



Маркеры нутритивно-метаболических нарушений при вибрационной болезни в сочетании с артериальной гипертензией

Горбунова А.М.¹, Герасименко О.Н.¹, Шпагин И.С.¹, Беляева Т.М.², Максимов В.Н.^{1,3}, Толмачева А.А.¹

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, (Красный проспект, 52, Новосибирск, 630091, Россия)

² НАО «Медицинский университет Семей» Минздрава Республики Казахстан, (ул. Абая, 103, г. Семей, 071400, Республика Казахстан)

³ Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины — филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук», (ул. Бориса Богаткова, д. 175/1, Новосибирск, 630089, Россия)

Для цитирования: Горбунова А.М., Герасименко О.Н., Шпагин И.С., Беляева Т.М., Максимов В.Н., Толмачева А.А. Маркеры нутритивно-метаболических нарушений при вибрационной болезни в сочетании с артериальной гипертензией. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2024;(9): 135–146. doi: 10.31146/1682-8658-ecg-229-9-135-146

✉ Для переписки:

Горбунова

Алена Михайловна

belyaeva-alena@list.ru

Горбунова Алена Михайловна, аспирант, ассистент, завуч кафедры факультетской терапии им. проф. Г.Д. Залесского; врач-терапевт, гериатр

Герасименко Оксана Николаевна, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой факультетской терапии имени проф.

Г.Д. Залесского лечебного факультета; главный врач; главный внештатный специалист по терапии и общей врачебной практике

Шпагин Илья Семенович, д.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии и медицинской реабилитации

Беляева Татьяна Михайловна, к.м.н., доцент кафедры общей врачебной практики

Максимов Владимир Николаевич, д.м.н., профессор, гл.н.с., заведующий лабораторией молекулярно-генетических

исследований терапевтических заболеваний; профессор кафедры медицинской генетики и биологии лечебного факультета

Толмачева Анастасия Александровна, к.м.н., ассистент кафедры факультетской терапии им. проф. Г.Д. Залесского;

Врач-кардиолог, терапевт, врач физической и реабилитационной медицины, заведующий отделением медицинской реабилитации

Резюме

Введение. При сочетании вибрационной болезни (ВБ) и артериальной гипертензии (АГ) нарушения клеточно-молекулярных взаимодействий, связанные с повышением концентрации провоспалительных цитокинов, оксидативным стрессом, эндотелиальной дисфункцией, гормональными и метаболическими нарушениями, закономерно приводят к преобразованию архитектоники сосудов, кроме того риск развития и прогрессирования микроциркуляторных расстройств при сочетании вибрационной болезни и артериальной гипертензии определяется полиморфизмами генов.

Цель. На основе изучения клинико-функциональных, санитарно-гигиенических и молекулярно-генетических показателей разработать дополнительные диагностические критерии нутритивно-метаболических нарушений при вибрационной болезни и артериальной гипертензии.

Материалы и методы. Проведено одноцентровое открытое нерандомизированное одномоментное исследование. Участвующие были разделены группы: 1-я — пациенты с диагнозом вибрационная болезнь I ст. (n = 104); 2-я — больные с диагностированной гипертонической болезнью I–II стадии (n = 107); 3-я группа — пациенты с аналогичными параметрами групп вибрационной болезни и артериальной гипертензии (n = 101); 4-я (контроль) — условно здоровые лица, работающие вне контакта с вибрацией и не имеющие диагноза АГ (n = 119).

Результаты. В группе сочетания вибрационной болезни и артериальной гипертензии индекс массы тела соответствует ожирению 2 и 3 ст. у 27,1%; 15,8%; тогда как в группах только вибрационной болезни и только артериальной гипертензии преобладает ожирение 1 ст.; регистрируется уменьшение активно-клеточной массы и фазового угла в группе сочетания вибрационной болезни и артериальной гипертензии в сравнении с группой контроля в 1,4 и 1,3 раза соответственно (p < 0,001). В группе вибрационной болезни сочетанной с артериальной гипертензией установлено наибольшее из всех групп исследования повышение концентраций показателей оксидативного стресса, MMP-1, MMP-9, нейтрофильной эластазы, пентраксина 3, снижение параметров общего антиоксидантного статуса сыворотки, показателя Cu/ZnSOD, увеличение провоспалительных цитокинов IL-1β. В этой же группе частота встречаемости генотипа T/T rs4880 гена супероксиддисмутазы MnSOD явилась характерной для окислительного стресса, в то время как носительство генотипа G/C rs20417 гена циклооксигеназы COX2 не влияло на течение вибрационной болезни сочетанной с артериальной гипертензией.

EDN: PTTYSR



Выводы. Сочетание вибрационной болезни и артериальной гипертензии осуществляется в условиях нутритивно-метаболических изменений во взаимосвязи с системным воспалением, эндотелиальной дисфункцией, окислительным стрессом и увеличенной частотой встречаемости варианта нуклеотидной последовательности T/T локуса Ala16Val (rs4880) гена MnSOD. Результаты собственных исследований на основе проведенного корреляционного и регрессионного анализа позволили разработать дополнительные диагностические критерии нутритивно-метаболических нарушений при вибрационной болезни сочетанной с артериальной гипертензией.

