

ISSN 1607-419X
ISSN 2411-8524 (Online)
УДК 616.1.379-008.64

Содержание кардиоспецифических аутоантител у лиц с вибрационной болезнью и сахарным диабетом 2-го типа

**Л. Б. Маснавиева, И. В. Кудалева,
О. В. Наумова, Н. П. Чистова**
Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Восточно-Сибирский институт медико-экологических исследований», Ангарск, Россия

Контактная информация:
Маснавиева Людмила Борисовна,
ФГБНУ «Восточно-Сибирский
институт медико-экологических
исследований»,
Микрорайон 12а, д. 3, Ангарск,
Россия, 665827.
Тел.: 8(3955)55–96–63.
E-mail: masnavieva_luda@mail.ru

*Статья поступила в редакцию
12.02.20 и принята к печати 23.06.20.*

Резюме

Актуальность. Метаболический синдром, сахарный диабет (СД), воздействие ряда производственных факторов сопровождаются увеличением частоты развития заболеваний сердечно-сосудистой системы, которые занимают одну из лидирующих позиций среди причин смертности трудоспособного населения. **Цель исследования** состояла в оценке уровней специфических аутоантител (ауто-АТ), отражающих процессы в сосудистом русле у лиц с вибрационной болезнью (ВБ) и СД 2-го типа. Обследованы лица с ВБ (группа I), пациенты с СД 2-го типа (II группа) и пациенты, имеющие ВБ в сочетании с СД 2-го типа (группа III). В сыворотке крови изучено содержание ауто-АТ, отражающих состояние сосудистого русла, методом иммуноферментного анализа. **Результаты.** Установлено, что более четверти всех обследованных имели повышенные уровни антител (АТ) к белку PAPP-A. Выявленные изменения содержания кардиоспецифических ауто-АТ свидетельствуют о повреждении эндотелия, изменениях в процессах тромбообразования и сосудистом воспалении. Для лиц группы I характерна повышенная встречаемость пониженных уровней АТ к коллагену, синтазе оксида азота, компонентам мембраны тромбоцитов, цитоплазме нейтрофилов и эндотелиоцитов. У пациентов из группы II уровни ауто-АТ к коллагену, синтазе оксида азота, компонентам мембраны тромбоцитов были наиболее высокими, у них же чаще отмечались превышения референтных значений содержания АТ к синтазе оксида азота и коллагену. У обследуемых с коморбидной патологией отмечались отклонения от референтных уровней в сторону как высоких, так и низких значений, аналогичные таковым в группах I и II: повышение доли лиц со сниженной иммунореактивностью АТ к компонентам мембраны тромбоцитов, синтазе оксида азота и с повышенным содержанием ауто-АТ к синтазе оксида азота и коллагену.

Ключевые слова: аутоантитела, вибрационная болезнь, сахарный диабет, сердечно-сосудистая система

Для цитирования: Маснавиева Л. Б., Кудалева И. В., Наумова О. В., Чистова Н. П. Содержание кардиоспецифических аутоантител у лиц с вибрационной болезнью и сахарным диабетом 2-го типа. Артериальная гипертензия. 2020;26(5):564–572. doi:10.18705/1607-419X-2020-26-5-564-572

Cardiospecific autoantibodies in people with vibration disease and type 2 diabetes mellitus

L. B. Masnavieva, I. V. Kudaeva,
O. V. Naumova, N. P. Chistova
East-Siberian Institute of Medical and Ecological Research,
Angarsk, Russia

Corresponding author:
Lyudmila B. Masnavieva,
East-Siberian Institute of Medical and
Ecological Research,
3 Mikrorayon 12a, Angarsk, 665827
Russia.
Phone: 8(3955)55-96-63.
E-mail: masnavieva_luda@mail.ru

Received 12 February 2020;
accepted 23 June 2020.

Abstract

Background. Metabolic syndrome and diabetes mellitus (DM), as well as a number of environmental factors increase the risk of cardiovascular diseases, which are the leading causes of mortality among working population. **Objective.** To assess the levels of specific autoantibodies in individuals with vibration disease and type 2 DM. **Design and methods.** People with vibration disease (group I), patients with type 2 DM (group II), and patients with vibration disease and type 2 DM (group III) were examined. The serum level content of autoantibodies related to vascular state was studied using enzyme immunoassay. **Results.** More than a quarter of all examined patients had elevated levels of antibodies to the PAPP-A. The changes in the serum level of cardiospecific autoantibodies indicate endothelial damage, alterations of thrombus formation and vascular inflammation. People with vibration disease showed increased incidence of hypoimmunoreactivity of antibodies to collagen, nitric oxide synthase, platelet membrane components, neutrophil and endotheliocyte cytoplasm. Patients with DM had the highest levels of autoantibodies to collagen, nitric oxide synthase, and platelet membrane components. In these patients, increased level of specific autoantibodies to nitric oxide synthase and collagen were found more common. Patients with comorbid pathology showed similar changes: higher rate of reduced level of antibodies to platelet membrane components, nitric oxide synthase and increased level of autoantibodies to nitric oxide synthase and collagen.

