К. В. Михайлова // *Российский кардиологический журнал*. – 2007. – Т. 12, № 2. – С. 41-46.
- 84.Медведев, И. Н. Роль ренин-ангиотензивной системы в развитии артериальной гипертензии / И. Н. Медведев, Т. А. Кумова, О. В. Гамолина // *Российский кардиологический журнал*. – 2009. – Т. 14, № 4. – С. 82-84.
- 85.Метаболический синдром и коморбидность: современное состояние проблемы (обзор литературы) / Э. И. Полозова, Е. В. Пузанова, А. А. Сеськина [и др.] // *Материалы XXII научно-практической конференции молодых ученых, аспирантов и студентов Национального исследовательского Мордовского государственного университета им. Н.П. Огарёва: Сборник материалов конференции. В 3-х частях, Саранск, 25 сентября – 01 2018 года / Составитель А.В. Столяров. Ответственный за выпуск П.В. Сенин. Том Часть 2. – Саранск: Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарёва, 2019. – С. 278-284.*
- 86.Механизмы дисфункции сосудистого эндотелия у шахтеров / А. В. Екимовских, Ю. А. Чурляев, Н. Н. Епифанцева [и др.] // *Сибирский медицинский журнал (г. Томск)*. – 2013. – Т. 28, № 3. – С. 28-34.
- 87.Милютин, О. В. Прогностическая роль С-реактивного белка в развитии риска кардиальных событий / О. В. Милютин, Е. Н. Чичерина // *Российский кардиологический журнал*. – 2011. – Т. 16, № 1. – С. 71-73.
- 88.Михайличенко, С. Я. Сравнительная оценка уровня окисленных

- липопротеинов низкой плотности и антител к ним у практически здоровых и больных ишемической и гипертонической болезнью сердца / С. Я. Михайличенко //Український науково-медичний молодіжний журнал. – 2012. – №. 2. – С. 115-117.
- 89.Мясоедова, Е. И. Аутоиммунные реакции на коллаген у пациентов с ишемической кардиомиопатией / Е. И. Мясоедова, О. С. Полунина, И. В. Севостьянова // Журнал научных статей Здоровье и образование в XXI веке. – 2016. – Т. 18, № 2. – С. 9-12.
- 90.Нарушения в системе гемостаза у шахтеров-угольщиков / С. Н. Филимонов, В. В. Захаренков, Н. И. Панев [и др.] // Медицина труда и промышленная экология. – 2009. – № 9. – С. 22-25.
- 91.Наумов, А. В. Гомоцистеин в патогенезе микроциркуляторных и тромботических осложнений / А. В. Наумов, Т. Н. Гриневич, В. М. Найдина // Тромбоз, гемостаз и реология. – 2012. – № 1(49). – С. 9-19.
- 92.Нгуен Тхи Чанг. Исследование ассоциации T174M и M235T гена ангиотензиногена с ишемической болезнью сердца в ростовской популяции / Нгуен Тхи Чанг // Фундаментальные исследования. – 2010. – № 3. – С. 114-121.
- 93.Невзорова, В. А. Роль эндотелиальной дисфункции в прогрессировании метаболического синдрома от факторов риска до сосудистых катастроф / В. А. Невзорова, О. Г. Помогалова, О. В. Настрадаин // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2008. – № 3(33). – С. 69-75.
- 94.Недоспасов, А. А. Биогенные оксиды азота / А. А. Недоспасов, Н. В. Беда // Природа. – 2005. – № 7(1079). – С. 35-43.
- 95.Нейрофизиологические и морфологические эффекты воздействия вибрации в динамике постконтактного периода при экспериментальном моделировании / Н. Л. Якимова, А. В. Лизарев, В. А. Панков [и др.] // Медицина труда и промышленная экология. – 2019. – Т. 59, № 5. – С. 284-290. – DOI: 10.31089/1026-9428-2019-59-5-284-290

96. Николенко, В. Ю. От локальной вибрации до вибрационной болезни / В. Ю. Николенко, Н. Д. Ласткова // Международный неврологический журнал. – 2011. – № 1(39). – С. 131-139.
97. Ожирение и ангиотензин II / Е. И. Красильникова, А. А. Быстрова, М. А. Чилашвили [и др.] // Артериальная гипертензия. – 2013. – Т. 19, № 3. – С. 196-203.
98. **Окислительный метаболизм липопротеинов у лиц с вибрационной болезнью и метаболическими нарушениями / Л. Б. Маснавиева, И. В. Кудяева, К. А. Авраменко, Чистова Н.П.// Экология человека. – 2021. – № 10. – С. 51-56. – DOI 10.33396/1728-0869-2021-10-51-56**
99. Оптимизация лечения сосудистых нарушений при вибрационной болезни в сочетании с артериальной гипертензией / Л. А. Шпагина, О. Н. Герасименко, З. К. Чачибая [и др.] // Медицина и образование в Сибири. – 2011. – № 6. – С. 10.
100. Особенности клеточного иммунитета и цитокинового репертуара у пациентов с метаболическим синдромом / Л. С. Литвинова, Е. В. Кириенкова, Н. Н. Аксенова [и др.] // Бюллетень сибирской медицины. – 2012. – Т. 11, № 3. – С. 53-57.
101. Особенности системы гемостаза и фактора роста эндотелия сосудов при артериальной гипертензии в условиях высокого профессионального риска / Н. Ф. Измеров, И. В. Бухтияров, М. А. Ермакова [и др.] // Медицина труда и промышленная экология. – 2014. – № 3. – С. 1-6.
102. Павловская, Н. А. Выбор лабораторных биомаркеров для раннего выявления неблагоприятного действия вибрации на организм / Н. А. Павловская, Л. И. Антошина // Клиническая лабораторная диагностика. – 2012. – № 1. – С. 13-15.
103. Патарая, С. А. Биохимия и физиология семейства эндотелинов / С. А. Патарая, Д. В. Преображенский, Б. А. Сидоренко [и др.] // Кардиология. – 2000. – № 40. – С. 78–85.

104. Патогенез инсулинорезистентности при метаболическом ожирении / Л. С. Литвинова, Е. В. Кириенкова, И. О. Мазунин [и др.] // Биомедицинская химия. – 2015. – Т. 61, № 1. – С. 70-82.
105. Пахомя, Н. С. Роль полиморфизмов некоторых генов в реализации артериальной гипертензии / Н. С. Пахомя, О. М. Урясьев, А. В. Шаханов // Земский врач. – 2014. – № 3-4(24). – С. 21-24.
106. Перспективы лечения нарушения толерантности к глюкозе у больных с метаболическим синдромом / К. П. Иванов, В. Б. Мычка, Ю. В. Жернакова [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2011. – Т. 10, № 4. – С. 77-82. – DOI 10.15829/1728-8800-2011-4-77-82
107. Петрова, И. А. Диагностические критерии вибрационной болезни на основе оценки жирно-кислотного состава сыворотки крови / И. А. Петрова, А. С. Гордецов, И. В. Федотова // Современные технологии в медицине. – 2013. – Т. 5, № 3. – С. 83-88.
108. Полетаев А.Б. Физиологическая иммунология – естественные аутоантитела и проблемы наномедицины. – М.: Миклош. – 2011. – 220 с.
109. Полетаев, А. Б. Аутоантитела к инсулиновым рецепторам как биомаркеры-предвестники сахарного диабета 2-го типа / А. Б. Полетаев // Terra Medica. – 2013. – Т. 1, №71. – С. 22-26.
110. Полиморфизм генов ренин-ангиотензиновой системы и дисфункция эндотелия у мужчин, перенесших инфаркт миокарда в молодом возрасте / О. А. Беркович, Е. А. Баженова, Н. В. Вахрамеева [и др.] // Артериальная гипертензия. – 2008. – Т. 14, № 3. – С. 239-244.
111. Полиморфизм генов эндотелиальной дисфункции и системного гемостаза у больных вибрационной болезнью в сочетании с артериальной гипертензией / Л. А. Шпагина, О. Н. Герасименко, В. А. Дробышев, З. К. Чачибая // Медицина и образование в Сибири. – 2015. – № 1. – С. 35.
112. **Полиморфизм генов LEPR, PPARG и PPARGC1A и развитие метаболических нарушений у пациентов с вибрационной болезнью / Л.**