Ключевые слова: вибрационная болезнь, артериальная гипертензия, нутритивный статус, антропометрические показатели, молекулярные маркеры, ген MnSOD

Финансирование: при проведении данной работы не было финансирования сторонними организациями и медицинскими представительствами

Соответствие принципам этики: Научное исследование реализовано согласно стандартам надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципам Хельсинской Декларации. Протокол исследования одобрен комитетом по этике ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (протокол № 139 от 25.11.2021). Перед началом работы все участники дали письменное информированное добровольное согласие на участие в исследовании.

Основная идея статьи: проведенное собственное исследование позволило установить характер нутритивно-метаболических нарушений во взаимосвязи с молекулярно-генетическими изменениями при сочетании вибрационной болезни и артериальной гипертензии, а также определить дополнительные диагностические критерии нутритивно-метаболических нарушений, что имеет важное значение в клинике внутренних болезней и медицины труда и позволяет персонализировать подходы к прогнозу, лечению и реабилитации.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The role of molecular genetic markers in the combination of arterial hypertension and vibration disease

A.M. Gorbunova¹, O.N. Gerasimenko¹, I.S. Shpagin¹, T.M. Belyaeva², V.N. Maksimov^{1,3}, A.A. Tolmacheva¹

¹ Novosibirsk State Medical University, (52, Krasnyy prospect St., Novosibirsk, 630091, Russia)

² "Semey Medical University" of the Ministry of Health of Kazakhstan, (103, Abay St., Semey, 071400, Kazakhstan)

³ Research Institute of therapy and preventive medicine — branch of the Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, (175/1, Borisa Bogatkova St., Novosibirsk, 630089, Russia)

For citation: Gorbunova A.M., Gerasimenko O.N., Shpagin I.S., Belyaeva T.M., Maksimov V.N., Tolmacheva A.A. The role of molecular genetic markers in the combination of arterial hypertension and vibration disease. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2024;(9): 135–146. (In Russ.) doi: 10.31146/1682-8658-ecg-229-9-135-146

✉ **Corresponding author:**

Alena M. Gorbunova

belyaeva-alena@list.ru

Alena M. Gorbunova, graduate student, assistant, head teacher of the Department of Faculty Therapy named after. prof. G.D. Zalessky; general practitioner, geriatrician; ORCID: 0000-0002-1593-3984

Oksana N. Gerasimenko, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Faculty Therapy named after Prof. G.D. Zalessky Faculty of Medicine; Chief Physician; chief freelance specialist in therapy and general medical practice of the Ministry of Health of the NSO; ORCID: 0000-0002-9742-0479

Ilya S. Shpagin, Doctor of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Hospital Therapy and Medical Rehabilitation; ORCID: 0000-0002-3109

Tatyana M. Belyaeva, Associate Professor of the Department of General Medical Practice, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor; ORCID: 0000-0002-2565-2393

Vladimir N. Maksimov, Doctor of Medical Sciences, Professor, Chief Researcher, Head of the Laboratory of Molecular Genetic Research of Therapeutic Diseases; Professor of the Department of Medical Genetics and Biology of the Medical Faculty; ORCID: 0000-0002-7165-4496

Anastasia A. Tolmacheva, MD, PhD, Assistant of the Department of Faculty Therapy named after prof. G.D. Zalessky; Cardiologist, therapist, physician of physical and rehabilitation medicine, head of the medical rehabilitation department; ORCID: 0000-0003-1687-4100

Summary

Introduction. When vibration disease (VS) and arterial hypertension (AH) are combined, disturbances in cellular-molecular interactions associated with increased concentrations of pro-inflammatory cytokines, oxidative stress, endothelial dysfunction, hormonal and metabolic disorders naturally lead to a transformation in the architecture of blood vessels, in addition to the risk of development and progression microcirculatory disorders with a combination of vibration disease and arterial hypertension is determined by gene polymorphisms.

Target. Based on the study of clinical-functional, sanitary-hygienic and molecular-genetic indicators, develop additional diagnostic criteria for nutritional-metabolic disorders in vibration disease and arterial hypertension.

Materials and methods. A single-center, open, non-randomized, cross-sectional study was conducted. The participants were divided into groups: 1st — patients diagnosed with stage I vibration disease. (n = 104); 2nd — patients diagnosed with hypertension stages I–II (n = 107); Group 3 — patients with similar parameters of the vibration disease and arterial hypertension groups (n = 101); 4th (control) — conditionally healthy individuals working at the same enterprise without contact with vibration and not having a diagnosis of hypertension (n = 119).

