

Маснави́ева Л.Б., Кудаева И.В., Наумова О.В., Чистова Н.П., Дьякович О.А.

Сравнительная оценка уровней кардиоспецифических аутоантител у лиц с профессиональной патологией, вызванной воздействием физических и химических факторов

ФГБНУ «Восточно-Сибирский институт медико-экологических исследований»,
665827, Ангарск

Введение. Патология сердечно-сосудистой системы является одной из преобладающих причин смертности населения. Установлено, что воздействие вибрации и ртути ассоциировано с развитием заболеваний сердца и сосудистой системы. В качестве маркеров эффектов этого воздействия можно рассматривать специфические аутоантитела.

Цель работы – сравнительная оценка уровней кардиоспецифических аутоантител у лиц с вибрационной болезнью (ВБ) и хронической ртутной интоксикацией (ХРИ).

Материал и методы. Обследованы пациенты с ВБ, ХРИ, работающие в контакте с токсикантом и в отдалённом постконтактном периоде, лица группы сравнения. Изучено относительное содержание специфических аутоантител к синтазе оксида азота (NOS), компонентам мембраны тромбоцитов (ТгМ), антигенам цитоплазмы нейтрофилов и эндотелиоцитов (с-ANCA), плазминогену, коллагену и белку PAPP-A в сыворотке крови пациентов.

Результаты. У лиц с ХРИ уровни аутоантител ТгМ, с-ANCA, к плазминогену ниже, а к коллагену – выше, чем в группе сравнения и у пациентов с ВБ. У 70% лиц с ХРИ выявлены повышенные уровни антител к коллагену. Среди пациентов с ХРИ повышенные уровни антител к NOS обнаружены у 60% лиц, контактирующих с ртутью, и не выявлены в отдалённом постконтактном периоде.

Заключение. Профиль кардиоспецифических аутоантител у пациентов с ВБ схож с таковым у лиц группы сравнения. В развитии эндотелиальной дисфункции у пациентов с ХРИ важную роль играют повышенные уровни АТ к коллагену и сниженные – к антигенам тромбоцитов и плазминогену. У пациентов с ХРИ, контактирующих с токсикантом, отмечается высокая частота гипериммунореактивности аутоантител к NO-синтазе и с-ANCA, которая снижается в отдалённом постконтактном периоде.

Ключевые слова: вибрационная болезнь; хроническая ртутная интоксикация; аутоантитела; эндотелий; синтаза оксида азота; коллаген

Для цитирования: Маснави́ева Л.Б., Кудаева И.В., Наумова О.В., Чистова Н.П., Дьякович О.А. Сравнительная оценка уровней кардиоспецифических аутоантител у лиц с профессиональной патологией, вызванной воздействием физических и химических факторов. Гигиена и санитария. 2020; 99 (10): 1086-1092. <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2020-99-10-1086-1092>

Для корреспонденции: Маснави́ева Людмила Борисовна, доктор биол. наук, ст. науч. сотр., лаб. иммуно-биохимических и молекулярно-генетических исследований ФГБНУ «Восточно-Сибирский институт медико-экологических исследований», 665827, Ангарск. E-mail: Masnavieva_Luda@mail.ru

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Участие авторов: концепция и дизайн исследования, утверждение окончательного варианта статьи – Кудаева И.В.; концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала; статистическая обработка результатов, написание и редактирование текста – Маснави́ева Л.Б.; сбор и обработка материала – Наумова О.В., Чистова Н.П., Дьякович О.А.

Поступила 10.07.2020

Принята к печати 18.09.2020

Опубликована 30.11.2020

Liudmila B. Masnavieva, Irina V. Kudaeva, Olga V. Naumova, Nadezhda P. Chistova, Olga A. Dyakovich

Comparative assessment of cardiac-specific autoantibodies levels in persons with occupational pathology caused by exposure to physical and chemical factors

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

Introduction. The pathology of the cardiovascular system is one of the dominant causes of mortality. It has been established that exposure to vibration and mercury is associated with the development of heart and vascular diseases. Specific autoantibodies can be used as markers of exposure effects.

The aim of the work was a comparative assessment of the levels of cardiac-specific autoantibodies in individuals with vibrational disease (VD) and chronic mercury intoxication.

Material and methods. We examined VD patients, with chronic mercury intoxication (CMI), who work in contact with a toxicant and in the long-term post-exposure period, and the comparison group. The relative content of specific autoantibodies to nitric oxide synthase (NOS), platelet membrane components (PMC), neutrophil cytoplasm, and vascular endothelial cell antigens (c-ANCA), plasminogen, collagen, and PAPP-A protein were studied in the patient's blood serum.

Results. In individuals with CMI, the levels of autoantibodies PCM, c-ANCA are lower for plasminogen and higher for collagen than in the comparison group and in VD patients. Elevated levels of anti-collagen antibodies were found in 70% of individuals with CMI. Among patients with CMI, elevated levels of antibodies to NOS were found in 60% of persons exposed to mercury and were not detected in the long-term post-exposure period.

Discussion. The high frequency of elevated levels of antibodies to collagen and correlations between their level and the rest of the indices may indicate its important role in the development of endothelial dysfunction in persons with CMI. Elevated levels of autoantibodies to NOS in patients exposed to mercury are accompanied by a decrease in NO levels and may be an important part of the pathogenesis of endothelial dysfunction.

Conclusion. The profile of cardiac-specific autoantibodies in VD patients is similar to that in the comparison group. Elevated levels of antibodies to collagen and decreased levels of antigens of platelets and plasminogen play an important role in the development of endothelial dysfunction in patients with CMI. The high frequency of hyperimmunoreactivity of autoantibodies to NOS and c-ANCA, which is observed in patients with CMI who are in contact with a toxicant, decreases in the long-term post-exposure period.

Key words: vibration disease; chronic mercury intoxication; autoantibodies; endothelium; nitric oxide synthase; collagen

For citation: Masnavieva L.B., Kudaeva I.V., Naumova O.V., Chistova N.P., Dyakovich O.A. Comparative assessment of cardiac-specific autoantibodies levels in persons with occupational pathology caused by exposure to physical and chemical factors. *Gigiena i Sanitariya (Hygiene and Sanitation, Russian Journal)*. 2020; 99 (10): 1086-1092. <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2020-99-10-1086-1092> (In Russ.)