**Б. Маснавиева, Н. П. Чистова, О. В. Наумова, И. В. Кудаева // Гигиена и санитария. – 2021. – Т. 100, № 7. – С. 711-716. – DOI 10.47470/0016-9900-2021-100-7-711-716**

113. Полякова, Л. А. Содержание эндотелиальных факторов в сыворотке крови больных вегетативно-сенсорной полиневропатией при вибрационной болезни / Л. А. Полякова, В. А. Капустник // Вестник проблем биологии и медицины. – 2009. – № 4. – С. 92-94.
114. Порядин, Г. В. Патологические аспекты метаболического синдрома / Г. В. Порядин, Л. Н. Осколок // Лечебное дело. – 2011. – № 4. – С. 1-10.
115. Потеряева, Е. Л. Роль нарушений сосудисто-тромбоцитарного гемостаза в патогенезе вибрационных микроангиопатий / Е. Л. Потеряева // Бюллетень Сибирского отделения Российской академии медицинских наук. – 2004. – Т. 24, № 4. – С. 52-53.
116. Производственная вибрация и вариабельность сердечного ритма / А. В. Мелентьев, П. В. Серебряков, А. В. Сухова, Л. В. Липатова // Здоровье и окружающая среда: Сборник материалов республиканской научно-практической конференции с международным участием, посвященной 90-летию республиканского унитарного предприятия "Научно-практический центр гигиены": в 2-х томах, Минск, 26–28 октября 2017 года / Главный редактор С.И. Сычик. Том 1. – Минск: Государственное учреждение «Республиканская научная медицинская библиотека», 2017. – С. 152-154.
117. Производственная вибрация и ее влияние на организм человека / В. А. Трусов, А. М. Власова, Ю. Е. Герасимова [и др.] // Труды международного симпозиума "Надежность и качество". – 2017. – Т. 2. – С. 350-351.
118. Р 2.2.1766-03. 2.2. Гигиена труда. Руководство по оценке профессионального риска для здоровья работников. Организационно-методические основы, принципы и критерии оценки.
119. Расин, М. С. Липиды, воспаление и патология человека: роль

- рецепторов, активируемых пролифераторами пероксисом (обзор литературы) / М. С. Расин // Международный эндокринологический журнал. – 2013. – № 5(53). – С. 86-91.
120. Резистин - маркер сердечно-сосудистых заболеваний / А. Ф. Вербовой, И. А. Цанава, Н. И. Вербовая [и др.] // Ожирение и метаболизм. – 2017. – Т. 14, № 4. – С. 5-9. – DOI: 10.14341/omet201745-9.
121. Рекомендации по ведению больных с метаболическим синдромом / Министерство здравоохранения Российской Федерации // Клинические рекомендации. – 2013. – С. 6-7.
122. Решетников, Е. А. Молекулярно-генетические механизмы функционирования сердечно-сосудистой системы и роль ренин-ангиотензиновой системы в обеспечении сердечно-сосудистых реакций в организме / Е. А. Решетников, Л. Ю. Акулова, И. В. Батлущая // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация. – 2013. – № 11(154). – С. 179-184.
123. Роль окисленных липопротеинов низкой плотности и антител к ним в иммунно-воспалительном процессе при атеросклерозе / М. Х. Шогенова, Р. А. Жетишева, А. М. Карпов [и др.] // Атеросклероз и дислипидемии. – 2015. – № 2(19). – С. 17-21.
124. Русанова, Д. В. Состояние центральных и периферических проводящих структур у пациентов с вибрационной болезнью / Д. В. Русанова, О. Л. Лахман // Гигиена и санитария. – 2019. – Т. 98, № 10. – С. 1085-1090. – DOI: 10.18821/0016-9900-2019-98-10-1085-109
125. Салихова, А. Ф. О роли цитокинов в патогенезе ожирения / А. Ф. Салихова, Л. М. Фархутдинова // Цитокины и воспаление. – 2013. – Т. 12, № 3. – С. 21-23.

126. Санитарно-эпидемиологические правила и нормативы СанПиН 1.2.3685-21 "Гигиенические нормативы и требования к обеспечению безопасности и (или) безвредности для человека факторов среды обитания".
127. Системное воспаление в патогенезе метаболического синдрома и ассоциированных с ним заболеваний / И. Д. Беспалова, Н. В. Рязанцева, В. В. Калюжин [и др.] // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2013. – Т. 117, № 2. – С. 5-9.
128. Скворцов, Ю. И. Гомоцистеин как фактор риска развития ИБС (обзор) / Ю. И. Скворцов, А. С. Королькова // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2011. – Т. 7, № 3. – С. 619-624.
129. Скудаева, Е. С. Уровни резистина, адипонектина и инсулинорезистентности у пациентов с разной степенью нарушений углеводного обмена / Е. С. Скудаева, А. В. Пашенцева, А. Ф. Вербовой // Ожирение и метаболизм. – 2011. – Т. 8, № 3. – С. 57-60.
130. Смирнова, Е. Л. Роль клеточных маркеров в формировании особенностей течения вибрационной болезни в послеконтактном периоде / Е. Л. Смирнова, Е. Л. Потеряева, Н. Г. Никифорова // Медицина и образование в Сибири. – 2013. – № 6. – С. 58.
131. Смирнова, Е. Н. Динамика уровня лептина, растворимых рецепторов лептина, индекса свободного лептина и резистина при снижении массы тела у больных артериальной гипертензией, ассоциированной с ожирением / Е. Н. Смирнова, С. Г. Шулькина // Артериальная гипертензия. – 2016. – Т. 22, № 4. – С. 382-388.
132. Смирнова, Е. Н. Содержание лептина, растворимых рецепторов лептина и индекса свободного лептина у больных с метаболическим синдромом / Е. Н. Смирнова, С. Г. Шулькина // Ожирение и метаболизм. – 2017. – Т. 14, № 1. – С. 30-34. – DOI 10.14341/omet2017130-34
133. Содержание маркеров дисфункции сосудистого эндотелия у шахтёров / А. В. Екимовских, Д. Г. Данцигер, Ю. А. Чурляев [и др.] // Политравма. –



2012. – № 1. – С. 59-64.
134. Содержание окисленных липопротеинов низкой плотности и антител к ним у здоровых лиц и у пациентов с сердечно-сосудистой патологией / Е. В. Фефелова, Б. С. Хышиктуев, М. В. Максименя [и др.] // Дальневосточный медицинский журнал. – 2013. – № 1. – С. 6-8.
135. Сосна, Л. С. Полиморфизм гена PPARGC1A у высококвалифицированных спортсменов-единоборцев / Л. С. Сосна, А. С. Козлова // Прикладная спортивная наука. – 2015. – № 2. – С. 78-82.
136. Состояние иммунного профиля и цитокины при вибрационной болезни / С. А. Бабанов, Р. А. Бараева, Д. С. Будащ [и др.] // Русский медицинский журнал. Медицинское обозрение. – 2018. – Т. 2, № 1-2. – С. 108-112.
137. **Сравнительная оценка уровней кардиоспецифических аутоантител у лиц с профессиональной патологией, вызванной воздействием физических и химических факторов / Л. Б. Маснавиева, И. В. Кудаева, О.В. Наумова, Чистова Н.П. // Гигиена и санитария. – 2020. – Т. 99, № 10. – С. 1086-1092. – DOI 10.47470/0016-9900-2020-99-10-1086-1092**
138. Спиридонова, Н. В. Естественные (физиологические) аутоантитела и регуляция гомеостаза / Н. В. Спиридонова, Е. И. Басина, В. Ю. Щукин // Известия Самарского научного центра Российской академии наук. – 2015. – Т. 17, № 5-3. – С. 861-867.
139. Страмбовская, Н. Н. Ассоциация полиморфных генетических маркеров с различными вариантами ишемического инсульта / Н. Н. Страмбовская // Медицина и образование в Сибири. – 2015. – № 1. – С. 12.
140. Танянский, Д. А. Влияние адипонектина на обмен углеводов, липидов и липопротеинов: анализ сигнальных механизмов / Д. А. Танянский, А. Д. Денисенко // Ожирение и метаболизм. – 2021. – Т. 18, № 2. – С. 103-111. – DOI 10.14341/omet12754