Results. In the group of combinations of vibration disease and arterial hypertension, the body mass index corresponds to obesity grades 2 and 3. in 27.1%; 15.8%; whereas in the groups of only vibration disease and only arterial hypertension, obesity of the 1st degree predominates; a decrease in active cell mass and phase angle was recorded in the group with a combination of vibration disease and arterial hypertension compared to the control group by 1.4 and 1.3 times, respectively ($p < 0.001$). In the group of vibration disease combined with arterial hypertension, the greatest increase of all study groups was found in the concentrations of oxidative stress indicators, MMP-1, MMP-9, neutrophil elastase, pentraxin 3, a decrease in parameters of the total antioxidant status of serum, the Cu/ZnSOD indicator, and an increase in pro-inflammatory cytokines IL-1 β . In the same group, the frequency of occurrence of the T/T rs4880 genotype of the superoxide dismutase gene MnSOD was characteristic of oxidative stress, while carriage of the G/C rs20417 genotype of the COX2 cyclooxygenase gene did not affect the course of vibration disease combined with arterial hypertension.

Conclusions. The combination of vibration disease and arterial hypertension occurs under conditions of nutritional and metabolic changes in conjunction with systemic inflammation, endothelial dysfunction, oxidative stress and an increased frequency of occurrence of the T/T nucleotide sequence variant of the Ala16Val locus (rs4880) of the MnSOD gene. The results of our own research based on the correlation and regression analysis made it possible to develop additional diagnostic criteria for nutritional and metabolic disorders in vibration disease combined with arterial hypertension.

Keywords: vibration disease, arterial hypertension, nutritional status, anthropometric indicators, molecular markers, MnSOD gene

Funding: during this work there was no funding from third-party organizations or medical representatives.

Compliance with ethical principles: Scientific research was carried out in accordance with the standards of Good Clinical Practice and the principles of the Declaration of Helsinki. The study protocol was approved by the ethics committee of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Novosibirsk State Medical University" of the Ministry of Health of Russia (protocol No. 139 of November 25, 2021). Before starting work, all participants gave written informed voluntary consent to participate in the study.

The main idea of the article: our own research made it possible to establish the nature of nutritional and metabolic disorders in connection with molecular genetic changes in the combination of vibration disease and arterial hypertension, as well as to determine additional diagnostic criteria for nutritional and metabolic disorders, which is important in the clinic of internal diseases and medicine labor and allows you to personalize approaches to prognosis, treatment and rehabilitation.

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

Введение

Вибрационная болезнь (ВБ) в России занимает одну из лидирующих позиций в структуре профессиональных заболеваний от действия физических производственных факторов [1]. В то же время вибрация как хронический стрессор нередко выступает в качестве фактора риска развития

сердечно-сосудистой патологии и, в частности, АГ [2, 3], распространенность которой среди взрослого населения стран мира достигает 30–45% [4]. Однако сочетание ВБ с АГ сохраняется в качестве одной из приоритетных проблем клинической и профессиональной медицины [5, 6] не только из-за высокой

частоты каждой из патологий в соответствующих структурах заболеваемости, но, прежде всего, в связи со схожестью патогенетических механизмов, что закономерно приводит к формированию качественно нового состояния, сопровождающегося утяжелением каждого из заболеваний, увеличением числа осложнений и снижением качества жизни пациентов [7].

В исследованиях отмечена существенная роль нутритивных нарушений в формировании сложного каскада метаболических проблем, типичных для ВБ и АГ [8]. Так при АГ часто регистрируются повышенная масса тела, резистентность к инсулину, а также выраженные изменения липидного и углеводного обмена [9]. Причем существенная роль в возникновении ожирения и метаболического синдрома как частых предшественников АГ отводится адипокинам и цитокинам, таким как адипонектин (АДИ), резистин, интерлейкин-1 β и многие другие вещества [10, 11]. В то же время установлено, что у пациентов с вибрационной болезнью (ВБ) отмечается высокая частота увеличенного индекса массы тела (ИМТ), абдоминального ожирения [12], метаболического синдрома с гиперинсулинемией, дислипидемии с повышением атерогенных фракций липидов, возрастает содержание клеточно-эндотелиальных маркеров, возникает дисбаланс цитокинов [13], что еще больше усугубляет эндотелиальную дисфункцию (ЭД) [14]. Важное значение в формировании сочетанного варианта ВБ и АГ имеет оксидативный стресс (ОС) [15].

Показано, что вибрация способствует подавлению антиоксидантной системы (АОС) в лейкоцитах и тромбоцитах, повышенной активности воспалительных процессов, гормональных и метаболических нарушений в результате некомпенсированного перекисного окисления липидов (ПОЛ) [16], что,

в свою очередь, стимулирует развитие ЭД в условиях дефицита АДИ и усиленной выработки вазоконстрикторных факторов [17]. Именно эти же механизмы играют существенную роль в развитии АГ [18].

Следовательно, в возникновении ЭД участвуют разнообразные молекулярные механизмы, в том числе ОС, нарушения иммунного ответа, липидного обмена, что определяет сходство формирования ВБ и АГ и обуславливает высокий интерес к уточнению механизмов их развития [19].

Отмечено, что вероятность возникновения и прогрессирования нарушений микроциркуляции, ЭД и системного гомеостаза при изолированном течении и сочетанном варианте ВБ и АГ связана с полиморфизмами генов, которые оказывают существенное влияние на уровень ОС и могут вызывать значительные нарушения антиоксидантной способности. С этой точки зрения интерес представляют Ala16Val гена SOD2 (супероксиддисмутазы) и полиморфный локус rs20417 гена COX2 (циклооксигеназы), роль которых в развитии АГ и некоторых форм профессиональных заболеваний отмечена ранее [20].