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

Information about the authors:

Masnavieva L.B., <https://orcid.org/0000-0002-1400-6345>; Kudaeva I.V., <https://orcid.org/0000-0002-5608-0818>; Naumova O.V., <https://orcid.org/0000-0002-5353-2268>; Chistova N.P., <https://orcid.org/0000-0002-1206-6379>; Dyakovich O.A., <https://orcid.org/0000-0002-4903-1401>

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

Acknowledgment. The work was performed within the funds allocated for the implementation of the state task East-Siberian Institute of Medical and Ecological Research.

Contribution: Kudaeva I.V. – concept and design of the study and approval of the final version of the article; Masnavieva L.B. – concept and design of the study, collection and processing of material, statistical processing, writing and editing the text; Naumova O.V., Chistova N.P., and Dyakovich O.A. – collection and processing of material. All coauthors – approval of the final version of the article, responsibility for the integrity of all parts of the article.

Received: July 10, 2020

Accepted: September 18, 2020

Published: November 30, 2020

Введение

Патология сердечно-сосудистой системы является одной из преобладающих среди причин смертности населения. К факторам, повышающим вероятность её возникновения, относятся метаболический синдром, сахарный диабет, курение, генетическая предрасположенность, а также некоторые производственные факторы [1–6]. Установлено, что вибрация, действуя на эндотелий сосудов, приводит к развитию его дисфункции, нарушению системного гемостаза и обуславливает развитие сердечно-сосудистых заболеваний [2, 3]. Воздействие ртути также ассоциировано с развитием заболеваний сердца и сосудистой системы [4–8]. При хронической ртутной интоксикации (ХРИ) отмечаются изменения липидного обмена проатерогенной направленности, сосудистые нарушения в виде церебрального атеросклероза, развитие эндотелиальной дисфункции [9–11]. Таким образом, воздействие как вибрации, так и ртути на организм работающих вызывает изменение основных функций эндотелия (поддержание гемоваскулярного гомеостаза, модуляция воспаления, регуляция тонуса и проницаемости сосудов), в результате чего происходит формирование эндотелиальной дисфункции. Учитывая, что механизмы действия физических и химических факторов на сосудистую систему различны, можно ожидать, что степень нарушений различных функций эндотелия будет неодинакова и зависеть от воздействующего фактора. В качестве маркеров эффектов этого воздействия можно рассматривать специфические аутоантитела (ауто-АТ) к компонентам клеток эндотелия и молекулам, участвующим в процессах тромбообразования. Доказано, что изменения уровня ауто-АТ характерны для развития любого патологического процесса и вызваны тем, что, выступая в роли опсоинов-сигнатур, маркирующие эндогенные молекулы, они участвуют в апоптозе клеток-мишеней [12].

Целью работы являлась сравнительная оценка уровней кардиоспецифических аутоантител у лиц с вибрационной болезнью (ВБ) и ХРИ.

Материал и методы

Исследование проведено с разрешения локального этического комитета и письменного информированного согласия обследуемых. 1-ю группу составили 125 пациентов с ВБ 1–2-й степени, обусловленной сочетанным воздействи-

ем локальной и общей вибрации, 89 человек с ХРИ вошли во 2-ю группу. Группа сравнения состояла из 53 мужчин, не контактировавших в профессиональной деятельности с физическими и химическими факторами. Средний возраст в группах составил $52,0 \pm 0,6$, $51,1 \pm 0,6$ и $50,4 \pm 0,9$ года соответственно. 2-ю группу разделили на подгруппы в зависимости от стадии заболевания: подгруппу 2а составили 25 пациентов с 1-й и 2-й стадиями ХРИ, работающие на момент обследования в контакте с ртутью, подгруппу 2б – 64 мужчин с 3-й и 4-й стадиями заболевания, не контактирующие с токсикантом 5 и более лет. Критериями включения в исследование являлись: отсутствие на момент обследования острых и хронических неинфекционных заболеваний в стадии обострения, отсутствие в анамнезе онкологических заболеваний, почечной и печёночной недостаточности, болезней сердечно-сосудистой системы (инсульт, инфаркт миокарда, ишемическая болезнь сердца).

В сыворотке крови при помощи иммуноферментного анализа изучено относительное содержание специфических ауто-АТ к синтазе оксида азота (NOS), компонентам мембраны тромбоцитов (ТгМ), антигенам цитоплазмы нейтрофилов и клеток эндотелия сосудов (c-ANCA), плазминогену, коллагену и белку РAPP-A. Перечисленные выше антитела отражают состояние сосудистого русла и процессов, протекающих в нём, и могут рассматриваться в качестве маркеров эндотелиальной дисфункции. Для определения их уровней использовали наборы реагентов ЭЛИ-ангио-Тест (МИЦ «Иммункулус», Россия). Расчёт результатов осуществляли в соответствии с инструкцией фирмы – производителя реагентов. На первом этапе вычисляли относительную оптическую плотность для каждого антигена образца с использованием контрольной сыворотки, входящей в состав набора реагентов. Далее эти значения были использованы для расчёта средней индивидуальной иммунореактивности организма индивида (учитывали все 12 антигенов панели – перечисленные выше, а также компоненты мембраны и цитоплазмы клеток миокарда, β 1-адренорецепторы, кардиомиозин, Fc-фрагмент иммуноглобулина G, нативная ДНК). Относительное содержание ауто-АТ рассчитывали как отклонение относительной оптической плотности от средней индивидуальной иммунореактивности. Отклонения в диапазоне $[-20 - +10\%]$ являются нормальными [13], интервал 0,8–1,1 условная единица (у.е.) является референтным для относительного содержания специфических ауто-АТ.