141. Тарасов, А. А. Прогностическое значение аутоантител к коллагену при ишемической болезни сердца / А. А. Тарасов, С. И. Давыдов, А. Р. Бабаева // Кардиология в Беларуси. – 2011. – № 5(18). – С. 86-87.
142. Терещенко, И. В. Адипонектин в норме и патологии / И. В. Терещенко, Я. А. Каменских, А. А. Суслина // Терапевтический архив. – 2016. – Т. 88, № 12. – С. 126-132. – DOI 10.17116/terarkh20168812126-132
143. Титов, В. Н. Становление в филогенезе биологической функции питания. Функциональное различие висцеральных жировых клеток и подкожных адипоцитов / В. Н. Титов // Вопросы питания. – 2015. – Т. 84, № 1. – С. 15-24.
144. Трещинская, М. А. Антиэйджинговый эффект L-аргинина / М. А. Трещинская // Медицина неотложных состояний. – 2012. – № 3(42). – С. 50-54.
145. Факторы риска развития атеросклероза у шахтеров с вибрационной болезнью / Н. И. Панев, В. В. Захаренков, Ю. С. Корчагина [и др.] // Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра Сибирского отделения Российской академии медицинских наук. – 2010. – Т.4, №74. – С. 123-126.
146. Хакунов, Р. Н. Метаболический синдром: актуальные вопросы. Обзор литературы / Р. Н. Хакунов // Новые технологии. – 2012. – № 4. – С. 318-324.
147. Характеристика биохимических и иммунологических показателей при воздействии локальной вибрации / Е. А. Абраматец, О. Л. Лахман, Н. С. Давыдова [и др.] // Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра Сибирского отделения Российской академии медицинских наук. – 2005. – № 8(46). – С. 88-90.
148. Хубутя, М. Ш. Гомоцистеин при коронарной болезни сердца и сердечного трансплантата: монография / М. Ш. Хубутя, О. П. Шевченко ; М. Ш. Хубутя, О. П. Шевченко. – Москва: Реафарм, 2004. – 271 с.
149. Цветкова, М. В. Роль незатерифицированных жирных кислот в

- патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний / М. В. Цветкова, В. Н. Хирманов, Н. Н. Зыбина // Артериальная гипертензия. – 2010. – Т. 16, № 1. – С. 93-103.
150. **Чистова, Н. П. Вибрационная болезнь: дозостажевые характеристики и особенности клинической картины при воздействии локальной вибрации и сочетанном воздействии локальной и общей вибрации / Н. П. Чистова, Л. Б. Маснавиева, И. В. Кудаева // Здоровье населения и среда обитания - ЗНиСО. – 2021. – Т. 29, № 12. – С. 30-35. – DOI 10.35627/2219-5238/2021-29-12-30-35**
151. **Чистова, Н. П. Роль полиморфизмов генов-кандидатов эндотелиальной дисфункции и метаболических нарушений в развитии сердечно-сосудистых заболеваний при воздействии производственных факторов / Н. П. Чистова // Медицина труда и промышленная экология. – 2022. – Т. 62, № 5. – С. 331-336. – DOI 10.31089/1026-9428-2022-62-5-331-336**
152. Чубенко, Е.А. Лептин и метаболический синдром / Е. А. Чубенко // Российский физиологический журнал им. ИМ Сеченова. – 2010. – Т. 96, №. 10. – С. 945-965.
153. Чусова, Н. А. Роль эндотелиальной дисфункции при ожирении / Н. А. Чусова // Международный студенческий научный вестник. – 2019. – № 5-2. – С. 67.
154. Шаповал, Н. С. Сосудистые заболевания головного мозга у пациентов с вибрационной болезнью / Н. С. Шаповал // EUROPEAN RESEARCH : сборник статей XXXV Международной научно-практической конференции, Пенза, 07 февраля 2022 года. – Пенза: Наука и Просвещение (ИП Гуляев Г.Ю.), 2022. – С. 201-204.
155. Шварц, В. Я. Воспаление жировой ткани. Часть 3. Патогенетическая роль в развитии атеросклероза / В. Я. Шварц // Проблемы эндокринологии. – 2009. – Т. 55, №. 6. – С. 40-45.

156. Шварц, В. Я. Синдром хронического воспаления жировой ткани / В. Я. Шварц // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 2014. – Т. 58, № 1. – С. 85–90.
157. Шпагина, Л. А. Лечение сосудистых и гемостазиологических нарушений при артериальной гипертензии в сочетании с вибрационной болезнью / Л. А. Шпагина, О. Н. Герасименко, З. К. Чачибая // Медицина и образование в Сибири. – 2013. – № 3. – С. 8.
158. Шулькина, С. Г. Гендерные особенности уровня лептина, растворимых рецепторов лептина и резистина у больных артериальной гипертензией, ассоциированной с ожирением / С. Г. Шулькина // Пермский медицинский журнал. – 2016. – Т. 33, № 2. – С. 44-49.
159. Эндотелиальная дисфункция при вибрационной болезни: клинические и патогенетические аспекты / Л. А. Шпагина, О. Н. Герасименко, В. М. Чернышев [и др.]– Новосибирск : Сибмедиздат, 2004. – 148 с.
160. Эндотелиальная дисфункция, перекисное окисление липидов и уровень С-реактивного белка у больных с артериальной гипертензией / Т. А. Дронова, Н. В. Юдина, В. Г. Козицкая [и др.] // Курский научно-практический вестник Человек и его здоровье. – 2012. – № 1. – С. 82-88. 167
161. Эндотелин - современный биомаркер сердечно-сосудистых заболеваний / Е. З. Голухова, А. М. Алиева, Т. Т. Какучая [и др.] // Креативная кардиология. – 2011. – № 2. – С. 97-103.
162. Эндотелины и сердечно-сосудистая патология / А. М. Алиева, Н. Н. Чиркова, Т. В. Пинчук [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2014. – Т. 19. – № 11. – С. 83-87. – DOI: 10.15829/1560-4071-2014-11-83-87
163. Ямщикова, А. В. Анализ вариабельности ритма сердца в диагностике поражения периферических вегетативных тонких нервных волокон при контакте с производственной вибрацией / А. В. Ямщикова, А. Н. Флейшман, Н. А. Шацких // Медицина в Кузбассе. – 2014. – № S3. – С. 90-93.
164. Ярмыш, Н. В. Эндотелиальная дисфункция и ее регуляторные