Вместе с тем, уточнение роли молекулярно-генетических механизмов в формировании нутритивно-метаболических нарушений при ВБ в сочетании с АГ позволит оптимизировать диагностику и оценку эффективности проводимого лечения, что является актуальным для клиники медицины труда и внутренних болезней.

Цель исследования. На основе изучения клинко-функциональных, санитарно-гигиенических и молекулярно-генетических показателей разработать дополнительные диагностические критерии нутритивно-метаболических нарушений при вибрационной болезни и артериальной гипертензии.

Материалы и методы

Проведено одноцентровое открытое нерандомизированное одномоментное клиническое исследование на базе областного центра профессиональной патологии ГБУЗ НСО «Городская клиническая больница № 2» г. Новосибирска. В условиях данной работы оценивалась экспозиция воздействия локальной вибрации на уровень здоровья работников завода авиастроения г. Новосибирска. В работу был включен 431 мужчина (средний возраст составил $52,2 \pm 2,5$ года).

Группа ВБ (1-я группа) включала 104 человека с верифицированным диагнозом ВБ I степени от воздействия локальной вибрации с превышением ПДУ эквивалентного скорректированного виброускорения за рабочую смену в 1,5–3 раза. Группа АГ (2-я группа) включала 107 работников того же предприятия с подтвержденной гипертонической болезнью I–II стадии, работа которых не была связана с воздействием вибрации. Группу ВБ в сочетании с АГ (3-я группа) составил 101 человек с ВБ I степени от воздействия локальной вибрации с превышением ПДУ эквивалентного скорректированного виброускорения за рабочую смену в 1,5–3 раза сочетанной с гипертонической болезнью I–II

стадии. Контрольная группа (4-я группа) включала 119 работников того же предприятия, которые не испытывали воздействие вибрации и не имели верифицированного диагноза АГ.

Верификация диагноза ВБ проведена с учетом анализа санитарно-гигиенической характеристики условий труда, стажа работы, результатов клинко-функционального анализа больных (в соответствии с классификацией В.П. Артамоновой, 1985 г.).

Постановка диагноза АГ выполнялась на основании действующих клинических рекомендаций Российского кардиологического общества (2020).

Научное исследование выполнено исходя из стандартов надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципов Хельсинкской декларации. Протокол научного исследования поддержал комитет по этике ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (протокол № 139 от 25.11.2021). Перед включением в исследование все участники дали письменное информированное добровольное согласие на участие в исследовании, выполнение лабораторно-инструментальных

методов оценки в рамках протокола научного исследования и анализ полученных результатов.

Всем участникам научного исследования были выполнены следующие обследования: оценка жалоб и анамнеза; антропометрических показателей; фактического питания с помощью программы ФГБУН «Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи» Минздрава России; лабораторные анализы (общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови, гликированный гемоглобин, 25 ОН витамин D, оценка адипокинового статуса); оценка молекулярных маркеров (с применением метода твердофазного ИФА «сэндвич»-типа (ELISA) с использованием иммуноферментного 8-канального планшетного фотометра «ExpertPlus» от компании «ASYS HITECH» (Австрия) с длиной волны измерения 450 нм) и генетическое тестирование (из венозной крови выделяли геномную ДНК методом фенол-хлороформной экстракции, затем методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени с использованием праймеров и конкурирующих TaqMan-зондов проводился анализ rs20417 гена циклооксигеназы 2 (COX2), rs4880 гена марганец-зависимой супероксиддисмутазы (MnSOD)); исследование компонентного состава с применением метода биоимпедансометрии на аппарате МЕДАСС ABC-01 (Россия).

Особенности санитарно-гигиенических условий труда оценивались с учетом нормативно-правовых документов, устанавливающих методы проведения измерений и оценок, регламентирующих предельно

допустимые уровни (ПДУ), нормативные значения измеряемого и оцениваемого фактора.

Статистические данные анализировались с помощью пакета статистических программ SPSS Statistic, версия 23.0. Распределение количественных признаков определялось методом Колмогорова – Смирнова и Шапиро – Уилка. Нормальное распределение количественных признаков представлялось средними значениями и стандартным отклонением ($M \pm SD$). Медианы (Me) с указанием межквартильного размаха – 25-й и 75-й процентиля определялись при отсутствии нормального распределения. При нормальном распределении с целью сравнения количественных показателей двух несвязанных выборок применялся t-критерий Стьюдента. С помощью теста Манна – Уитни и Краскела – Уоллиса сравнивались независимые выборки при отсутствии нормального распределения. При оценке качественных данных сравнение групп осуществлялось посредством таблиц сопряженности с применением критерия хи-квадрат Пирсона. Корреляция Спирмена (rs) применялась для оценки взаимосвязей между показателями. Точный двухсторонний критерий Фишера и критерий хи-квадрат Пирсона использовались для вычисления отношения шансов (ОШ). С помощью общего линейного регрессионного анализа проводили анализ факторов, связанных с ВБ и АГ. При проверке статистических гипотез и различий сравниваемых показателей критический уровень значимости принимался при $p \leq 0,05$.