Относительное содержание кардиоспецифических аутоантител у пациентов с профессиональной патологией, Me (LQ–UQ)

Показатель	Группа сравнения	1-я группа	2-я группа		$P_{\text{дисп}}$
			подгруппа 2а	подгруппа 2б	
Ауто-АТ ТгМ, у.е.	0,93 (0,82–1,01)	0,96 (0,89–1,06)	0,74 (0,66–0,81)*, #	0,75 (0,64–0,80)*, #	0,000
Ауто-АТ с-ANCA, у.е.	1,00 (0,94–1,07)	0,99 (0,95–1,11)	0,87 (0,70–1,03)*	0,93 (0,85–1,05)*	0,001
Ауто-АТ к NOS, у.е.	1,02 (0,94–1,12)	0,99 (0,93–1,05)	0,99 (0,75–1,11)	0,96 (0,87–1,05)	0,182
Ауто-АТ к плазминогену, у.е.	1,00 (0,92–1,06)	0,95 (0,89–1,05)	0,77 (0,66–0,97)*, #	0,93 (0,76–1,08)	0,001
Ауто-АТ к RAPP-A, у.е.	1,06 (0,97–1,20)	1,04 (0,98–1,11)	1,07 (1,00–1,45)	1,10 (0,95–1,21)	0,250
Ауто-АТ к коллагену, у.е.	0,96 (0,89–1,05)	0,95 (0,87–1,01)	1,37 (1,12–1,77)*, #	0,79 (0,95–1,39)*, #	0,000

Примечание. *, # – различия статистически значимы по отношению к 1-й группе и группе сравнения соответственно, $p < 0,008$; $P_{\text{дисп}}$ – уровень статистической значимости различий в тесте Краскела–Уоллиса.

Анализ результатов осуществляли в программе Statistica 6.0. Распределение некоторых признаков в выборке не соответствовало нормальному (метод Шапиро–Уилка), поэтому сравнение количественных показателей выполняли при помощи теста Краскела–Уоллиса, U -критерия Манна–Уитни, корреляционный анализ – ранговой корреляции Спирмена (R). Результаты представлены в виде медианы, 25-го и 75-го квартилей (Me (LQ–UQ)). Критерий хи-квадрат (χ^2), результаты которого представлены в виде процентов и доверительного интервала (ДИ), использовали для сравнения частот встречаемости отклонений изучаемых показателей от референтных уровней. Критический уровень статистической значимости различий (p) составил 0,05 для тестов Краскела–Уоллиса, корреляции Спирмена и χ^2 и 0,008 – для U -критерия Манна–Уитни.

Результаты

В результате исследований установлено, что у пациентов с ХРИ (подгруппы 2а и 2б) относительное содержание ауто-АТ ТгМ было ниже, чем в группе сравнения ($p < 0,001$, $p < 0,001$) и у лиц с ВБ ($p < 0,001$, $p < 0,001$) (табл. 1).

Уровни ауто-АТ к антигенам цитоплазмы нейтрофилов и эндотелиоцитов (с-ANCA) в подгруппах 2а и 2б были ниже, чем в 1-й группе ($p = 0,002$ и $p = 0,003$), но не различались с группой сравнения ($p = 0,011$ и $p = 0,044$). Относительное содержание АТ к плазминогену в подгруппе 2а было статистически значимо ниже, чем в группе сравнения ($p < 0,001$) и у пациентов с ВБ ($p = 0,001$), при этом оно значимо не различалось с показателями подгруппы 2б ($p = 0,061$). Следует отметить разнонаправленные изменения уровня АТ к коллагену в подгруппах пациентов с ХРИ – в подгруппе 2а этот показатель был выше, чем в группе сравнения ($p < 0,001$) и у лиц с ВБ ($p < 0,001$), в то время как для подгруппы 2б было характерно наиболее низкое содержание ($p < 0,001$ по отношению к 1-й и группе сравнения). Межгрупповых различий уровней ауто-АТ к NOS и белку RAPP-A не выявлено ($p = 0,182$ и $p = 0,250$). Профиль кардиоспецифических ауто-АТ для изучаемых групп представлен на рис. 1.

При оценке частоты отклонений изучаемых показателей от референтных уровней установлено, что для пациентов с ХРИ характерна высокая доля лиц с пониженным содержанием ряда ауто-АТ. Почти три четверти обследованных 2-й группы имели пониженные уровни ауто-АТ ТгМ, третья часть пациентов – пониженное содержание АТ к плазминогену, у каждого пятого выявлено снижение показателей АТ с-ANCA и ауто-АТ к NOS (табл. 2). Среди пациентов с ВБ доля лиц с пониженными уровнями этих показателей не превышала 10%. В 1-й группе доля лиц с пониженным содержанием ауто-АТ ТгМ была меньше, чем в группе сравнения ($p = 0,022$). Частота низких уровней ауто-АТ к RAPP-A в группах не различалась и была менее 5%.

В результате корреляционного анализа установлено, что связи, которые наблюдались в группе сравнения, отсутствовали или имели меньшую силу в 1-й и 2-й группах. При этом у лиц с профессиональной патологией присутствуют другие, возможно, патологические связи. Также следует отметить, что в подгруппах лиц с ХРИ ассоциации между показателями были различны (табл. 3).

Важно отметить, что в подгруппе 2б выявлены корреляционные зависимости между уровнями ауто-АТ к коллагену и содержанием АТ с-ANCA, ауто-АТ к NOS и плазминогену, которые представлены на точечных графиках рассеяния с линейной аппроксимацией (рис. 2). Возможно, эти связи свидетельствуют о важной роли коллагена в патогенезе эндотелиальной дисфункции.