Key words: autoantibodies, vibration disease, diabetes, cardiovascular system

For citation: Masnavieva LB, Kudaeva IV, Naumova OV, Chistova NP. Cardiospecific autoantibodies in people with vibration disease and type 2 diabetes mellitus. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2020;26(5):564-572. doi:10.18705/1607-419X-2020-26-5-564-572

Введение

Заболевания сердечно-сосудистой (СС) системы занимают одну из лидирующих позиций среди причин смертности трудоспособного населения. К факторам риска их развития относятся нарушения липидного обмена проатерогенной направленности, метаболический синдром, сахарный диабет (СД), курение и другие [1, 2]. Воздействие вибрации также увеличивает вероятность развития СС патологии, посредством формирования эндотелиальной дисфункции, нарушения показателей системного

гемостаза и процессов сосудистого ремоделирования [3, 4]. Наиболее уязвимыми при действии вибрации являются мембраны сосудистого эндотелия, повреждение которых может существенно усугублять нарушение процессов микроциркуляции, транспорта и диффузии кислорода в ткани [5].

Многочисленные исследования доказали, что у больных СД наблюдаются высокая заболеваемость и смертность от СС патологии. Это обусловлено дополнительными факторами риска, такими как гипергликемия, гиперинсулинемия, инсулинорезистентность,

нарушения в системе гемостаза [6]. Таким образом, как при вибрационной болезни (ВБ), так и при СД происходят изменения в структуре и функционировании эндотелия кровеносных сосудов. Их сочетанное течение может приводить к взаимному отягощению СС патологии и развитию осложнений. Принимая во внимание важную роль нарушений процессов микроциркуляции в развитии ВБ и СД, изучение показателей, отражающих изменения в сосудистом русле, при коморбидной патологии представляет собой актуальную задачу медицины. В качестве маркеров для раннего выявления патологических процессов в СС системе можно рассматривать уровни специфических аутоантител (ауто-АТ) к компонентам эндотелиоцитов и тромбоцитов, молекулам, участвующим в процессах тромбообразования.

Цель исследования состояла в оценке уровней кардиоспецифических ауто-АТ у лиц с ВБ и СД 2-го типа.

Материалы и методы

Исследование было проведено с разрешения локального этического комитета. Критериями включения в исследование являлись: мужской пол, наличие письменного информированного согласия на обследование, наличие установленного диагноза «ВБ» и/или «СД 2-го типа», возраст 40–66 лет. Критерии исключения — наличие острых и хронических неинфекционных заболеваний в стадии обострения на момент обследования, присутствие в анамнезе онкологических заболеваний, почечной, печеночной недостаточности, инсульта, инфаркта миокарда, ишемической болезни сердца.

У обследованных пациентов с ВБ установлена 1-я или 2-я степени заболевания, и они получали соответствующую патогенетическую терапию с момента установления заболевания до проведения настоящего обследования (2–7 лет). Также в исследование были включены пациенты, у которых 2–8 лет назад был диагностирован СД 2-го типа. На протяжении этого времени все больные получали лечение сахароснижающими препаратами. Группу I составили 104 пациента с ВБ (в возрасте 53,0 (48,0–57,0) лет), в группу II вошли 74 человека с СД 2-го типа в возрасте 54,0 (50,0–60,0) лет, группа III состояла из 25 мужчин 58,0 (56,0–59,5) лет с коморбидной патологией (ВБ и СД 2-го типа). В первой группе у 7% пациентов диагностирована 1-я степень ВБ, у 58% — 1–2-я степень, у 35% — 2-я степень заболевания, в группе III аналогичные показатели составили 20%, 51% и 29% соответственно. Давность заболевания к моменту обследования равнялась 2–4 годам у 57% обследованных из группы I и 63% — из группы III ($p = 0,59$), 5–7 годам — в 43% и 37% случаев ($p = 0,59$) соот-

ветственно. Содержание глюкозы в венозной крови в группах I–III составило 5,3 (4,9–5,8), 8,5 (7,2–10,2) и 8,1 (6,6–10,0) мм/л соответственно. Уровень гликозилированного гемоглобина (HbA1c) в группах II и III соответствовал 7,2 (6,5–8,6)% и 6,8 (6,2–8,3)%. Содержание глюкозы и HbA1c в группах II и III было сопоставимо ($p = 0,46$ и $p = 0,40$ соответственно). Целевые показатели по уровню глюкозы (4–7 мм/л) в группах II и III были достигнуты у 22,6% и 34,8% ($p = 0,24$), HbA1c (7–8%) — у 61,5% и 66,7% ($p = 0,65$) соответственно. Таким образом, группы I и III были сопоставимы по выраженности и давности профессиональной патологии, а группы II и III — по уровню контроля СД.