Результаты

Характеристика компонентного состава тела и нутритивного статуса в исследуемых группах говорит о достоверных различиях в группах: ожирение 1 ст. определено у 74,0% больных ВБ, 72,9% – АГ и 43,4% – при сочетании ВБ и АГ; ожирение 2 ст. – у 27,1% в группе АГ и 39,6% – в группе ВБ сочетанной с АГ, к тому же в группе сочетания ВБ и АГ у 15,8% выявлено ожирение 3 ст., а анализ данного параметра в контрольной группе установил у всех обследованных избыточную массу тела. Определены статистически значимые различия по показателю АКМ: в первой, второй и третьей группах пациентов установлено уменьшение доли АКМ по сравнению с группой контроля в 1,22; 1,22 ($p < 0,05$); 1,44 раза соответственно ($p < 0,001$), аналогичная динамика наблюдается относительного показателя фазового угла – достоверное снижение в 1,19 раза ($p < 0,05$); 1,28; 1,30 раза ($p < 0,001$). Установлено, что водный спектр организма в группе АГ статистически значимо превышал значения групп ВБ, сочетания ВБ и АГ и контроля в 1,08; 1,14; 1,19 раза соответственно ($p < 0,05$).

При оценке фактического питания определены факторы неблагоприятного рациона питания во всех исследуемых группах. Выявлено превышение потребления жировой составляющей при недостатке омега-3 ПНЖК, увеличение потребления натрия, холестерина, углеводов, и добавленного сахара, наоборот уменьшение содержания

в рационе питания клетчатки, микроэлементов, витаминов.

При оценке уровня двигательной активности обследованных пациентов выявлена очень низкая физическая активность (I группа) с коэффициентом физической активности – 1,4.

Оценка белкового обмена выявила статистически значимое снижение преальбумина в группе ВБ сочетанной с АГ по сравнению с группой АГ и группой контроля в 1,19; 1,21 раза ($p < 0,05$), а в группе только ВБ – в 1,16 раза по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$).

Уровень атерогенных фракций по ряду показателей в группе ВБ сочетанной с АГ статистически значимо превышал показатели групп сравнения и контроля, такие как ХС ЛПНП в 1,08; 1,14 раза был выше аналогичных значений групп ВБ и АГ, контроля – в 1,38 раза ($p < 0,001$); ХС ЛПОНП – в 1,22 раза группы АГ ($p < 0,05$) и в 1,83 раза – группы контроля ($p < 0,001$); триглицеридов – в 1,08 группы ВБ, в 1,47; 1,79 раза ($p < 0,001$) – группы АГ и контрольной группы соответственно. Уровень ХС ЛПВП продемонстрировал достоверное снижение в 1,4 раза ($p < 0,001$) в сравнении с уровнем концентрации в контрольной группе, в 1,3 и 1,2 раза – в группах АГ ($p < 0,001$) и ВБ ($p < 0,05$). В группе сочетания ВБ и АГ определено повышение ИА в 2,10 раза ($p < 0,001$) в сравнении с данными группы контроля и в 1,19 раза – группы АГ ($p < 0,05$).

Оценка углеводного обмена не определила отклонений от референсных значений, в том числе достоверных различий между группами.

Особенностями адипокинового профиля для группы сочетания ВБ и АГ установлены низкие значения лептин-связывающего рецептора – в 1,52 раза по сравнению с контрольной группой ($p < 0,001$), в 1,17 раза в сравнении с группой АГ ($p < 0,05$) и в 1,10 раза в сравнении с группой ВБ ($p < 0,05$), аналогичная картина характерна для адипонектина – наиболее низкие значения в группе ВБ сочетанной с АГ в 1,64 раза в сравнении с группой контроля ($p < 0,001$), с группой АГ – в 1,26 раза ($p < 0,05$), с группой ВБ – в 1,35 раза ($p < 0,001$). Обратная направленность касалась значений резистина в виде увеличения в 1,53 раза по сравнению с контрольной группой ($p < 0,001$), в 1,23 раза – с группой ВБ ($p < 0,05$), в 1,19 раза – с группой АГ ($p < 0,05$). Выявленные изменения адипокинового профиля ассоциированы с нарушением нутритивного статуса, хроническим воспалением, ЭД и ОС.

Уровень 25 ОН витамина D в группе ВБ в сочетании с АГ оказался статистически значимо сниженным в 1,55 раза ($p < 0,001$), что соответствует дефициту, а в первой и второй группах – в 1,44 раза и в 1,28 раза в отличие от контрольной группы ($p < 0,001$; $p < 0,05$).

Специальные методы исследования основных систем и анализаторов показали, что у группы сочетания ВБ и АГ наблюдается значительное снижение мышечной силы в 1,25 раза и снижение кожной температуры кистей 1,45 раза при обратной направленности порогов болевой 1,32 раза и вибрационной чувствительности на частоте 250–500 Гц

1,23 раза по сравнению с контрольной группой ($p < 0,001$).