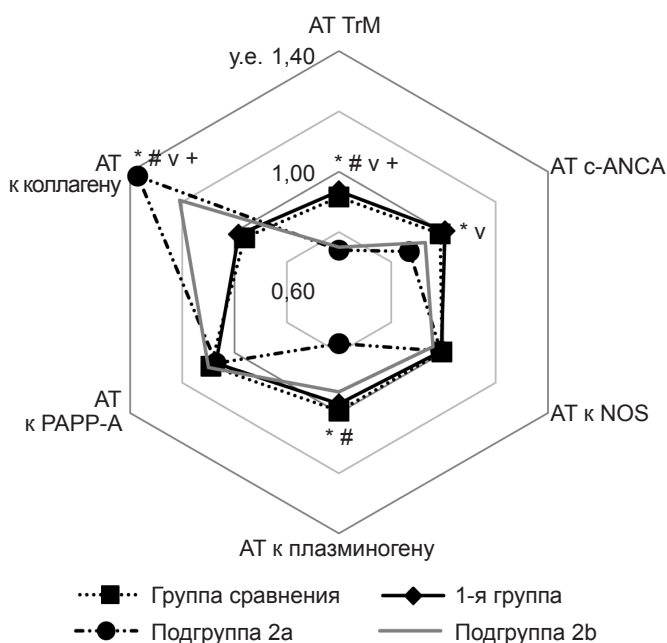


Рис. 1. Относительное содержание специфических аутоантител у пациентов с вибрационной болезнью и хронической ртутной интоксикацией; *, # – различия статистически значимы между подгруппой 2а и группами 1-й и сравнения соответственно, $p < 0,008$; v, + – различия статистически значимы между подгруппой 2б и группами 1-й и сравнения соответственно, $p < 0,008$.

Таблица 2

Частота отклонений содержания специфических аутоантител от референтных значений у пациентов с профессиональной патологией, % [ДИ]

Показатель	Отклонение от нормы	Группа сравнения	1-я группа	2-я группа		
				все	подгруппа 2а	подгруппа 2б
Ауто-АТ к NOS	Ниже	1,9 [0,0–5,5]	5,0 [1,2–8,8]	20,2 [11,9–28,6]*, #	32,0 [13,7–50,3]*	15,6 [6,7–24,5]*, v
	Выше	28,3 [16,2–40,4]	12,8 [6,9–18,7]*	16,9 [9,1–24,6]	60,0 [40,8–79,2]*	0,0 [0,0–0,0]*, v
Ауто-АТ ТгМ	Ниже	22,6 [11,4–33,9]	10,0 [4,7–15,3]*	74,2 [65,1–83,3]*, #	68,0 [49,7–86,3]*	76,6 [66,2–86,9]*
	Выше	1,9 [0,0–5,6]	8,8 [3,8–13,8]*	0,0 [0,0–0,0]#	0,0 [0,0–0,0]	0,0 [0,0–0,0]
Ауто-АТ с-ANCA	Ниже	7,6 [0,4–14,7]	5,0 [1,2–8,8]	21,4 [12,8–29,9]*, #	36,0 [17,2–54,8]*	15,6 [6,7–24,5]v
	Выше	17,0 [6,9–27,1]	20,8 [13,7–27,9]	21,4 [12,8–29,9]	20,0 [4,3–35,7]	21,9 [11,8–32,0]
Ауто-АТ к плазминогену	Ниже	3,8 [0,0–8,9]	10,0 [4,7–15,3]	36,0 [26,0–45,9]*, #	48,0 [28,4–67,6]*	31,3 [19,9–42,6]*
	Выше	15,1 [5,5–24,7]	12,8 [6,9–18,7]	19,1 [10,9–27,3]	16,0 [1,6–30,4]	20,3 [10,5–30,2]
Ауто-АТ к PAPPA	Ниже	1,9 [0,0–5,6]	0,0 [0,0–0,0]	2,3 [0,0–5,3]	4,0 [0,0–11,7]	4,6 [0,0–4,6]
	Выше	41,5 [28,2–54,8]	33,6 [25,3–41,9]	47,2 [36,8–57,6]#	44,0 [24,5–63,5]	48,4 [36,2–60,7]
Ауто-АТ к коллагену	Ниже	9,4 [1,6–17,3]	13,0 [7,1–18,9]	5,4 [0,0–7,1]	8,0 [0,0–18,6]	4,6 [0,0–4,6]
	Выше	15,1 [5,5–24,7]	8,8 [3,8–13,8]	69,7 [60,1–79,2]*, #	76,0 [59,3–92,7]*, #	67,2 [55,7–78,7]*, #

Примечание. *, # – различия статистически значимы по отношению к 1-й группе и группе сравнения соответственно, $p < 0,05$; v – различия статистически значимы между подгруппами 2а и 2б, $p < 0,05$.

Таблица 3

Корреляционные связи между уровнями аутоантител у пациентов с профессиональной патологией

Показатель	Группа сравнения		1-я группа		2-я группа			
	R	p	R	p	подгруппа 2а		подгруппа 2б	
					R	p	R	p
АТ ТгМ – АТ к PAPPA	–0,45	0,001	–0,36	0,000	–	–	–0,25	0,047
АТ ТгМ – АТ к NOS	–	–	–	–	0,58	0,003	–	–
АТ ТгМ – АТ к коллагену	–	–	–0,31	0,000	–0,48	0,018	–	–
АТ с-ANCA – АТ к NOS	–0,31	0,025	–	–	–	–	–	–
АТ с-ANCA – АТ ТгМ	0,30	0,037	–	–	–	–	–	–
АТ с-ANCA – АТ к PAPPA	–0,68	0,000	–0,35	0,000	–	–	–0,32	0,011
АТ с-ANCA – АТ к коллагену	–	–	–0,37	0,000	–0,42	0,041	–0,39	0,001
АТ к плазмину – АТ к PAPPA	–0,47	0,000	–	–	–	–	–	–
АТ к плазмину – АТ к коллагену	–	–	–	–	–	–	–0,44	0,000
АТ к коллагену – АТ к PAPPA	–0,30	0,031	–	–	–	–	–	–
АТ к коллагену – АТ к NOS	–	–	–	–	–0,64	0,001	–0,45	0,000
АТ к PAPPA – АТ к NOS	–	–	–	–	–0,44	0,031	–	–

Примечание. Представлены коэффициенты ранговой корреляции Спирмена (R) и уровень статистической значимости (p) для случаев с $R > 0,3$ и $p < 0,05$.