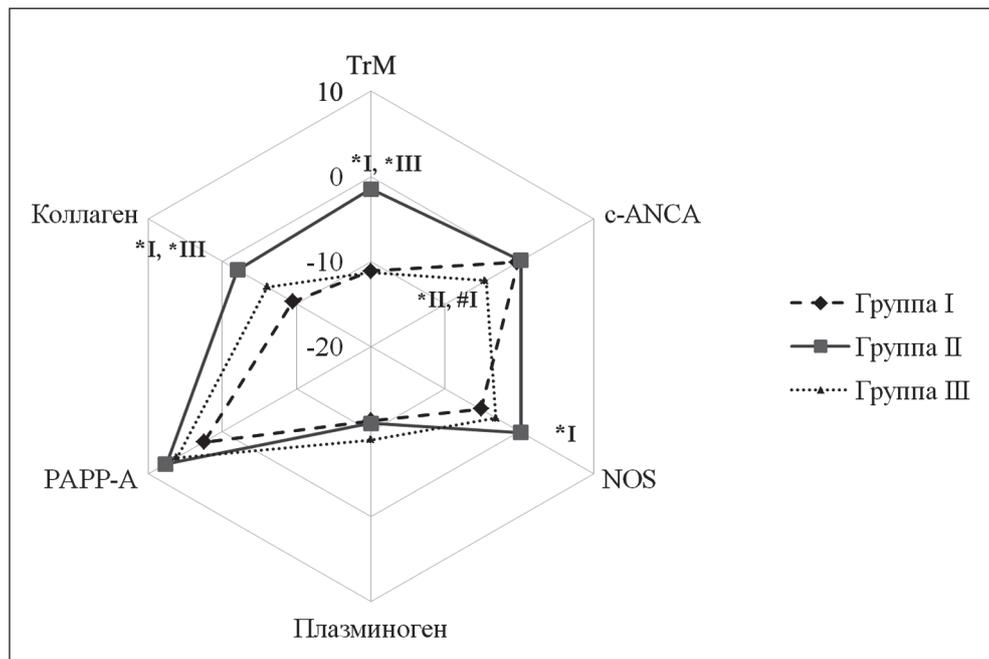
Относительное содержание ауто-АТ к синтазе оксида азота (NOS), компонентам мембраны тромбоцитов (TgM), антигенам цитоплазмы нейтрофилов и клеток эндотелия сосудов (с-ANCA), плазминогену, коллагену и протеину PAPPA определяли в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа на фотометре ELx800 (BioTek, США) с помощью наборов реагентов ЭЛИ-анкор-Тест (МИЦ «Иммункулус», Россия). Оптимальным содержанием ауто-АТ в соответствии с рекомендациями фирмы-производителя тест-системы считали диапазон от –20 до +10%. Уровень HbA1c определяли методом капиллярного электрофореза на анализаторе MiniCar (Sebia, Франция).

Статистическую обработку результатов исследования осуществляли в программе STATISTICA 6.0. В связи с несоответствием распределения признаков в выборке нормальному (метод Шапиро–Уилка), сравнение количественных показателей выполняли при помощи непараметрических тестов (тест Краскела–Уоллиса и U-критерий Манна–Уитни). Результаты исследований представлены в виде Me (LQ–UQ), где Me — это медиана, LQ и UQ — это 25-й и 75-й процентиля соответственно. Для сравнения частот отклонений изучаемых показателей от референтных уровней применяли критерий хи-квадрат (χ^2). Частота признака в выборке представлена в виде процентов и доверительного интервала. Степень статистической связи между показателями оценивали при помощи коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Критическим уровнем статистической значимости различий (p) для корреляционного анализа, тестов Краскела–Уоллиса и χ^2 считали равным 0,05, для U-критерия Манна–Уитни его значение с учетом поправки Бонферрони составило 0,017.

Результаты

В результате проведенных исследований было установлено, что уровень ауто-АТ к компонентам мембран тромбоцитов и коллагену у пациен-

Рисунок. Содержание специфических аутоантител в крови пациентов с вибрационной болезнью и сахарным диабетом



Примечание: *I, *II, *III — различия статистически значимы по сравнению с группами I, II и III соответственно, $p < 0,017$; #I — тенденция к различиям по сравнению с группой I, $0,017 < p < 0,033$; TrM — аутоантитела к компонентам мембраны тромбоцитов; c-ANCA — аутоантитела к антигенам цитоплазмы нейтрофилов и эндотелиоцитов; NOS — аутоантитела к синтазе оксида азота; плазминоген — аутоантитела к плазминогену; PAPP-A — аутоантитела к белку плазмы, ассоциированному с беременностью; коллаген — аутоантитела к коллагену.

тов группы II был выше, чем в группе I ($p < 0,001$ и $p < 0,001$) и группе III ($p < 0,001$ и $p = 0,010$) (рис.). У пациентов с сочетанной патологией содержание ауто-АТ c-ANCA было ниже по сравнению с лицами, имеющими только ВБ или только СД ($p = 0,001$ при сравнении групп II и III и $p = 0,020$ для групп I и III). Также установлено, что у лиц с ВБ уровни антител (АТ) к NOS были ниже, чем у пациентов с СД ($p < 0,001$). Таким образом, для группы II были характерны наиболее высокие уровни ауто-АТ TrM, c-ANCA, АТ к NOS и коллагену.

Учитывая, что в норме активность метаболических процессов и апоптоза клеток варьирует в узком диапазоне, а при патологических процессах она сильно изменяется, можно ожидать, что при развитии заболеваний уровень АТ к антигенам собственных органов и тканей, которые принимают участие в клиренсе организма от продуктов естественного катаболизма, будет отличаться от референтных уровней [7–9]. Поэтому была проведена оценка частоты отклонений уровней АТ от референтных значений в каждой из групп (табл.).

При оценке частоты отклонений уровней ауто-АТ от оптимальных значений было установлено, что в группе пациентов, имеющих только ВБ, чаще, чем в других группах, встречалось пониженное содержание некоторых из изучаемых АТ. Так,

в группе I доля лиц с низкими уровнями АТ TrM, c-ANCA, ауто-АТ к NOS и коллагену была статистически значимо выше по сравнению с группой II ($p = 0,036$, $p = 0,004$, $p = 0,002$ и $p < 0,001$ соответственно). Для пациентов с СД без сопутствующей профессиональной патологии характерна большая частота повышенного содержания АТ к NOS и коллагену ($p = 0,004$ и $p = 0,058$ соответственно) по сравнению с группой I. У пациентов с коморбидной патологией отмечались изменения частоты отклонений изучаемых показателей от референтного диапазона, сходные с таковыми как у индивидов с ВБ — повышение доли лиц с низкими уровнями АТ TrM и NOS ($p = 0,066$ и $p = 0,065$) по сравнению с группой II, так и у пациентов с СД 2-го типа — увеличение встречаемости повышенного содержания ауто-АТ к NOS и коллагену ($p = 0,027$ и $p = 0,004$) по сравнению с группой I. Следует отметить, что более чем у 20% всех обследованных выявлены повышенные уровни ауто-АТ к белку PAPP-A, доля таковых в группах не различалась и варьировала от 20% до 35%.