Результаты исследования демонстрируют достоверное повышение показателей вариабельности дневного САД и ДАД, а также пульсового АД в группе ВБ в сочетании с А в 1,02–1,49 раза в сравнении с группами ВБ и контроля ($p < 0,05$; $p < 0,001$) Г, по сравнению с группой ВБ и группой контроля ($p < 0,05$; $p < 0,001$), однако между группами ВБ с АГ и АГ существенных различий не было. Также определено, что у пациентов данной группы более высокая скорость утреннего подъема САД и ДАД и более низкая скорость ночного снижения САД и ДАД по сравнению с первой и контрольной группой ($p < 0,05$), при этом данные показатели в группах ВБ с АГ и АГ достоверно не отличались.

Методом доплер-ЭхоКГ была проведена оценка структуры и функции левых отделов сердца, которая показала, что группа сочетания ВБ и АГ имела более высокий показатель ИММЛЖ по сравнению с первой и второй группами ($p < 0,05$).

Изучение молекулярных маркеров системного воспаления продемонстрировали следующие результаты (табл. 1): увеличение уровня IL-1 β сы-воротки выявлено в группе ВБ сочетанной с АГ и в группе ВБ в 1,79 раза и в 1,61 раза соответственно в отличие от группы контроля ($p < 0,001$), а в группе АГ значимо не отличался от группы контроля. Повышение концентрации пентраксина 3 определило в первой и третьей группах в 1,31 раза и в 1,71 раза ($p < 0,001$) при незначительном увеличении во второй группе в 1,02 раза по сравнению с контрольной группой. При оценке уровня матриксных металлопротеиназ определены наиболее высокие

Таблица 1.

Уровень молекулярных медиаторов системного воспаления, дисбаланса систем репарации тканей, эндотелиальной дисфункции и оксидативного стресса; Me[Q1; Q3]

Table 1.

Level of molecular mediators of systemic inflammation, imbalance of tissue repair systems, endothelial dysfunction and oxidative stress; Me[Q1; Q3]

Параметры	ВБ (n = 104)	АГ (n = 107)	ВБ + АГ (n = 101)	Контроль (n = 119)	p
IL-1 β , пг/мл	20,5** ^o (18,525; 23,475)	14,3* (12,9; 15,3)	22,9** [^] ^o (20,3; 25,15)	12,7 (11,7; 13,8)	< 0,001
ММР-1, пг/мл	243,55* (240,1; 252,7)	246,1* (242,4; 250,7)	289** [^] ^o (282,55; 293,25)	193,2 (186,6; 197,0)	< 0,001
ММР-9, нг/мл	0,204* ^o (0,219; 0,236)	0,182 (0,170; 0,189)	0,226 ** [^] (0,188; 0,218)	0,128 (0,120; 0,136)	< 0,001
Пентраксин 3, нг/мл	180,2** ^o (178,1; 181,5)	139,4* (136,9; 141,4)	232,8** [^] ^o (231,7; 234,5)	136,7 (134,7; 139,3)	< 0,001
Нейтрофильная эластаза, нг/мл	56,6** ^o (55,2; 60,2)	45,7* (43,8; 47,9)	73,4** [^] ^o (72,2; 75,9)	45,3 (44,1; 47,7)	< 0,001
Эндотелин 1, мкг/мл	6,21** ^o (6,17; 6,28)	6,83** (6,68; 6,89)	7,93** ^o (7,90; 7,96)	4,74 (4,67; 4,82)	< 0,001
Общий антиоксидантный статус сыворотки, ммоль/л	1,43* ^o (1,35; 1,47)	1,69 (1,59; 1,76)	1,38* [^] (1,285; 1,44)	1,68 (1,59; 1,80)	< 0,001
Cu/ZnSOD, нг/мл	0,39** ^o (0,36; 0,42)	1,13 (1,08; 1,15)	0,33** [^] (0,30; 0,35)	1,12 (1,08; 1,14)	< 0,001
Концентрация свободных радикалов, ед.FORT	202,7* ^o (199,7; 210,1)	156,5 (151,3; 161,7)	262,6** [^] (259,6; 265,9)	159,6 (151,0; 166,1)	< 0,001
Перекиси липидов, кмоль/л	230,8** ^o (229,7; 233,4)	184,4** (181,3; 189,8)	247,8** [^] (244,85; 251,9)	119,4 (116,1; 122,7)	< 0,001
Продукты окисления белков (AOPP), мкмоль/л	32,3** ^o (30,3; 35,4)	27,3** (23,3; 30,2)	43,4** [^] (40,5; 46,8)	16,8 (13,5; 21,9)	< 0,001

Примечание:

p – статистическая значимость различий: различия статистически значимы на уровне $p < 0,001$; ** – всех групп по сравнению с группой контроля; [^] – группы ВБ+АГ по сравнению с группой АГ; различия статистически значимы на уровне $p < 0,05$; * – всех групп по сравнению с группой контроля; ^o – группы ВБ+АГ по сравнению с группой АГ; ^o – группы ВБ по сравнению с группой АГ.