- факторы / Н. В. Ярмыш, Л. Н. Грозная // Вісник проблем біології і медицини. – 2014. – Т. 2. – №. 3. – С.37-44.
165. A Pro12Ala substitution in PPARgamma2 associated with decreased receptor activity, lower body mass index and improved insulin sensitivity / S. S. Deeb, L. Fajas, M. Nemoto [et al.] // Nature genetics. – 1998. – Vol. 20, №3. – P. 284–287. DOI:10.1038/3099
166. Activation of Platelet mTORC2/Akt Pathway by Anti-β2GP1 Antibody Promotes Thrombosis in Antiphospholipid Syndrome / Z. Tang, H. Shi, C. Chen [et al.] // Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology. – 2023. – Vol.43, №10. – P.1818-1832. DOI:10.1161/ATVBAHA.123.318978
167. Adiponectin accelerates reverse cholesterol transport by increasing high density lipoprotein assembly in the liver / F. Matsuura, H. Oku, M. Koseki [et al.] // Biochemical and biophysical research communications. – 2007. – Vol. 358, №4. – P.1091–1095. DOI: 10.1016/j.bbrc.2007.05.040
168. Ahmed, A. Perivascular Adipose Tissue and Vascular Smooth Muscle Tone: Friends or Foes? / A. Ahmed, A. Bibi, M. Valoti // 2023. – Cells. - №12. – P.1196. DOI: 10.3390/cells12081196
169. Angiotensinogen M235T Gene Polymorphism is a Genetic Determinant of Cerebrovascular and Cardiopulmonary Morbidity in Adolescents with Sickle Cell Disease / M. S. ElAlfy, F. S. E. Ebeid, T. M. Kamal // Journal of stroke and cerebrovascular diseases : the official journal of National Stroke Association. – 2019. – Vol.28, №2. – P. 441–449. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2018.10.019
170. Antibody penetration into living cells: pathogenic, preventive and immunotherapeutic implications / A. Ruiz-Argüelles, L. Rivadeneyra-Espinoza, D. Alarcón-Segovia // Current pharmaceutical design. – 2003. – Vol.9, №23. – P.1881–1887. DOI: 10.2174/1381612033454379
171. Antineutrophil cytoplasm antibody-induced neutrophil nitric oxide production is nitric oxide synthase independent / W. Y. Tse, Ju. Williams, A. Pall

- [et al.] // *Kidney International*. – 2001. – Vol. 59, No. 2. – P. 593-600. – DOI 10.1046/j.1523-1755.2001.059002593.x
172. Association between eNOS rs1799983 polymorphism and hypertension: a meta-analysis involving 14,185 cases and 13,407 controls / J. Shi, S. Liu, Y. Guo // *BMC cardiovascular disorders*. – 2021. – Vol. 21, №1. – P. 385. DOI: 10.1186/s12872-021-02192-2
173. Association between SNPs in Leptin Pathway Genes and Anthropometric / R. O. Cadena-López, L. V. Hernández-Rodríguez, A. Aguilar-Galarza [et al.] // *Biochemical, and Dietary Markers Related to Obesity. Genes*. – 2022. – Vol.13, №6. – P. 945. DOI:10.3390/genes13060945
174. Association of insulin resistance and leptin receptor gene polymorphism in type 2 diabetes mellitus / U. Adiga, N. Banawalikar, S. Mayur [et al.] // *Journal of the Chinese Medical Association*. – 2021. – Vol.1, №84 (4). – P. 383-388. DOI: 10.1097/JCMA.0000000000000507
175. Association of the leptin receptor rs 1805134 polymorphism with obesity parameters, dietary intakes, and metabolic syndrome in Caucasian obese subjects / R. Aller , D. Primo Martín, O. Izaola et al. // *Nutricion hospitalaria*. – 2023. – Vol. 40, №1. – 35–40. DOI: 10.20960/nh.04139
176. Associations of Polymorphisms in the Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Gamma Coactivator-1 Alpha Gene With Subsequent Coronary Heart Disease: An Individual-Level Meta-Analysis / T. Schillemans, V. Tragante, B. Maitusong [et al.] // *Frontiers in physiology*. – 2022. – №13. – P. 909870. DOI: 10.3389/fphys.2022.909870
177. Autoantibody against oxidised LDL and progression of carotid atherosclerosis / J. T. Salonen, S. Yla-Herttuala, R. Yamamoto [et al.] // *Lancet*. – 1992. – Vol. 339, №8798 – P. 883-887. DOI: 10.1016/0140-6736(92)90926-t
178. Autoimmune response to advanced glycosylation end-products of human LDL / G. Virella, S. R. Thorpe, N. L. Alderson [et al.] // *Journal of lipid research*. – 2003. – Vol. 44, №3. – P. 487–493. DOI: 10.1194/jlr.M200370-JLR200

179. Bains, V. Association analysis of polymorphisms in LEP (rs7799039 and rs2167270) and LEPR (rs1137101) gene towards the development of type 2 diabetes in North Indian Punjabi population / V. Bains, H. Kaur, B. Badaruddoza // *Gene*. – 2020. – Vol.754. – P. 1-10. DOI: 10.1016/j.gene.2020.144846
180. Barroso I., Luan J., Sandhu M.S., Franks P.W., Crowley V., Schafer A.J., O'Rahilly S., Wareham N.J. Meta-analysis of the Gly482Ser variant in PPARGC1A in type 2 diabetes and related phenotypes // *Diabetologia*. 2006. – Vol. 49, №3. – P. 501-5. DOI: 10.1007/s00125-005-0130-2
181. Barton, M. Endothelin: 20 years from discovery to therapy. / M. Barton, M. Yanagisawa // *Canadian journal of physiology and pharmacology* . – 2008. – Vol.86, №8. – P. 485–498. DOI: 10.1139/Y08-059
182. Biochemical consequences of the NOS3 Glu298Asp variation in human endothelium: altered caveolar localization and impaired response to shear / M. S. Joshi, C. Mineo, P. W. Shaul [et al.] // *FASEB journal: official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*. – 2007. – Vol.21, №11. – P. 2655–2663. DOI:10.1096/fj.06-7088com
183. Body-mass index and mortality in a prospective cohort of U.S. adults / E. Calle, M. Thun, J. Petrelli [et al.] // *New England Journal of Medicine*. – 1999. – Vol.341, №15. – P. 1097–1105. DOI: 10.1056/NEJM199910073411501
184. Boulanger, C. M. The endothelium: a modulator of cardiovascular health and disease / C. M. Boulanger, P. M. Vanhoutte // *Endothelium*. – 2009. – Vol. 3, №. 4. – P. 187-203.
185. Campbell, P. G. Plasmin degradation of insulin-like growth factor-binding protein-5 (IGFBP-5): regulation by IGFBP-5-(201-218) / P. G. Campbell, D. L. Andress // *The American journal of physiology*. – 1997. – Vol. 273, №5. – P. E996–E1004. DOI:10.1152/ajpendo.1997.273.5.E996
186. Codon 54 polymorphism of the fatty acid binding protein (FABP) 2 gene is associated with increased cardiovascular risk in the dyslipidemic diabetic participants of the Veterans Affairs HDL intervention trial (VA-HIT) / A.

- Georgopoulos, H. Bloomfield, D. Collins [et al.] // *Atherosclerosis*. – 2007. – Vol.194, №1. – P.169-74. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2006.07.022
187. Cooke, J. P. ADMA: its role in vascular disease / J. P. Cooke // *Vascular Medicine*. – 2005. – Vol. 10, №1. – P. S11–S17. DOI: 10.1177/1358836X0501000103
188. Correlation of serum IGF-I and IGFBP-1 and -3 to cardiovascular risk indicators and early carotid atherosclerosis in healthy middle-aged men / S. Boquist, G. Ruotolo, C. Skoglund-Andersson [et al.] // *Clinical endocrinology*. – 2008. – Vol. 68, №1. – P. 51–58. DOI: 10.1111/j.1365-2265.2007.02998.x
189. Cortese, L. Leptin and Immunological Profile in Obesity and Its Associated Diseases in Dogs / L. Cortese, L., G. Terrazzano, G., A. Pelagalli // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2019. – №20. – P.2392-2410. DOI: 10.3390/ijms20102392
190. Cryoglobulins, Cryofibrinogens, and Cold Agglutinins in Cold Urticaria: Literature Review, Retrospective Patient Analysis, and Observational Study in 49 Patients / K. Ginter, D. M. Ahsan, M. Bizjak et al. // *Frontiers in immunology*. – 2021. – №12. – P.675451. – DOI: 10.3389/fimmu.2021.675451
191. Definition of metabolic syndrome: Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute /American Heart Association conference on scientific issues related to definition. / S. M. Grundy, H. B. Jr. Brewer, J. I. Cleeman [et al.] // *Circulation*. – 2004. – Vol.109, №3. – P. 433-438. DOI:10.1161/01.CIR.0000111245.75752.C6
192. Development and progression of obesity in patients with coronary heart disease: emphasis on leptin gene polymorphism (Arg223Gln) / P. G. Kravchun, O. I. Kadykova, O. I. Zalyubovs'Ka [et al.] // *Vestnik HNU im. V.N. Karazina. Serija Medicina*. – 2017. – №34. – C. 7-10.
193. Dialectics and implications of natural neurotropic autoantibodies in neurological disease and rehabilitation / A. B. Poletaev, A. A. Abrosimova, M. A. Sokolov [et al.] // *Clinical and Developmental Immunology*. 2004. – Vol. 11, №2.