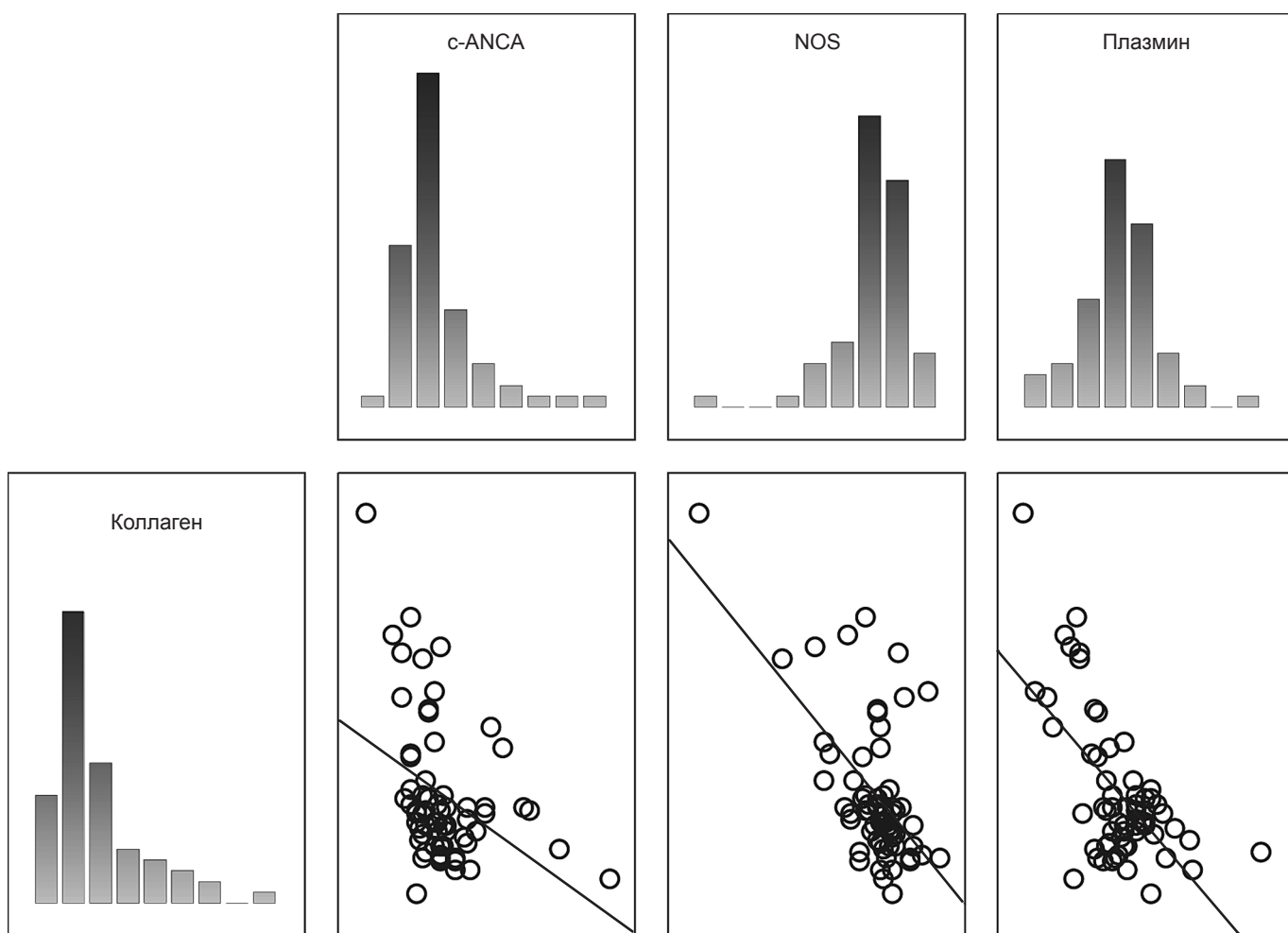


Рис. 2. Диаграммы ассоциаций относительного содержания аутоантител у пациентов с ХРИ в отдалённом периоде интоксикации.

Обсуждение

В результате проведённых исследований выявлено, что профиль содержания специфических ауто-АТ у пациентов с ВБ был схож с таковым у лиц группы сравнения, межгрупповые различия изучаемых показателей у пациентов с ХРИ обусловлены большей частотой встречаемости низких уровней ауто-АТ ТгМ, с-ANCA, антител к плазминогену и высоких — к коллагену. Поскольку ауто-АТ участвуют в клиренсе организма от продуктов естественного катаболизма и апоптоза, их повышенные уровни имеют важное клиническое значение — являются маркерами усиления метаболизма и апоптоза при развитии патологических процессов. Гипоиммунореактивность чаще является физиологичной, но может быть обусловлена и патологическим ингибированием продукции антител или их избыточным связыванием [13]. Поэтому сниженная продукция ауто-АТ может свидетельствовать о дезадаптивной реакции той или иной системы [14]. В связи с этим обращает на себя внимание высокая частота отклонений содержания ауто-АТ от референтных уровней в группе лиц с ХРИ как в сторону повышенных, так и пониженных значений. Доля лиц с оптимальными значениями ауто-АТ той или иной специфичности во 2-й группе варьировала от 26 до 64%, в то время как среди пациентов 1-й группы таковых было 69–82%, а в группе сравнения — 67–81%.

При обсуждении полученных результатов следует отметить несколько моментов, отражающих сходство и различия в механизмах формирования эндотелиальной дисфункции

при воздействии физических и химических факторов. Так, в изучаемых группах гипериммунореактивность АТ к нейтрофилам и плазминогену встречалась в 13–21% случаев. Поскольку антигеном для АТ с-ANCA является лизосомальная протеиназа [15], повышение уровней этих ауто-АТ указывает на активацию нейтрофилов и может свидетельствовать о повреждении эндотелия, сосудистом воспалении у лиц с профессиональной патологией и у группы сравнения. Данный факт указывает на то, что повышение уровней АТ с-ANCA, возможно, не обусловлено воздействием производственных факторов, в то время как их снижение характерно только для лиц, контактировавших с ртутью.

Для всех групп обследованных характерна высокая частота встречаемости повышенных уровней ауто-АТ к белку RAPP-A, относящемуся к матриксным металлопротеиназам. В ответ на повреждение тканей при воспалительных процессах фибробласты активно секретируют этот белок, который оказывает защитное действие на сосуды через высвобождение активного IGF-I, усиливающего вазодилатацию, стимулирующего неоангиогенез и оказывающего цитопротективное действие. Поэтому при необходимости повышения уровней IGF-1 активируется секреция белка RAPP-A [14, 18–21]. В связи с этим можно предположить, что повышенные уровни ауто-АТ к белку RAPP-A свидетельствуют об активации синтеза этого протеина в результате воспалительных реакций в эндотелии и не связаны с воздействием вибрации и паров ртути в профессиональной деятельности.