концентрации ММР-9 сыворотки в группе ВБ сочетанной с АГ – в 1,77 раза, в группе ВБ в 1,59 раза и в группе АГ – в 1,42 раза в сравнении с группой контроля ($p<0,001$); наиболее высокий уровень ММР-1 сыворотки в группе сочетания ВБ и АГ – в 1,5 раза в отличие от контрольной группы ($p<0,001$). Достоверно наиболее значимое повышение концентрации нейтрофильной эластазы также отмечается в группе сочетания ВБ и АГ в сравнении с первой, второй и контрольной группами ($p<0,001$).

Уровень эндотелина 1 демонстрирует увеличение в группе сочетания ВБ и АГ в 1,67 раза в отличие от контрольной группы ($p<0,001$). ЭД в первой и во второй группах менее выражена, но при этом различия статистически значимыми в сравнении с контрольной группой в 1,43 раза и в 1,31 раза соответственно ($p<0,001$).

Оценка уровня оксидативного стресса (табл. 1) выявила следующие изменения: кон-

центрация ОАС сыворотки определила снижение в группе ВБ и АГ и группе ВБ в 1,25 раза и в 1,19 раза соответственно в сравнении с контрольной группой ($p<0,05$); уровень Cu/ZnSOD в плазме в первой и третьей группах оказался сниженным в 2,92 раза и в 3,36 раза в отличие от данных контрольной группы ($p<0,001$). Концентрация свободных радикалов установила значительной превышение в группе ВБ сочетанной с АГ и группе ВБ в 1,66 раза; 1,28 раза соответственно в отличие от контрольных значений ($p<0,001$; $p<0,05$). Уровень в плазме перекисей липидов, продуктов окисления белков определил их увеличение в первой, второй и третьей группах в 1,94; 1,55; 2,09 раза и в 1,84; 1,51; 2,49 раза соответственно в сравнении с контрольной группой ($p<0,001$), при этом следует обратить внимание, что наибольшие концентрации зафиксированы в группе сочетания ВБ и АГ.

Частоты генотипов полиморфизма Ala16Val (rs4880) гена MnSOD и полиморфизма rs4880 гена SOD2

В настоящем исследовании были проанализированы два однонуклеотидных полиморфизма rs4880 гена MnSOD и rs4880 гена SOD2. Исследование полиморфизма Ala16Val гена MnSOD в группе ВБ показало следующую частоту встречаемости генотипов данного гена: C/C – 20%, C/T – 54% и T/T – 26% (табл. 2). Вычисление отношения шансов статистически значимо подтверждает взаимосвязь генотипа ТТ с ВБ (ОШ=2,0, 95% ДИ 1,01–3,83; $p=0,047$). Наряду с этим шанс выявить генотип C/C в группе ВБ составляет 0,43 по сравнению с контрольной группой (ОШ = 0,43, 95% ДИ 0,24–0,79; $p=0,008$). Генотип C/C в группе ВБ сочетанной с АГ определяется только у 16% обследованных, при этом полиморфный вариант T/T встречается в 29%

случаев, что достоверно превышает результаты группы АГ и группы контроля.

При анализе показателей оксидативного стресса выявлено, что у носителей полиморфного генотипа Т/Т гена MnSOD (супероксиддисмутазы) в группе ВБ сочетанной с АГ отмечается достоверное уменьшение ОАС и Cu/ZnSOD, увеличение уровня свободных радикалов, перекисей липидов и продуктов окисления белков (табл. 3).

При оценке частот распределения генотипов полиморфизма rs20417 гена COX2 (циклооксигеназы) (табл. 4) в первой, второй и третьей группах в сравнении с группой контроля статистически значимых различий не выявлено. Таким образом, связь полиморфизма rs20417 гена COX2 (циклооксигеназы) с формированием сочетания ВБ и АГ не выявлено.

Корреляционные взаимосвязи при сочетании ВБ и АГ

Выполнен корреляционный анализ анамнестических данных (стаж работы во вредных условиях труда), антропометрических показателей, лабораторных маркеров (результаты биохимического, адипокинового и молекулярного профиля), данных инструментальных методов обследования (биоимпедансометрии) в группах ВБ, АГ и сочетания ВБ и АГ. Показан ряд значимых корреляций (табл. 5).

В группе больных с верифицированной вибрационной болезнью в сочетании с артериальной гипертензией установлена достоверная прямая взаимосвязь АКМ с преальбумином ($r=0,896$ при $p<0,05$), фазовым углом ($r=0,922$ при $p<0,05$), АДИ ($r=0,884$ при $p<0,05$), 25 ОН витамином Д ($r=0,902$ при $p<0,05$), параметрами системной гемодинамики – степенью ночного снижения САД и ДАД ($r=0,917$ и $r=0,907$ при $p<0,05$), молекулярными

Таблица 2.
Частота встречаемости генотипов полиморфизма Ala16Val (rs4880) гена MnSOD у больных ВБ в сочетании с АГ (%); Me[Q1; Q3]

Table 2.
Frequency of occurrence of genotypes of Ala16Val polymorphism (rs4880) of MnSOD gene in patients of vibration disease combined with arterial hypertension(%); Me[Q1; Q3]

Генотип	Группы							
	ВБ n=104		АГ n=107		ВБ+АГ n=101		Контроль n=119	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Ala16Val (rs4880) гена SOD2								
CC	21	20,2*	28	26,1*	16	15,8**^°	44	37,0
CT	56	53,8	59	55,	55	54,5	57	47,9
TT	27	25,9*°	20	18,7	30	29,7*^	18	15,1

Примечание:

различия статистически значимы на уровне $p<0,001$: ** – всех групп по сравнению с группой контроля; различия статистически значимы на уровне $p<0,05$: * – всех групп по сравнению с группой контроля; ^ – группы ВБ+АГ по сравнению с группой АГ; ° – группы ВБ+АГ по сравнению с группой ВБ; ° – группы ВБ по сравнению с группой АГ.