- P. 151-156. – DOI 10.1080/10446670410001722221
194. Dickson, M.E. Genetic basis of hypertension: revisiting angiotensinogen / M. E. Dickson, C. D. Sigmund // *Hypertension*. – 2006. – № 48. – P. 14-20. DOI: 10.1161/01.HYP.0000227932.13687.60
195. Differentiation-dependent expression of the brown adipocyte uncoupling protein gene: regulation by peroxisome proliferator-activated receptor gamma / I. B. Sears, M. A. MacGinnitie, L. G. Kovacs [et al.] // *Molecular and Cellular Biology*. – 1996. – Vol. 16. – P. 3410–3419. DOI: 10.1128/MCB.16.7.3410
196. Disrupted eNOS activity and expression account for vasodilator dysfunction in different stage of sepsis / S. Hu, Q. Pi, X. Xu [et al.] // *Life Sciences*. – 2021. – Vol. 264. – P. 118606. DOI: 10.1016/j.lfs.2020.118606
197. Duplus, E. Is there a single mechanism for fatty acid regulation of gene transcription? / E. Duplus, C. Forest // *Biochemical Pharmacology*. – 2002. – Vol.64, №5-6. – P. 893-901. DOI: 10.1016/s0006-2952(02)01157-7
198. Effect of Evodiamine on Collagen-Induced Platelet Activation and Thrombosis. / X. Yang, M. Leng, L. Yang [et al.] // *BioMed research international*. – 2022. – P. 4893859. DOI:10.1155/2022/4893859
199. Efficacy and safety of setmelanotide, an MC4R agonist, in individuals with severe obesity due to LEPR or POMC deficiency: single-arm, open-label, multicentre, phase 3 trials / K. Clément, E. van den Akker, J. Argente [et al.] // *The Lancet. Diabetes & endocrinology*. – 2020. – Vol.8, №12. – P. 960–970. DOI: 10.1016/S2213-8587(20)30364-8
200. Endothelial Nitric Oxide Synthase (eNOS) and the Cardiovascular System: in Physiology and in Disease States. *American journal of biomedical science & research* / N. Tran, T. Garcia, M. Aniqat et al. // 2022. – Vol. 15, №2. – P. 153–177.
201. Endothelial nitric oxide synthase gene is positively associated with essential hypertension / Y. Miyamoto, Y. Saito, N. Kajiyama N. [et al.] // *Hypertension*. – 1998. – №32. – P.38. DOI: 10.1161/01.hyp.32.1.3

202. Evidence for frequency-dependent arterial damage in vibrated rat tails / B. D. Curry, S. R. Govindaraju, J. L. Bain [et al.] // *The anatomical record. Part A, Discoveries in molecular, cellular, and evolutionary biology.* – 2005. – Vol.284, №2. – P. 511–521. – DOI: 10.1002/ar.a.20186
203. Finck, B. N. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator-1 (PGC-1) regulatory cascade in cardiac physiology and disease / B. N. Finck, D. P. Kelly // *Circulation.* – 2007. – Vol.115, №19. – P.2540-2548. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.107.670588
204. Friedewald, W.T. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge / W. T. Friedewald, R. I. Levy, D. S. Fredrickson // *Clinical Chemistry.* – 1972. – №18. – P.499-502.
205. Functional characterization of Glu298Asp mutant human endothelial nitric oxide synthase purified from a yeast expression system / R. Golser, A. C. Gorren, B. Mayer [et al.] // *Nitric Oxide.* – 2003. – № 8. – P. 7–14. DOI: 10.1016/s1089-8603(02)00131-3
206. Furusawa, T.N. The Q223R polymorphism in LEPR is associated with obesity in Pacific Islanders / T. N. Furusawa, T. Yamauchi // *Human Genetics.* – 2010. – Vol.127, №3. – P.287–294. DOI: 10.1007/s00439-009-0768-9
207. Gahagan, S. Overweight and obesity / S. Gahagan // *Nelson’s textbook of Pediatrics.* – 2016. – №1. – P. 307-316.
208. Genderspecific influence of NO synthase gene on blood pressure since childhood: the Bogalusa heart study / W. Chen, S. R. Srinivasan, S. Li [et al.] // *Hypertension.* – 2004. – №44. – P.668-673. DOI: 10.1161/01.HYP.0000145474.23750.2b
209. Gene polymorphisms of Patatin-like phospholipase domain containing 3 (PNPLA3), adiponectin, leptin in diabetic obese patients / O. Aly, H. H. Zaki, M. R. Herzalla [et al.] // *PloS one.* – 2020. – Vol.15, №6. – P. 1-15. DOI: 10.1371/journal.pone.0234465

210. Ghafar, M. T. A. An overview of the classical and tissue-derived renin-angiotensin-aldosterone system and its genetic polymorphisms in essential hypertension / M. T. A. Ghafar // *Steroids*. – 2020. – №163. – P.1-13. DOI: 10.1016/j.steroids.2020.108701
211. Gottlieb, M.G. Association between the Gln223Arg polymorphism of the leptin receptor and metabolic syndrome in free-living community elderly / M. G. Gottlieb, L. C. Bodanese, L. E. Leite // *Metabolic Syndrome and Related Disorders*. – 2009. – Vol.7, №4. – P.341–348. DOI: 10.1089/met.2008.0029
212. Han, T. K. Effects of FABP2 Ala54Thr gene polymorphism on obesity and metabolic syndrome in middle-aged Korean women with abdominal obesity / T. K. Han, W.Y. So // *Central European journal of public health*. 2019. – Vol. 27, №1. – P. 37–43. DOI: 10.21101/cejph.a5077
213. Hong, L. (2007) Inhibition of human dimethylarginine dimethylaminohydrolase-1 by S-nitroso-L-homocysteine and hydrogen peroxide. Analysis, quantification, and implications for hyperhomocysteinemia / L. Hong, W. Fast // *The Journal of biological chemistry*. – 2007. – Vol. 282, №48. – P. 34684–34692. DOI: 10.1074/jbc.M707231200
214. Increased oxidant activity mediates vascular dysfunction in vibration injury / J. M. Hughes, O. Wirth, K. Krajnak [et al.] // *The Journal of pharmacology and experimental therapeutics*. – 2009. – Vol. 328, №1. – P. 223–230. DOI: 10.1124/jpet.108.144618
215. Integrated Evaluation of Dual-Functional DPP-IV and ACE Inhibitory Effects of Peptides Derived from Sericin Hydrolysis and Their Stabilities during In Vitro-Simulated Gastrointestinal and Plasmin Digestions / P. Sangsawad, S. Katemala, D. Pao [et al.] // 2022. – Vol.11, №23. – P. 3931. DOI:10.3390/foods11233931
216. Interaction of dietary fat intake with APOA2, APOA5 and LEPR polymorphisms and its relationship with obesity and dyslipidemia in young subjects / T. Domínguez-Reyes, C. C. Astudillo-López, L. Salgado-Goytia [et al.]