Известно, что в ответ на внешнее воздействие происходит развитие воспалительных процессов и наблюдается повышение уровня оксида азота (NO), однако показано, что при хроническом воздействии фактора может происходить снижение его концентрации [16]. Ранее установлено, что гипериммунореактивность сывороточных ауто-АТ к NO-синтазе ассоциирована со снижением в крови концентрации стабильных метаболитов NO [17]. Поэтому повышенные уровни ауто-АТ к NOS, выявленные у 60% пациентов группы Па, могут свидетельствовать об аутоиммунном снижении у них уровня NO, которое вызывает усиление вазоконстрикции и является частью патогенеза эндотелиальной дисфункции при ХРИ. Подтверждением данного предположения являются исследования, свидетельствующие о снижении содержания NO у лиц, подвергавшихся воздействию ртути [11]. Важно, что в постконтактном периоде ХРИ, несмотря на снижение уровней ауто-АТ до нормальных величин, уровень метаболитов NO остаётся сниженным [11], что свидетельствует о переключении на другие механизмы регулирования уровней оксида азота и требует их дальнейшего изучения.

Для пациентов с ХРИ важное патогенетическое значение имеет повышенный уровень коллагена в крови. Известно, что коллагены составляют треть от общего белка организма, но в норме они малодоступны для иммунокомпетентных клеток, так как от кровотока их отделяет слой эндотелиальных клеток и базальная мембрана [22]. Однако в условиях воспаления, на которое указывают повышенные уровни высокочувствительного С-реактивного белка и провоспалительных цитокинов у лиц с ртутной интоксикацией [23, 24], проницаемость базальной мембраны увеличивается. Это приводит к тому, что растворимая форма коллагена проникает через неё и способствует появлению ауто-АТ [22, 25], повышенные уровни которых выявлены у 70% пациентов 2-й группы. На важную роль ауто-АТ к коллагену в развитии дисфункции эндотелия у группы лиц с ХРИ также указывают корреляционные связи этого показателя с остальными.

Также следует обратить внимание на высокую частоту встречаемости пониженных уровней ауто-АТ ТгМ у лиц, под-

вергавшихся воздействию ртути. Эти антитела связываются с гликопротеиновыми комплексами Па, ППб, расположенными на наружной поверхности мембраны тромбоцитов, что приводит к нарушению их функций, уменьшению продолжительности жизни [26, 27] и вызывает нарушения в системе свёртывания крови [28, 29]. Учитывая, что для ХРИ нехарактерна значительная тромбоцитопения, можно предположить, что гипоиммунореактивность АТ ТгМ в данной группе лиц вызвана патологическим ингибированием их продукции или избыточным связыванием антиидиотипическими антителами. Об изменениях в процессах свёртывания крови у пациентов с ХРИ также могут свидетельствовать пониженные уровни ауто-АТ к плазминогену, который является неактивным предшественником плазмина, активирующего растворение фибриновых тромбов. При воспалительных процессах цитокины, фактор некроза опухоли, ангиотензин II и другие факторы стимулируют экспрессию ингибитора активаторов плазминогена (РАИ 1), который содержится в большом количестве в тромбоцитах и высвобождается при активации их агрегации, что приводит к снижению образования плазмина из плазминогена [30, 31]. Таким образом, снижение содержания плазмина, о котором косвенно свидетельствуют пониженные уровни ауто-АТ к плазминогену, указывает на его вовлечённость в патологические процессы, обуславливающие развитие эндотелиальной дисфункции у лиц с ХРИ.

Заключение

В результате проведённых исследований установлено, что профиль кардиоспецифических ауто-АТ у пациентов с ВБ схож с таковым у лиц группы сравнения. В развитии эндотелиальной дисфункции у пациентов с ХРИ важную роль играют повышенные уровни АТ к коллагену и сниженные — к антигенам тромбоцитов и плазминогену. У пациентов с ХРИ, контактирующих с токсикантом, отмечается высокая частота гипериммунореактивности ауто-АТ к NO-синтазе и ANCA, которая снижается после прекращения контакта с ним.

Литература

(п.п. 4, 6–8, 20–22, 27, 29, 31 см. References)