Обсуждение

Известно, что повышенные уровни ауто-АТ, которые сопровождают усиление процессов апоптоза, имеют большую клиническую значимость, чем их

**ЧАСТОТА ОТКЛОНЕНИЙ СОДЕРЖАНИЯ
СПЕЦИФИЧЕСКИХ АУТОАНТИТЕЛ ОТ РЕФЕРЕНТНЫХ ЗНАЧЕНИЙ**

| Показатель, % [доверительный интервал], абсолютные значения | Отклонение от нормы | Группа I | Группа II | Группа III |
|--|------------------------|------------------------|--------------------------------------|------------------------------------|
| Ауто-АТ ТгМ | выше | 8,6 [3,2–14,1] 89 | 8,1 [1,9–14,3] 60 | 8,0 [0,0–18,6] 2 |
| | ниже | 17,3 [10,0–24,6] 18 | 2,7 [0,0–6,4]* [†] 2 | 12,0 [0,0–24,7] ^{#1} 3 |
| Ауто-АТ с-ANCA | выше | 14,4 [7,7–21,2] 15 | 14,9 [6,8–23,0] 11 | 8,0 [0,0–18,6] 2 |
| | ниже | 7,7 [2,6–12,8] 8 | 1,3 [0,0–4,0]* [†] 1 | 4,0 [0,0–11,7] 1 |
| Ауто-АТ к NOS | выше | 3,8 [0,1–7,8] 4 | 21,6 [12,2–31,0]* [†] 16 | 16,0 [1,6–30,4]* [†] 4 |
| | ниже | 14,4 [7,7–21,2] 15 | 1,3 [0,0–4,0]* [†] 1 | 2,0 [0,0–18,6] ^{#1} 8 |
| Ауто-АТ к плазминогену | выше | 6,7 [1,9–11,5] 7 | 5,4 [0,2–10,6] 4 | 8,0 [0,0–18,6] 2 |
| | ниже | 15,4 [8,4–22,3] 16 | 20,3 [11,0–29,4] 15 | 4,0 [0,0–11,7] ^{#1} 1 |
| Ауто-АТ к РАРР-А | выше | 25,0 [16,7–33,3] 26 | 35,1 [24,3–46,0] 26 | 20,0 [4,3–35,7] 5 |
| | ниже | 1,0 [0,0–2,8] 1 | 1,3 [0,0–4,0] 1 | 4,0 [0,0–11,7] 1 |
| Ауто-АТ к коллагену | выше | 0,0 [0,0–0,0] 0 | 14,9 [6,8–23,0]* [†] 11 | 8,0 [0,0–18,6]* [†] 2 |
| | ниже | 16,3 [9,2–23,4] 17 | 6,8 [1,0–12,5] ^{#1} 5 | 8,0 [0,0–18,6] 2 |

Примечание: *[†] — различия статистически значимы по сравнению с группой I, $p < 0,05$; #¹, #¹¹ — тенденция к различиям по сравнению с группами I и II соответственно, $0,050 < p < 0,100$; над чертой представлены % и [доверительный интервал], под чертой — абсолютные величины; ауто-АТ ТгМ — аутоантитела к компонентам мембраны тромбоцитов; ауто-АТ с-ANCA — аутоантитела к антигенам цитоплазмы нейтрофилов и клеток эндотелия сосудов; ауто-АТ к NOS — аутоантитела к синтазе оксида азота; ауто-АТ к РАРР-А — аутоантитела к белку плазмы, ассоциированному с беременностью.

сниженное содержание. Тем не менее гипоиммуно-реактивность может быть не только физиологичной. Понижение уровней ауто-АТ может быть обусловлено угнетением их продукции или повышенным связыванием, вызванным избыточным выбросом антиидиотипических АТ, и приводить к ухудшению клиренса органов и систем от продуктов естественного катаболизма, формированию патологии в дальнейшем [9]. Для группы I доля лиц с пониженным содержанием АТ различной специфичности была наибольшей, что может указывать на имеющуюся у них иммуносупрессию. Подтверждением этого предположения могут являться данные об угнетении функциональной активности Т-хелперов 1-го и 2-го типов у пациентов с ВБ [10].