- // Lipids in Health and Disease. – 2015. – Vol.13, №14. – P.106. DOI: 10.1186/s12944-015-0112-4
217. Işık, R. Leptin Receptor Gene Polymorphisms in Some Turkish Donkey Populations / R. Işık, F. Özdil // Journal of Equine Veterinary Science. – 2020. – №84. – P. 102823. DOI: 10.1016/j.jevs.2019.102823
218. Jankowich, M. D. Association of elevated plasma endothelin-1 levels with pulmonary hypertension, mortality, and heart failure in African American individuals: the Jackson Heart Study / M. D. Jankowich, W. C. Wu, G. Choudhary // JAMA cardiology. – 2016. – T. 1, №. 4. – C. 461-469. DOI: 10.1001/jamacardio.2016.0962
219. Johnston, C. I. Preclinical pharmacology of angiotensin II receptor antagonists: update and outstanding issues / C. I. Johnston, J. Risvanis // American journal of hypertension. – 1997. – Vol.10, №12. – P. 306–310. DOI:10.1016/s0895-7061(97)00388-9
220. Karita, D. Association between polymorphism of Lys198Asn endothelin-1 gene and endothelin-1 plasma level in Javanese obesity population / D. Karita, A. H. Sadewa, P. Hastuti // Bangladesh Journal of Medical Science. – 2019. – Vol. 18, №. 1. – P. 46-49. DOI: 10.3329/bjms.v18il.39546
221. Katsiki, N. Adiponectin, lipids and atherosclerosis / N. Katsiki, C. Mantzoros, D. P. Mikhailidis // Current opinion in lipidology. – 2017. – №28. – P.347-354. DOI: 10.1097/MOL.0000000000000431
222. Koliaki, C. Obesity and cardiovascular disease: revisiting an old relationship / C. Koliaki, S. Liatis, A. Kokkinos // Metabolism. – 2019. – №92. – P.98-107. DOI:10.1016/j.metabol.2018.10.01
223. Krajnak, K. Frequency-dependent changes in mitochondrial number and generation of reactive oxygen species in a rat model of vibration-induced injury / K. Krajnak // Journal of toxicology and environmental health. – 2020. – Part A. – Vol. 83, №1. – P. 20-35. – DOI:10.1080/15287394.2020.1718043
224. Laakso, M. Insulin resistance and hyperglycaemia in cardiovascular disease

- development / M. Laakso, J. Kuusisto // *Nature Reviews Endocrinology*. – 2014. – Vol.10, №5. – P. 293-302. DOI:10.1038/nrendo.2014.29
225. Leptin and its role in oxidative stress and apoptosis: an overview / Gelen, V., Kükürt, A., Şengül [et al.] // *Role of Obesity in Human Health and Disease*. – 2021. – Vol.9. – P. 143. DOI: 10.5772/intechopen.101237
226. Leptin and Obesity: Role and Clinical Implication / M. Obradovic, E. Sudar-Milovanovic, S. Soskic [et al.] // *Frontiers in endocrinology*. – 2021. – Vol. 12. – P. 585887. DOI: 10.3389/fendo.2021.585887
227. Leptin and risk factors for atherosclerosis: A review / C. Wang, L. Chang, J. Wang [et al.]. // *Medicine*. – 2023. – Vol.102, №46. – P. e36076. DOI: 10.1097/MD.00000000000036076
228. Liang, H. PGC-1alpha: a key regulator of energy metabolism / H. Liang, W. F. Ward // *Advances in Physiology Education*. – 2006. – Vol. 30(4). – P. 145-151. DOI: 10.1152/advan.00052.2006
229. Lipidomics of triglyceride-rich lipoproteins derived from hyperlipidemic patients on inflammation / J. Moreno-Vedia, D. Llop, R. Rodríguez-Calvo [et al.] // *European journal of clinical investigation*. – Advance online publication. – 2023. – e14132. DOI: 10.1111/eci.14132
230. Lund, D. D. Gene transfer of endothelial nitric oxide synthase improves relaxation of carotid arteries from diabetic rabbits / D. D. Lund, F. M. Faraci, F. J. Jr. Miller // *Circulation*. – 2000. – Vol. 101. – P. 1027–1033. DOI: 10.1161/01.cir.101.9.1027
231. Metabolic syndrome and risk of incident cardiovascular events and death: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies / A. S. Gami, B. J. Witt, D. E. Howard [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2007. – Vol. 49, №4. – P. 403–414. DOI:10.1016/j.jacc.2006.09.032
232. Metabolic Syndrome: Updates on Pathophysiology and Management in 2021 / G. Fahed, L. Aoun, Zerdan B. et al. // *International journal of molecular sciences*. 2022. – Vol. 23, №2. – P.786. DOI: 10.3390/ijms23020786

233. Mizuno, Y. Inflammation and the development of atherosclerosis: effects of lipid-lowering therapy / Y. Mizuno, R. F. Jacob, R. P. Mason // *Journal of atherosclerosis and thrombosis*. – 2011. – C. 11031-11041. DOI: 10.5551/jat.7591
234. Mocking, R. J. Ala54Thr Fatty Acid-Binding Protein 2 (FABP2) Polymorphism in Recurrent Depression: Associations with Fatty Acid Concentrations and Waist Circumference / R. J. Mocking, A. Lok // *PLoS One*. – 2013. – Vol.8, №12. – P.82980.
235. Molecular basis of human hypertension: role of angiotensinogen / X. Jeunemaitre, F. Soubrier, Y. V. Kotelevtsev [et al.] // *Cell*. – 1992. – №71 – P. 169–180. DOI: 10.1016/0092-8674(92)90275-h
236. Münzberg, H. Structure, production and signaling of leptin / H. Münzberg, C. D. Morrison // *Metabolism*. – 2015. – Vol.64, №1. – P. 13-23. DOI: 10.1016/j.metabol.2014.09.010
237. Nieradko-Iwanicka B. Hand-arm vibration syndrome / B. Nieradko-Iwanicka // *Reumatologia*. – 2019. – Vol. 57, №6. – P. 347–349. – DOI: 10.5114/reum.2019.90364
238. Nitric oxide as a modulator in platelet- and endothelium-dependent antithrombotic effect of eplerenone in diabetic rats / A. Gromotowicz-Poplawska, M. Kloza, M. Aleksiejczuk [et al.] // *Journal of physiology and pharmacology : an official journal of the Polish Physiological Society*. – 2019. – №.70. – P. 2. DOI:10.26402/jpp.2019.2.02
239. Nitric oxide synthase gene polymorphisms, blood pressure and aortic stiffness in normotensive and hypertensive subjects / P. Lacolley, S. Gautier, O. Poirier [et al.] // *Journal of Hypertension*. – 1998. – №16. – P. 31-35. DOI: 10.1097/00004872-199816010-00006
240. Packard, C. J. Causes and consequences of hypertriglyceridemia / C. J. Packard, J. Boren, M. R. Taskinen // *Frontiers in Endocrinology*. – 2020. – Vol. 11. – P. 252. DOI: 10.3389/fendo.2020.00252