1. Голухова Е.З., Кузнецова Е.В. Реваскуляризация миокарда у больных ИБС в сочетании с сахарным диабетом 2-го типа: обзор современных технологий. *Сахарный диабет*. 2016; 19(5): 406–13. <https://doi.org/10.14341/dm8031>
2. Глотов А.С., Ивашенко Т.Э., Образцова Г.И., Баранов В.С. Молекулярно-генетическая диагностика предрасположенности к артериальной гипертензии. *Клинико-лабораторный консилуим*. 2008; (4): 46–50.
3. Бабанов С.А., Бараева Р.А. Актуальность и перспективы оценки биомаркеров эндотелиальной дисфункции при вибрационной болезни и её сочетании с артериальной гипертензией. *Управление качеством медицинской помощи*. 2017; (1-2): 48–52.
5. Созаева Т.А., Лешанкина Н.Ю., Усанова А.А. Анализ поражения сердечно-сосудистой системы при хронической профессиональной ртутной интоксикации. *Вестник Мордовского университета*. 2013; (1–2): 71–5.
9. Андреева О.К., Колесов В.Г., Лахман О.Л. Поражение нервной системы в отдалённом периоде хронической ртутной интоксикации. *Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра Сибирского отделения Российской академии медицинских наук*. 2002; (3): 72–5.
10. Кудалева И.В., Маснавиева Л.Б., Бударина Л.А. Особенности и закономерности нарушений биохимических процессов у работающих в условиях воздействия различных токсикантов. *Экология человека*. 2011; (1): 3–10.
11. Наумова О.В., Кудалева И.В., Маснавиева Л.Б., Катаманова Е.В. Дисфункция эндотелия как патогенетический фактор токсической энцефалопатии при хроническом воздействии ртути. *Медицина труда и промышленная экология*. 2017; 57(10): 20–4.
12. Полетаев А.Б. *Физиологическая иммунология — естественные аутоантитела и проблемы наномедицины*. М.: Миклош; 2011.
13. Полетаев Б.А. *Новые подходы к раннему выявлению патологических изменений в организме человека. Методические рекомендации для врачей*. М.: Иммунокулус; 2011.
14. Васильева И.Г., Глоба М.В., Чопик Н.Г., Сницар Н.Д. Оценка иммунобиохимических маркеров у пациентов с аневризматическим субарахноидальным кровоизлиянием. *Неврология и нейрохирургия. Восточная Европа*. 2013; (2): 69–79.
15. Чучалин А.Г. Первичные системные и лёгочные васкулиты. *Русский медицинский журнал*. 2001; (21): 912–9.
16. Луцкий И.С., Лютикова Л.В., Луцкий Е.И. Патологические механизмы формирования эндотелиальной дисфункции в условиях хронического стресса. *Вестник Российской военно-медицинской академии*. 2017; (1): 37–2.
17. Кудалева И.В., Маснавиева Л.Б., Дьякович О.А., Бейгель Е.А., Шаяхметов С.Ф., Авраменко К.А. Биохимические маркеры эндотелиальной дисфункции и состояния сердечно-сосудистой системы у лиц с профессиональной бронхолегочной патологией. *Медицина труда и промышленная экология*. 2017; 57(1): 6–10.
18. Каюмова Г.Х., Разин В.А. Клиническое значение белковых факторов роста и повреждения у пациентов с острым коронарным синдромом. *Российский кардиологический журнал*. 2016; 21(12): 53–7. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2016-12-53-57>
19. Тарасов А.А., Слепухина Е.А., Давыдов С.И., Бочкарева О.И., Гальченко О.Е., Бабаева А.Р. Прогностическое значение оценки маркеров системного воспаления при бессимптомном атеросклерозе и ишемической болезни сердца. *Цитокины и воспаление*. 2015; 14(4): 50–8.
23. Бодиенкова Г.М., Рукавишников В.С., Боклаженко Е.В. Оценка иммунорегуляторных маркеров в течение нейротоксикации ртути в постконтактном периоде. *Гигиена и санитария*. 2016; 95(12): 1138–41. <https://doi.org/10.18821/0016-9900-2016-95-12-1138-1141>
24. Попкова О.В., Кудалева И.В., Маснавиева Л.Б. Некоторые подходы к определению дисфункции эндотелия при профессиональных заболеваниях токсической этиологии. *Медицинский алфавит*. 2012; (4): 55–7.

25. Аверин Е.Е., Чернова С.И., Зборовская И.А. Сердечно-сосудистое ремоделирование, повышение уровней провоспалительных цитокинов и иммунные реакции на коллаген у больных хронической сердечной недостаточностью и депрессией. *Вестник новых медицинских технологий*. 2010; 17(2): 96–8.
26. Минеева Н.В., Кробинец И.И., Блинов М.Н., Капустин С.И. Антигены и антитела к тромбоцитам (обзор литературы). *Онкогематология*. 2013; 8(3): 60–8.
28. Ганцева Х.Х., Габитова Д.М., Сулейманова Л.Т. Оценка состояния органов и систем больного на основе изменений в содержании маркерных аутоантител. *Креативная хирургия и онкология*. 2012; (3): 79–4. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2012-0-3-79-84>
30. Айсина Р.Б., Мухаметова Л.И. Структура и функции системы плазминоген/плазмин. *Биоорганическая химия*. 2014; 40(6): 642. <https://doi.org/10.7868/S0132342314060025>