Поскольку оксид азота (NO) является мощным дилататором, снижение его уровня приводит к усилению вазоконстрикции и может стать одной из

причин возникновения дисфункции эндотелия [11]. Известно, что при воздействии ряда производственных факторов, в том числе вибрации, наблюдаются снижение уровней NO и развитие эндотелиальной дисфункции [4, 12]. Данный факт также подтверждают результаты экспериментальных исследований: воздействие вибрации на крыс приводило к снижению концентрации NO и повышению содержания активных форм кислорода (АФК) в крови, а дисфункция эндотелия аорты, вызванная воздействием вибрации, снималась введением предшественника оксида азота [13, 14]. Причем изменения уровней NO и АФК, обусловленные воздействием вибрации, были более выражены у особей с ожирением [13]. Следует отметить, что для пациентов с СД 1-го и 2-го типов также характерно снижение уровня NO и его метаболитов в крови [15], причиной которого может быть окислительный стресс. АФК, которые

образуются в избытке при окислительном стрессе, угнетают активность эндотелиальной NOS за счет истощения запасов никотинамидадениндинуклеотидфосфата (НАДФ) [16]. Кроме того, снижение концентрации медиатора возможно за счет уменьшения его продукции, обусловленного инактивацией синтазы специфическими АТ. Установлено, что у работников алюминиевой промышленности уровень NO находился в обратной зависимости от содержания ауто-АТ к NOS [12]. В связи с этим большая встречаемость повышенного содержания АТ к NOS во II и III группах может быть причиной снижения активности фермента и уровня NO. Таким образом, снижение уровней NO, которое, по данным литературы, характерно как для пациентов с ВБ, так и для лиц с СД, реализуется через различные механизмы. При наличии СД в качестве основной или сопутствующей патологии важную роль в снижении содержания NO может играть уменьшение активности и/или количества NOS, обусловленное гипериммунореактивностью ауто-АТ к ней.

Известно, что к функциям NO относится участие в регуляции агрегации тромбоцитов на эндотелиальной клетке. Он ингибирует данный процесс, уменьшает проникновение и накопление клеток, и воспаление в интима артерий [17]. Следовательно, при снижении концентрации NO возможна активация процессов тромбообразования. Показано, что повышение продукции ауто-АТ ТгМ может сопровождаться нарушениями свертывания крови. Причем рост их продукции может вызывать противоположные изменения — приводить к избыточному лизису тромбоцитов и явлениям гипокоагуляции или к избыточной агрегации и активации тромбообразования [8, 9]. Доказано, что воздействие вибрации стимулирует пролиферацию гладкомышечных клеток сосудистой стенки, участвующей в процессах тромбо- и атерогенеза, вызывает нарушение функционального состояния эндотелия, что, в свою очередь, вызывает увеличение в крови факторов внутрисосудистого тромбоза (трансформирующего фактора роста $\beta 1$, фибронектина, молекул адгезии sVCAM-1 и sPECAM-1). Активация указанных выше молекул адгезии способствует вовлечению циркулирующих в крови лейкоцитов в развитие воспалительного процесса, а также стимулирует адгезию тромбоцитов и лейкоцитов [18, 19]. Так как основной антигенной мишенью для ауто-АТ с-ANCA является лизосомальная протеиназа (PR-3) нейтрофилов, то рост их содержания, который сопровождает процессы повреждения эндотелия и мембран нейтрофилов и опосредуется через продукцию провоспалительных цитокинов, может свидетельствовать о наличии сосудистого воспаления у обследованных пациентов

[20]. Кроме того, для лиц, подвергающихся воздействию вибрации, характерно снижение тромборезистентности эндотелия, которое на фоне повышенной активности тромбоцитов и гиперкоагуляции может вызвать угнетение синтеза NO и других вазоактивных веществ [21]. По данным литературы, при СД также отмечаются нарушения функции тромбоцитов (усиление их агрегации), которые могут быть вызваны повышением содержания активаторов тромбоцитов, обусловленных гипергликемией или снижением уровней NO и простаглицлина [6]. С этим согласуются результаты проведенного корреляционного анализа, свидетельствующие о наличии слабого влияния уровня HbA1c на содержание АТ ТгМ у пациентов II и III групп ($R = 0,25$, $p < 0,05$). При этом отсутствие межгрупповых различий в частоте повышенных уровней ауто-АТ ТгМ и с-ANCA указывает на отсутствие синергизма на процессы тромбообразования и повреждения нейтрофилов при коморбидном течении ВБ и СД.

Развитие эндотелиальной дисфункции, которое сопровождается повышением уровней провоспалительных цитокинов, наблюдается как у пациентов с СД, так и у лиц с профессиональным заболеванием и является первым звеном атеросклеротических изменений сосудов [3, 5, 10, 22, 23]. По данным литературы, при артериальной гипертензии отмечается повышенная экскреция коллагена с мочой, а атеросклероз ассоциирован с повышенным сывороточным содержанием АТ к коллагену, который является главным белковым компонентом межклеточного соединительнотканного матрикса [10, 23, 24]. Установленное нами повышение уровней АТ к коллагену у лиц с СД 2-го типа (группы II и III) может свидетельствовать об активации у них атерогенеза.

Известно, что в развитии ангиопатии у пациентов с СД ключевую роль играет гликозилирование [25]. Гликозилирование белков базальной мембраны, в частности коллагена, приводит к изменению их конфигурации. Вследствие нарушения проницаемости сосудистой стенки во внесосудистом матриксе накапливаются гликозилированные белки, которые воспринимаются организмом как «чужеродные», что вызывает развитие на них иммунной реакции. Было показано, что уровень АТ к коллагену у пациентов с СД 2-го типа без ангиопатии был выше, чем у лиц контрольной группы, при этом при наличии макрососудистых осложнений у больных СД содержание АТ было наибольшим и нарастало в зависимости от выраженности ангиопатии [26]. Изменение структуры коллагена и деструкция его волокон, вызывающие повышение его элиминации специфическими ауто-АТ, способны привести к нестабильности

атеросклеротических бляшек и активации синтеза белка RAPP-A у пациентов с СД.