241. Pacurari, M. Acute Vibration Induces Peripheral Nerve Sensitization in a Rat Tail Model: Possible Role of Oxidative Stress and Inflammation / M. Pacurari, S. Waugh, K. Krajnak // 2019. – Neuroscience. – Vol. 398. – P. 263–272. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2018.12.010
242. Palacios-Pelaez, R., Lukiw, W. J., & Bazan, N. G. Omega-3 essential fatty acids modulate initiation and progression of neurodegenerative disease / R. Palacios-Pelaez, W. J. Lukiw, N. G. Bazan // Molecular neurobiology. – 2010. – №41(2-3). – P. 367–374. DOI: 10.1007/s12035-010-8139-z
243. Point-of-care diagnosis and monitoring of fibrinolysis resistance in the critically ill: results from a feasibility study / L. A. Coupland, D. J. Rabbolini, J. G. Schoenecker [et al.] // Crit Care. – 2023. – Vol.27, №1. – P. 55. DOI:10.1186/s13054-023-04329-5
244. Poletaev, A. B. Immunophysiology, natural autoimmunity and human health / A. B. Poletaev, L. P. Churilov // Anosia. – 2010. – Vol. 6, № 1. – P. 11-18. DOI:10.1016/j.pathophys.2012.07.003
245. Poletaev, A. The immune system, natural autoantibodies and general homeostasis in health and disease / A. Poletaev, P. Boura // Hippokratia. – 2011. – №15. – P. 295–298.
246. Polimorfismo de la proteína ligante de ácidos grasos intestinal (FABP2), obesidad e insulina resistencia [Fatty acid binding protein 2 (FABP-2) polymorphism, obesity and insulin resistance] / B. C. Albala, R. B. Jiménez, B. F. Pérez [et al] // Revista Médica de Chile. – 2006. – Vol.134, №3. – P. 372-379. DOI: 10.4067/s0034-98872006000300017
247. Poredos, P. Endothelial Dysfunction and Its Clinical Implications / P. Poredos, A. V. Poredos, I. Gregoric // Angiology. – 2021. – Vol.72. – №7. – P.604-615. DOI: 10.1177/0003319720987752
248. Prevalence of hand-arm vibration syndrome among tyre shop workers in Kelantan, Malaysia / A. A. Qamruddin, N. R. Nik Husain, M. Y. Sidek [et.al.] // Journal of occupational health. – 2019. – Vol.61, №6. – P. 498–507. DOI:

10.1002/1348-9585.12078

249. Puca, A. A. Endothelial nitric oxide synthase, vascular integrity and human exceptional longevity / A. A. Puca, A. Carrizzo, A. Ferrario // *Immunity & Ageing*. – 2012. – Vol. 9. – P. 26. DOI: 10.1186/1742-4933-9-26
250. Red Blood Cell and Endothelial eNOS Independently Regulate Circulating Nitric Oxide Metabolites and Blood Pressure / F. Leo, T. Suvorava, S. K. Heuser // *Circulation*. – 2021. – Vol.144, №11. – P. 870-889. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.120.049606
251. Resistin decreases expression of endothelial nitric oxide synthase through oxidative stress in human coronary artery endothelial cells. / C. Chen, J. Jiang, J. M. Lü [et al.] // *American journal of physiology. Heart and circulatory physiology*. – 2010. – Vol. 299, №1. – P. 193–201. DOI: 10.1152/ajpheart.00431.2009
252. Resistin promotes endothelial cell activation: further evidence of adipokine-endothelial interaction / S. Verma., S. Li., C. H. Wang [et al.] // *Circulation*. – 2003. – Vol.108, №6. – P. 736–740. DOI: 10.1161/01.CIR.0000084503.91330.49
253. Ridderstråle M., Johansson L.E., Rastam L., Lindblad U. Increased risk of obesity associated with the variant allele of the PPARGC1A Gly482Ser polymorphism in physically inactive elderly men // *Diabetologia*. – 2006. – Vol.49, №3 . – P. 496-500. DOI: 10.1007/s00125-005-0129-8
254. Rippe, C. Short-term calorie restriction reverses vascular endothelial dysfunction in old mice by increasing nitric oxide and reducing oxidative stress / C. Rippe, L. Lesniewski, M. Connell // *Aging. Cell*. – 2010. – №. 9. – P. 304–312. DOI: 10.1111/j.1474-9726.2010.00557.x
255. Role of leptin in the pancreatic  $\beta$ -cell: effects and signaling pathways / L. Marroquí, A. Gonzalez, P. Neco [et al.] // *Journal of molecular endocrinology*. – 2012. – Vol. 49, № 1. – P. R9-R17. DOI: 10.1530/JME-12-0025
256. Schiffrin, E.L. Does Endothelin-1 Raise or Lower Blood Pressure in



- Humans? / E. L. Schiffrin // *Nephron*. – 2018. – Vol.139, №1. – P. 47-50. DOI: 10.1159/000487346
257. Serum resistin (FIZZ3) protein is increased in obese humans / M. Degawa-Yamauchi, J. E. Bovenkerk, B. E. Juliar // *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. – 2003. – Vol.88, №11. – P. 5452–5455. DOI: 10.1210/jc.2002-021808 2
258. Shalid, M. Genetic Polymorphism in Angiotensinogen and Its Association with Cardiometabolic Diseases / M. Shahid, K. Rehman, M. S. Akash // *Metabolites*. – 2022. – Vol.12, №12. – P.1291. DOI: 10.3390/metabo12121291
259. Smathers, R. L. The human fatty acid-binding protein family: evolutionary divergences and functions / R. L. Smathers, D. R. Petersen // *Human genomics*. – 2011. – Vol.5, №3. – P. 170-91. DOI: 10.1186/1479-7364-5-3-170
260. Somers, M. J. Reactive oxygen species and the control of vasomotor tone / M. J. Somers, D. G. Harrison // *Current hypertension reports*. – 1999. – Vol.1, №1. – P. 102–108. DOI: 10.1007/s11906-999-0080-z
261. Synergistic effect of LEP and LEPR gene polymorphism on body mass index in a Chinese population / J. Lu, D. Zou, L. Zheng [et al.] // *Obesity Research and Clinical Practice*. – 2013. – Vol.7, №6. – P. 445-449. DOI: 10.1016/j.orcp.2012.06.007
262. Systemic Effects of Segmental Vibration in an Animal Model of Hand-Arm Vibration Syndrome / K. Krajinak K., S. Waugh [et al.] // *Journal of occupational and environmental medicine*. – 2018. – Vol.60, №10. – P. 886–895. DOI: 10.1097/JOM.000000000000139
263. Taghvaei, S. Computational Analysis of Gly482Ser Single-Nucleotide Polymorphism in PPARGC1A Gene Associated with CAD, NAFLD, T2DM, Obesity, Hypertension, and Metabolic Diseases / S. Taghvaei, L. Saremi, S. Babaniamansour // *PPAR research*. – 2021. – P. 5544233. DOI: 10.1155/2021/5544233
264. Talib, J. Oxidation of endothelial nitric oxide synthase (eNOS) by

- myeloperoxidase-derived hypothiocyanous acid (HOSCN) is a potential cause of smoking-associated endothelial dysfunction / J. Talib, M. J. Davies // *Free Radical Biology and Medicine*. – 2012. – №. 53. – P. S180.
265. Tan, S. P. Role of Adiponectin in Immunity; Implications for Infectious Diseases and Cancer / S. P. Tan, A. D. Saleh, P. Tan // *LOJ Immunology & Infection Disease*. 2019. – Vol. 111. – P. 40-50.
266. Telmisartan attenuates diabetic nephropathy progression by inhibiting the dimerization of angiotensin type-1 receptor and adiponectin receptor-1 / D. Zha, T. Yao, L. Bao [et al.] // *Life sciences*. – 2019 – Vol.221 – . P.109–120. DOI: 10.1016/j.lfs.2019.01.044
267. The Melbourne rediabetes study: prediction of type1 diabetes mellitus using antibody and metabolic testing / P. G. Colman, P. McNair, H. Margaretts [et al.] // *The Medical Journal of Australia*. – 1998. – №169. – P.81-84. DOI: 10.5694/j.1326-5377.1998.tb140188.x
268. The polymorphism G894 T of endothelial nitric oxide synthase (eNOS) gene is associated with susceptibility to essential hypertension (EH) in Morocco / S. Nassereddine, H. Hassani Idrissi, R. Habbal [et al.] // *BMC Medical Genetics*. 2018. – Vol.27, №19(1). – P. 127. DOI: 10.1186/s12881-018-0638-1
269. The prevalence and characteristics of metabolic syndrome according to different definitions in China: a nationwide cross-sectional study, 2012-2015 / Y. Huang, L. Zhang, Wang Z. et al. // *BMC public health*. – 2022. – Vol. 22, №1. – P. 1869. DOI: 10.1186/s12889-022-14263-w
270. Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III), & National Cholesterol Education Program (NCEP). NCEP-defined metabolic syndrome, diabetes, and prevalence of coronary heart disease among NHANES III participants age 50 years and older / C. M. Alexander, P. B. Landsman, S. M. Teutsh [et al.] // *Diabetes*. – 2003. – Vol. 52, №5. – P. 1210–1214. DOI: 10.2337/diabetes.52.5.1210