References

1. Golukhova E.Z., Kuznetsova E.V. Myocardial revascularization in patients with type 2 diabetes mellitus: An overview of modern techniques. *Sakharnyy diabet*. 2016; 19(5): 406–13. <https://doi.org/10.14341/dm8031> (in Russian)
2. Glotov A.S., Ivashchenko T.E., Obratsova G.I., Baranov V.S. Molecular genetic diagnosis of predisposition to arterial hypertension. *Kliniko-laboratorny konsilium*. 2008; (4): 46–50. (in Russian)
3. Babanov S.A., Baraeva R.A. Actuality and prospects of assessment of endothelial dysfunction biomarkers in vibration disease and its combination with arterial hypertension. *Upravlenie kachestvom meditsinskoj pomoshchi*. 2017; (1–2): 48–52. (in Russian)
4. Shpagina L.A., Gerasimenko O.N., Drobyshev V.A., Kuznetsova G.V. Endothelial hemostatic predictors of cardiovascular risk in patients with vibration disease in combination with the arterial hypertension. *Journal of Siberian Medical Sciences*. 2017; (1): 3–6.
5. Sozaeva T.A., Leshchankina N.Yu., Usanova A.A. Analysis of cardiovascular damage in chronic occupational mercury intoxication. *Vestnik mordovskogo universiteta*. 2013; (1–2): 71–5. (in Russian)
6. Hallgren C.G., Hallmans G., Jansson J.H., Marklund S.L., Huhtasaari F., Schütz A., et al. Markers of high fish intake are associated with decreased risk of a first myocardial infarction. *Br. J. Nutr.* 2001; 86(3): 397–4. <https://doi.org/10.1079/bjn2001415>
7. Landmark K., Aursnes I. Mercury, fish, fish oil and the risk of cardiovascular disease. *Tidsskr Nor Laegeforen*. 2004; 124(2): 198–200. (in Norwegian)
8. Wennberg M., Strömberg U., Bergdahl I.A., Jansson J.H., Kauhanen J., Norberg M., et al. Myocardial infarction in relation to mercury and fatty acids from fish: a risk-benefit analysis based on pooled Finnish and Swedish data in men. *Am. J. Clin. Nutr.* 2012; 96(4): 706–3. <https://doi.org/10.3945/ajcn.111.033795>
9. Andreeva O.K., Kolesov V.G., Lakhman O.L. Damage to the nervous system in the long-term period of chronic mercury intoxication. *Byulleten' Vostochno-Sibirskogo nauchnogo tsentra Sibirskogo otdeleniya rossijskoy akademii meditsinskikh nauk*. 2002; (3): 72–5. (in Russian)
10. Kudaeva I.V., Masnavieva L.B., Budarina L.A. Peculiarities and laws of abnormalities in biochemical processes in working persons under impact of different. *Ekologiya cheloveka*. 2011; (1): 3–10. (in Russian)
11. Naumova O.V., Kudaeva I.V., Masnavieva L.B., Katamanova E.V. Endothelial dysfunction as pathogenetic factors of toxic encephalopathy in chronic mercury exposure. *Meditsina truda i promyshlennaya ekologiya*. 2017; 57(10): 20–4. (in Russian)
12. Poletaev A.B. *Physiological Immunology – Natural Autoantibodies and Problems of Nanomedicine [Fiziologicheskaya immunologiya – estestvennye autoantitela i problemy nanomeditsiny]*. Moscow: Miklosh; 2011. (in Russian)
13. Poletaev B.A. *New Approaches to Early Detection of Pathological Changes in the Human Body [Novye podkhody k rannemu vyyavleniyu patologicheskikh izmeneniy v organizme cheloveka. Metodicheskie rekomendatsii dlya vrachej]*. Metodicheskie rekomendatsii dlya vrachej. Moscow: Immunkulus; 2011. (in Russian)
14. Vasil'eva I.G., Globa M.V., Chopik N.G., Snitsar N.D. Evaluation of immune and biochemical markers in patients with aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Nevrologiya i neyrokhirurgiya. Vostochnaya Evropa*. 2013; (2): 69–79. (in Russian)
15. Chuchalin A.G. Primary systemic and pulmonary vasculitis. *Russkiy meditsinskiy zhurnal*. 2001; (21): 912–9. (in Russian)
16. Lutskiy I.S., Lyutikova L.V., Lutskiy E.I. The pathophysiologic mechanisms of formation endothelial dysfunction in condition of the chronic psychomotor stress. *Vestnik Rossiyskoy voenno-meditsinskoj akademii*. 2017; (1): 37–2. (in Russian)
17. Kudaeva I.V., Masnavieva L.B., D'yakovich O.A., Beygel' E.A., Shayakhmetov S.F., Avramenko K.A. Biochemical markers of endothelial dysfunction and cardiovascular system state in patients with occupational bronchopulmonary diseases. *Meditsina truda i promyshlennaya ekologiya*. 2017; 57(1): 6–10. (in Russian)
18. Kayumova G.Kh., Razin V.A. Clinical significance of protein growth and injury factors in acute coronary syndrome. *Rossiyskiy kardiologicheskij zhurnal*. 2016; 21(12): 53–7. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2016-12-53-57> (in Russian)
19. Tarasov A.A., Slepukhina E.A., Davydov S.I., Bochkareva O.I., Gal'chenko O.E., Babaeva A.R. Prognostic value of systemic inflammatory markers in asymptomatic atherosclerosis and coronary heart disease. *Tsitokiny i vospalenie*. 2015; 14(4): 50–8. (in Russian)
20. Conti E., Carrozza C., Capoluongo E., Volpe M., Crea F., Zuppi C., et al. Insulina-like growth factor-1 as a vascular protective factor. *Circulation*. 2004; 110(15): 2260–5. <https://doi.org/10.1161/01.cir.0000144309.87183.fb>
21. Zhabin S.G., Gorin V.S., Judin N.S. Review: immunomodulatory activity of pregnancy-associated plasma protein-A. *J. Clin. Lab. Immunol.* 2003; (52): 41–50.
22. Blum A., Miller H. Pathophysiological role of cytokines in congestive heart failure. *Annu. Rev. Med.* 2001; 52: 15–27. <https://doi.org/10.1146/annurev.med.52.1.15>
23. Bodienkova G.M., Rukavishnikov V.S., Boklazhenko E.V. The evaluation of immunoregulatory markers in the course of neurointoxication by mercury over the post-exposure period. *Gigiena i Sanitariya (Hygiene and Sanitation, Russian journal)*. 2016; 95(12): 1138–41. <https://doi.org/10.18821/0016-9900-2016-95-12-1138-1141> (in Russian)
24. Popkova O.V., Kudaeva I.V., Masnavieva L.B. Some approaches to determining the endothelial dysfunction in occupational diseases of toxic etiology. *Meditsinskiy alfavit*. 2012; (4): 55–7. (in Russian)
25. Averin E.E., Chernova S.I., Zborovskaya I.A. Cardiovascular remodeling, rising of levels of proinflammatory cytokines and immune reactions to collagen in patient of the chronic heart failure and depression. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy*. 2010; 17(2): 96–8. (in Russian)
26. Mineeva N.V., Krobinec I.I., Blinov M.N., Kapustin S.I. Platelet antigens and antibodies. Literature review. *Onkogematologiya*. 2013; 8(3): 60–8. (in Russian)
27. Veneri D., Franchini M., Randon F., Nichele I., Pizzolo G., Ambrosetti A. Thrombocytopenias: a clinical point of view. *Blood Transfus.* 2009; 7(2): 75–85. <https://doi.org/10.2450/2008.0012-08>
28. Gantseva Kh.Kh., Gabitova D.M., Suleymanova L.T. Assessment of the patient's organs and systems based on changes in the content of autoantibody markers. *Kreativnaya khirurgiya i onkologiya*. 2012; (3): 79–4. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2012-0-3-79-84> (in Russian)
29. Notkins A.L. New predictors of disease. Molecules called predictive autoantibodies appear in the blood years before people show symptoms of various disorders. Tests that detected these molecules could warn of the need to take preventive action. *Sci. Am.* 2007; 296(3): 72–9.
30. Aysina R.B., Mukhametova L.I. Structure and function of plasminogen/plasmin system. *Bioorganicheskaya khimiya*. 2014; 40(6): 590–605. <https://doi.org/10.1134/S1068162014060028>
31. Kanno Y. The role of fibrinolytic regulators in vascular dysfunction of systemic sclerosis. *Int. J. Mol. Sci.* 2019; 20(3): 619. <https://doi.org/10.3390/ijms20030619>