На развитие атеросклеротических и репаративных процессов у пациентов с ВБ и СД указывает высокая частота повышенных уровней АТ к белку РРАР-А. Известно, что этот белок, являющийся представителем матриксных металлопротеиназ, активно синтезируется в ответ на повреждение тканей при развитии воспалительных реакций и репаративном ангиогенезе. РРАР-А функционально связан с инсулиноподобным фактором роста-1 (IGF-1). При внутрисосудистом повреждении атеросклеротической бляшки фибробласты активно секретируют РРАР-А, который стимулирует высвобождение активного IGF-1 путем расщепления связывающего инсулиноподобного фактора роста-4. IGF-1 усиливает репаративные процессы в сосудистой стенке, оказывая защитное действие [23, 27, 28]. Поскольку при необходимости повышения уровней IGF-1 активируется секреция белка РРАР-А, можно предположить, что выявленные нами повышенные уровни к данному белку являются маркерами воспалительных и репаративных процессов в сосудистой стенке, которые имеются во всех группах обследованных.

Следует отметить, что проведенное нами исследование имеет ряд ограничений. Особенность набора участников исследования, соответствующих критериям исключения, ограничила выборку, исключив лиц, имеющих в анамнезе диагноз «ишемическая болезнь сердца», «инсульт», «инфаркт миокарда». К ограничениям можно отнести и тот факт, что в исследовании были включены лица с ранее установленным диагнозом «СД», получающие лечение, направленное на снижение уровня глюкозы в крови, в связи с чем примерно у четверти пациентов с СД уровни HbA1c находились в пределах референтных уровней, что могло оказать влияние на вариабельность полученных результатов.

Заключение

Выявленные изменения в содержании кардиоспецифических ауто-АТ свидетельствуют о развитии эндотелиальной дисфункции у пациентов с ВБ и СД 2-го типа, включающей в различной степени повреждение эндотелиоцитов, изменения в процессах тромбообразования, воспаление и склеротизацию сосудов в зависимости от нозологической формы. Установлено, что для всех групп обследованных было характерно повышение уровней АТ к белку РРАР-А. Несмотря на то, что для пациентов как с ВБ, так и с СД характерно снижение уровней NO, увеличение адгезии и агрегации тромбоцитов, развитие воспалительных процессов в эндотелии, изменения уровней кардиоспецифических ауто-АТ в группах

I и II оказались не однонаправленными. У лиц с ВБ чаще, чем у пациентов с СД, наблюдалось снижение иммунореактивности АТ к NOS, коллагену, ауто-АТ TrM и с-ANCA. У пациентов, имеющих только СД, уровни ауто-АТ к коллагену, NOS и TrM были наиболее высокими, статистически значимо чаще отмечались превышения референтных значений содержания специфических ауто-АТ к NOS и коллагену. Это может свидетельствовать о значимой роли аутоиммунных процессов в изменении уровней NO и коллагена при развитии эндотелиальной дисфункции у лиц с СД 2-го типа. Для лиц с коморбидной патологией профиль среднegrupповых значений АТ имел промежуточный характер по сравнению с таковым у пациентов, имеющих только СД или ВБ. Это обусловлено тем, что в группе III отмечалась повышенная частота отклонений содержания ауто-АТ от референтных уровней в сторону как высоких, так и низких значений. Для группы III была характерна повышенная частота гипоиmмунореактивности АТ TrM и NOS (как в группе I) в сочетании с повышенным содержанием ауто-АТ к NOS и коллагену (как в группе II).

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Список литературы / References

1. Ippoliti F, Canitano N, Businaro R. Stress and obesity as risk factors in cardiovascular diseases: a neuroimmune perspective. *J Neuroimmune Pharmacol.* 2013;8(1):212–226. doi:10.1007/s11481-012-9432-6
2. Wulsin LR, Horn PS, Perry JL, Massaro JM, D'Agostino RB. Autonomic imbalance as a predictor of metabolic risks, cardiovascular disease, diabetes and mortality. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(6):2443–2448. doi:10.1210/jc.2015-1748
3. Бабанов С. А., Бараева Р. А. Актуальность и перспективы оценки биомаркеров эндотелиальной дисфункции при вибрационной болезни и ее сочетании с артериальной гипертензией. Управление качеством медицинской помощи. 2017;(1–2):48–52. [Babanov SA, Baraeva RA. Actuality and prospects of assessment of endothelial dysfunction biomarkers in vibration disease and its combination with arterial hypertension. *Upravlenie Kachestvom Meditsinskoj Pomoshchi = Quality Management of Medical Care.* 2017;(1–2):48–52. In Russian].
4. Шпагина Л. А., Герасименко О. Н., Дробышев В. А., Кузнецова Г. В. Эндотелиально-гемостазиологические предикторы сердечно-сосудистого риска у больных вибрационной болезнью в сочетании с артериальной гипертензией. Сибирский медицинский вестник. 2017;(1):5–8. [Shpagina LA, Gerasimenko ON, Drobyshev VA, Kuznetsova GV. Endothelial hemostatic predictors of cardiovascular risk in patients with vibration disease in combination with the arterial hypertension. *Sibirskij Meditsinskij Vestnik = Siberian Medical Bulletin.* 2017;(1):5–8. In Russian].
5. Бараева Р. А., Бабанов С. А. К вопросу об эндотелиальной дисфункции у больных вибрационной болезнью. Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии. 2015;(10):48–