271. Tissue-Specific Effects of Leptin on Glucose and Lipid Metabolism / S. Pereira, D. L. Cline, M. M. Glavas [et al.] // *Endocrine reviews*. – 2021. – Vol. 42, №1. – P. 1–28. DOI: 10.1210/endrev/bnaa027
272. Tumor necrosis factor- $\alpha$  converting enzyme inactivation ameliorates high-fat diet-induced insulin resistance and altered energy homeostasis / H. Kaneko, T. Anzai, K. Horiuchi [et al.] // *Circulation journal: official journal of the Japanese Circulation Society*. – 2011. – Vol.75, №10. – P. 2482–2490. DOI:10.1253/circj.cj-11-0182
273. Two defects contribute to hypothalamic leptin resistance in mice with diet-induced obesity / K. El-Haschimi, D. D. Pierroz, S. M. Hileman [et al.] // *Journal of Clinical Investigation*. – 2000. – Vol.105, №12. – P. 1827-1832. DOI: 10.1172/jci9842
274. Vaduganathan, M. Preventing and Treating Heart Failure with Sodium-Glucose Co-Transporter 2 Inhibitors / M. Vaduganathan, Jr J. L. Januzzi // *The American Journal of Medicine*. – 2019. – Vol. 132, №. 10. – P. S21-S29. DOI: 10.1016/j.amjcard.2019.10.026
275. Vibration disrupts vascular function in a model of metabolic syndrome / K. Krajnak, S. Waugh, C. Johnson C. [et al.] // *Industrial Health*. – 2009. – Vol.47, №5. – P. 533-542. – DOI: 10.2486/indhealth.47.533
276. Wronska, A. Structural and biochemical characteristics of various white adipose tissue depots / A. Wronska, Z. Kmiec // *Acta physiologica (Oxford, England)*. – 2012. – Vol.205, №2. – P.194–208. DOI:10.1111/j.1748-1716.2012.02409.x 284

## ПРИЛОЖЕНИЕ

## Патент



**Акты внедрения научной продукции****«УТВЕРЖДАЮ»**

Директор ФГБНУ ВСИМЭИ,  
Профессор РАН, д.м.н., профессор

О.Л. Лахман



«    »    2023 г.

**А К Т****об использовании (внедрении) результатов НИР**

«Прогнозирование риска развития абдоминального ожирения у лиц с  
вибрационной болезнью»

наименование медицинской технологии

**Результаты работы:** материалы медицинской технологии «Прогнозирование  
риска развития абдоминального ожирения у лиц с вибрационной болезнью»

Авторы: Кудалева И.В., Чистова Н.П., Маснавиева Л.Б.

наименование темы НИР разработки, авторы

использованы в образовательном процессе ФГБНУ «Восточно-Сибирский институт медико-экологических исследований» в аспирантуре по направлению «Медико-профилактическое дело» специализация «Медицина труда», а также в ординатуре по направлениям «Клиническая лабораторная диагностика», «Неврология» и «Терапия» (дисциплина «Профпатология»).

проведена апробация на 40 пациентах с вибрационной болезнью, прослушаны лекции и проведены практические занятия по применению технологии с ординаторами и аспирантами.


количество пролеченных больных, проведенных анализов, диагностических тестов и т.п.

В результате использования разработки получен научно-технический, социальный или экономический эффект: повышение качества диагностики, прогнозирования, профилактики, внедрение научных результатов в образовательный процесс.

Ответственный за внедрение:  
Руководитель центра профпатологии  
ФГБНУ ВСИМЭИ, к.м.н.  
Кодинцев И.Н.

  
« 05 » сентября 2023г.

Ответственный за передачу технологии:  
Заведующая КДЛ, д.м.н., доцент  
Кудалева И.В.

  
« 05 » сентября 2023г.

«УТВЕРЖДАЮ»

Директор ФГБНУ ВСИМЭИ,  
Профессор РАН, д.м.н., профессор  
О.Л. Лахман  
2023 г.



«УТВЕРЖДАЮ»

Директор ИГМАПО – филиал  
ФГБОУ ДПО РМАНПО  
д.м.н., профессор  
В.В. Шпрах  
2023 г.



## А К Т

**об использовании (внедрении) результатов НИР**  
**«Прогнозирование риска развития абдоминального ожирения у лиц с**  
**вибрационной болезнью»**  
наименование медицинской технологии

**Результаты работы:** материалы по медицинской технологии  
«Прогнозирование риска развития абдоминального ожирения у лиц с  
вибрационной болезнью»

Авторы: Кудалева И.В., Чистова Н.П., Маснавиева Л.Б.

использованы в образовательном процессе Иркутской государственной  
медицинской академии последипломного образования, включены в цикл  
лекций кафедры «Профпатология и гигиена».

В результате использования разработки получен научно-технический,  
социальный или экономический эффект: внедрение научных результатов в  
образовательный процесс.

Представитель ИГМАПО – филиал  
ФГБОУ ДПО РМАНПО, ответственный за  
внедрение:  
Доцент, к.м.н., отв. за учебный процесс,  
куратор цикла  
Бейгель Е.А.

«05» декабря 2023 г.

Представитель ФГБНУ ВСИМЭИ:  
Заместитель директора по научной работе,  
д.м.н., доцент  
Кудалева И.В.

«05» декабря 2023 г.

«УТВЕРЖДАЮ»  
 Директор ФГБНУ ВСИМЭИ,  
 Профессор РАН, д.м.н., профессор  
 О.Н. Лахман  
 «25» 12 2023 г.

«УТВЕРЖДАЮ»  
 Директор ФГБНУ «НИИ МТ»  
 Заслуженный деятель науки РФ  
 Академик РАН, д.м.н., профессор  
 И.В. Бухтияров  
 « » 2023 г.

### А К Т

**об использовании (внедрении) результатов НИР**  
**«Прогнозирование риска развития абдоминального ожирения у лиц с**  
**вибрационной болезнью»**  
 наименование медицинской технологии

**Результаты работы:** материалы по медицинской технологии «Прогнозирование риска развития абдоминального ожирения у лиц с вибрационной болезнью»

Авторы: Кудалева И.В., Чистова Н.П., Маснабиева Л.Б.  
 наименование темы НИР разработки, авторы

использованы в научно-образовательном процессе ФГБНУ «Научно-исследовательский институт медицины труда имени академика Н.Ф. Измерова»

проведена апробация на 20 пациентах

количество пролеченных больных, проведенных анализов, диагностических тестов и т.п.

В результате использования разработки получен научно-технический, социальный или экономический эффект: повышение качества образовательного процесса на циклах ПК и ПП «Профпатология»

Представитель ФГБНУ ВСИМЭИ, главный врач клиники ФГБНУ ВСИМЭИ, профессор, д.м.н.

Катаманова Е.В.

«25» 12 2023 г.

Заместитель директора по научной работе ФГБНУ «НИИ МТ»

Заслуженный деятель науки РФ, профессор, д.м.н.

Кузьмина Л.П.

«25» 12 2023 г.