51. [Baraeva RA, Babanov SA. To the question of endothelial dysfunction in patients with vibration disease. *Vestnik Nevrologii, Psihiatrii i Neirohirurgii = Bulletin of Neurology, Psychiatry and Neurosurgery*. 2015;(10):48–51. In Russian].
6. Аметов А. С., Соловьева О. Л. Нарушения в системе гемостаза при сахарном диабете и пути их коррекции при назначении комбинированной терапии диабетом МВ и метформином. *Сахарный диабет*. 2007;(3):33–39. [Ametov AS, Solovyeva OL. Disorders in the hemostasis system in diabetes mellitus and ways of their correction when the combined therapy is assigned with diabetone MB and megpformin. *Saharnyj Diabet = Diabetes Mellitus*. 2007;(3):33–39. In Russian].
7. Спиридонова Н. В., Басина Е. И., Щукин В. Ю. Естественные (физиологические) аутоантитела и регуляция гомеостаза. *Известия Самарского научного центра РАН*. 2015;17(5–3): 861–67. [Spiridonova N, Basina E, Shchukin V. Natural (physiological) autoantibodies and regulation of homeostasis. *Izvestiya Samarskogo nauchnogo centra RAN = News of Samara Scientific Center of the Russian Academy of Sciences*. 2015;17(5–3): 861–867. In Russian].
8. Poletaev AB, Churilov LP, Stroeve YI, Agapov MM. Immunophysiology versus immunopathology: natural autoimmunity in human health and disease. *Pathophysiology*. 2012;19(3):221–231. doi:10.1016/j.pathophys.2012.07.003
9. Полетаев А. Б. Физиологическая иммунология — естественные аутоантитела и проблемы наномедицины. М.: Миклош, 2011. 220 с. [Poletaev AB. *Physiological immunology — natural autoantibodies and problems of nanomedicine*. M.: Miklosh, 2011. 220 p. In Russian].
10. Бодиевская Г. М., Курчевенко С. И. Оценка медиаторов воспаления при воздействии вибрации на рабочих в зависимости от выраженности патологического процесса. *Гигиена и санитария*. 2017;96(5):460–462. [Bodienskaya GM, Kurchevenco SI. Assessment of inflammation mediators under exposure to the vibration in employees in dependence on pronouncement of the pathological process. *Gigiena i Sanitariya = Hygiene and Sanitation*. 2017;96(5):460–462. In Russian].
11. Opländer C, Volkmar CM, Paunel-Görgülü A, Fritsch T, van Faassen EE, Mürtz M et al. Dermal application of nitric oxide releasing acidified nitrite-containing liniments significantly reduces blood pressure in humans. *Nitric Oxide*. 2012;26(2):132–140. doi:10.1016/j.niox.2012.01.007
12. Кудяева 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;(1):6–10. [Kudyaeva IV, Masnavieva LB, D'yakovich OA, Beygel' EA, Shayahmetov SF, Avramenko KA. Biochemical markers of endothelial dysfunction and cardiovascular system state in patients with occupational bronchopulmonary diseases. *Medsina Truda i Promyshlennaya Ekologiya = Occupational Health and Industrial Ecology*. 2017;(1):6–10. In Russian].
13. Krajnak K, Waugh S, Johnson C, Miller R, Kiedrowski M. Vibration disrupts vascular function in a model of metabolic syndrome. *Ind Health*. 2009;47(5):533–542.
14. Cho JG, Witting PK, Verma M, Wu BJ, Shanu A, Kairaitis K et al. Tissue vibration induces carotid artery endothelial dysfunction: a mechanism linking snoring and carotid atherosclerosis? *Sleep*. 2011;34(6):751–757. doi:10.5665/SLEEP.1042
15. Шамансурова З. М. Уровень стабильных метаболитов оксида азота в крови при метаболическом синдроме и сахарном диабете. *Сахарный диабет*. 2009;(3):71–74. [Shamansurova ZM. Blood levels of stable nitric oxide metabolites in metabolic syndrome and diabetes mellitus. *Saharnyj Diabet = Diabetes Mellitus*. 2009;(3):71–74. In Russian].
16. Бондаренко О. Н., Галстян Г. Р., Анциферов М. Б., Кузнецова Т. В., Кобылянский А. Г. Биологическая роль оксида азота при сахарном диабете. *Сахарный диабет*. 2002;(2):56–62. [Bondarenko ON, Galstyan GR, Anciferov MB, Kuznecova TV, Kobylanskiy AG. The biological role of nitric oxide in diabetes. *Diabetes Mellitus*. 2002;(2):56–62. In Russian].
17. Гайковская Л. Б., Кухарчик Г. А., Нестерова Н. Н., Вавилова Т. В., Бурбелло А. Т., Шабров А. В. Современные лабораторные маркеры в определении прогноза при остром коронарном синдроме и мониторинге терапии. *Вестник аритмологии*. 2009;(58):52–9. [Gaykovaya LB, Kukharchik GA, Nesterova NN, Vavilova TV, Burbello AT, Shabrov AV. Up to date laboratory markers in assessment of the acute coronary syndrome prognosis and monitoring of therapy. *Vestnik Aritmologii = Bulletin of Arrhythmology*. 2009;(58):52–59. In Russian].
18. Kuznik BI. Cellular and molecular mechanisms of regulation of hemostasis system in norm and pathology. Chita: Express Publishing House. 2010. 240 p.
19. Lukyanov MM, Boytsov SA. Severity of arterial wall as factor of cardiovascular risk. *Heart*. 2010;9(3):156–160.
20. Чучалин А. Г. Первичные системные и легочные васкулиты. *Русский медицинский журнал*. 2001;(21):912–919. [Chuchalin AG. Primary systemic and pulmonary vasculitis. *Russkij Medicinskij Zhurnal = Russian Medical Journal*. 2001;(21):912–919. In Russian].
21. Филимонов С. Н., Захаренков В. В., Панев Н. И., Бурдейн А. В., Данилевская Л. А., Епифанцева Н. Н. Нарушения в системе гемостаза у шахтеров-угольщиков. *Медицина труда и промышленная экология*. 2009;(9):22–25. [Filimonov SN, Zakharenkov VV, Panev NI, Bourdein AV, Danilevskaya LA, Epifantseva NN. Hemostasis disorders in coal miners. *Medsina Truda i Promyshlennaya Ekologiya = Russian Journal of Occupational Health and Industrial Ecology*. 2009;(9):22–25. In Russian].
22. Куликова А. Н. Роль воспаления в атерогенезе при сахарном диабете (Обзор литературы). *Цитокины и воспаление*. 2007;(3):14–9. [Kulikova AN. The role of inflammation in the development of atherosclerosis in diabetes mellitus. *Citokiny i Vospalenie = Cytokines and Inflammation*. 2007;(3):14–9. In Russian].
23. 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):50–58. [Tarasov AA, Slepukhina EA, Davydov SI, Bochkareva OI, Gal'chenko OE, Babayeva AR. Prognostic value of systemic inflammatory markers in asymptomatic atherosclerosis and coronary heart disease. *Citokiny i Vospalenie = Cytokines and Inflammation*. 2015;14(4):50–58. In Russian].
24. Шулькина С. Г., Смирнова Е. Н. Диагностическое значение цистатина с и коллагена iv типа у больных артериальной гипертензией и ожирением. *Артериальная гипертензия*. 2017;23(6):552–560. doi:10.18705/1607-419X-2017-23-6-552-560. [Shulkina SG, Smirnova EN. Diagnostic value of cystatin C and collagen type IV in patients with hypertension and obesity. *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2017;23(6): 552–560. doi:10.18705/1607-419X-2017-23-6-552-560. In Russian].
25. Петрик Г. Г., Павлищук С. А., Космачева Е. Д. Сахарный диабет и кардиоваскулярные нарушения: фокус на гемостаз. *Российский кардиологический журнал*. 2014;19(3):114–118. doi:10.15829/1560-4071-2014-3-114-118. [Petrik GG, Pavlishchuk SA, Kosmacheva ED. Diabetes mellitus and cardiovascular complications: focus on hemostasis. *Russian Journal of Cardiology*. 2014;19(3):114–118. doi:10.15829/1560-4071-2014-3-114-118. In Russian].

26. Захарьина О. А., Тарасов А. А., Безбородова Т. А., Каменева Е. А., Бабаева А. Р. Роль иммунных нарушений в диагностике диабетической ангиопатии. Волгоградский научно-медицинский журнал. 2011;3(31):23–25 [Zaharina OA, Tarasov AA, Bezborodova TA, Kameneva EA, Babaeva AR. Role of immune disorders in the diabetic angiopathy diagnosis. Volgogradskij Nauchno-Medicinskij Zhurnal = Volgograd Journal of Medical Research. 2011;3(31):23–25. In Russian].

27. Conti E, Carrozza C, Capoluongo E. Insulin-like growth factor-1 as a vascular protective factor. *Circulation*. 2004;(110):2260–2265. doi:10.1161/01.CIR.0000144309.87183.FB

28. Zhabin SG, Gorin VS, Judin NS. Review: immunomodulatory activity of pregnancy-associated plasma protein-A. *J Clin Lab Immunol*. 2003;(52):41–50.

Информация об авторах

Маснавиева Людмила Борисовна — старший научный сотрудник лаборатории иммуно-биохимических и молекулярно-генетических исследований ФГБНУ «Восточно-Сибирский институт медико-экологических исследований», e-mail: masnavieva_luda@mail.ru;

Кудаева Ирина Валерьевна — заместитель директора по научной работе ФГБНУ «Восточно-Сибирский институт медико-экологических исследований», e-mail: kudaeva_irina@mail.ru;

Наумова Ольга Вячеславовна — младший научный сотрудник лаборатории иммуно-биохимических и молекулярно-генетических исследований ФГБНУ «Восточно-Сибирский институт медико-экологических исследований», e-mail: angpovolga@mail.ru;

Чистова Надежда Павловна — аспирант ФГБНУ «Восточно-Сибирский институт медико-экологических исследований», e-mail: chist1nad2pavl3@gmail.com.

Author information

Lyudmila B. Masnavieva, Senior Researcher, Laboratory of Immunobiochemical and Molecular-genetic Studies, East-Siberian Institute of Medical and Ecological Research, e-mail: masnavieva_luda@mail.ru;

Irina V. Kudaeva, Deputy Director for Research, East-Siberian Institute of Medical and Ecological Research, e-mail: kudaeva_irina@mail.ru;

Olga V. Naumova, Junior Researcher, Laboratory of Immunobiochemical and Molecular-genetic Studies, East-Siberian Institute of Medical and Ecological Research, e-mail: angpovolga@mail.ru;

Nadezhda P. Chistova, PhD Student, East-Siberian Institute of Medical and Ecological Research, e-mail: chist1nad2pavl3@gmail.com.