Таблица 3.
Особенности оксидантно-антиоксидантной системы в сыворотке и плазме крови при различных генотипах полиморфизма Ala 16 Val (rs4880) гена MnSOD (супероксиддисмутазы) у пациентов с ВБ сочетанной с АГ

Table 3.
Features of the oxidant-antioxidant system in serum and blood plasma with different genotypes of the Ala 16 Val (rs4880) polymorphism of the MnSOD (superoxide dismutase) gene in patients with VD combined with hypertension

Параметры	Генотипы			T/T – C/T	
	C/C n = 16	C/T n = 55	T/T n = 30	p	χ ²
Общий антиоксидантный статус сыворотки (ОАС), ммоль/л	1,61 (1,46; 1,74)	1,51 (1,41; 1,68)	1,48 (1,36; 1,67)	0,002	12,032
Супероксиддисмутаза (Cu/ZnSOD), нг\мл	1,08** (0,38; 1,13)	1,04^^ (0,35; 1,13)	0,42 (0,35; 1,10)	0,050	6,006
Концентрация свободных радикалов, единиц FORT (Ед.\FORT)	164,3* (156,7; 204,0)	172,2 ^ (155,8; 215,8)	201,2 (158,9; 258,9)	0,018	8,049
Перекиси липидов (Oxystat), мкмоль/л	182,9 * (122,5; 231,5)	192,9^ (124,6; 234,9)	230,5 (182,5; 244,3)	0,001	14,474
Продукты окисления белков (AOPP), мкмоль/л	26,2 * (16,8; 33,0)	30,4 (22,7; 39,3)	31,9 (25,8; 40,4)	0,001	18,342

Примечание:
p – статистическая значимость различий: различия статистически значимы на уровне p < 0,001; ** – группы C/C по сравнению с группой T/T; ^^ – группы C/T по сравнению с группой T/T; различия статистически значимы на уровне p < 0,05; * – группы C/C по сравнению с группой T/T; ^ – группы C/T по сравнению с группой T/T.

маркерами – общего антиоксидантного статуса и Cu/ZnSOD (r=0,873 и r=0,900 при p<0,05). При высокой обратной корреляции со стажем работы в условиях воздействия локальной вибрации (r= –0,813, при p<0,05), резистином (r= –0,901, при p<0,05), параметрами ЭхоКГ – ИММЛЖ (r= –0,871 при p<0,05), молекулярными маркерами – IL1 β, MMP1, MMP9 и нейтрофильной эластазой (r= –0,927, r= –0,928, r= –0,894 и r= –0,847 при p<0,05).

Группа пациентов с диагностированной вибрационной болезнью демонстрирует статистически значимую прямую взаимосвязь с уровнем лептин-связывающего рецептора (r=0,888 при p<0,05) и 25 ОН витамина Д (r=0,910 при p<0,05), при обратной взаимосвязи с санитарно-гигиеническими показателями – стажем работы в условиях воздействия локальной вибрации (r= –0,904, при p<0,05), ИА (r= –0,925 при p<0,05), нейтрофильной эластазой (r= –0,861 при p<0,05) и эндотелином 1 (r= –0,882 при p<0,05).

Для второй группы установлена достоверная прямая весьма высокая взаимосвязь с показателем скелетно-мышечной массы (r=0,933, при p<0,05), заметная связь со степенью ночного снижения САД (r=0,503 при p<0,05) при обратной направленности с индексом ОТ/ОБ (r= –0,889 при p<0,05),

ЖМНПР и водным спектром организма (r= –0,921 и r= –0,768 при p<0,05) и умеренная связь с показателем доплер-ЭхоКГ – КСР ЛЖ (r= –0,411 при p<0,05).

Логистический регрессионный анализ ассоциаций показателей с шансом наличия АГ на фоне ВБ определяет распознавание правильного варианта в 75%, с выделением значимых показателей: стаж работы во вредных условиях труда, индекс атерогенности и лептин-связывающий рецептор. Распознавание правильного варианта ВБ в сочетании с АГ в 92%, значимые показатели – показатель активно-клеточной массы. Математическая модель, демонстрирующая шанс наличия АГ, показана в двух вариантах, в которых распознавание правильного варианта АГ в первом случае составило 98,7%, во втором случае – 95%, выделены значимые показатели, в первой модели – преальбумин, витамин Д, лептин-связывающий рецептор и показатель активно-клеточной массы; во второй модели – триглицериды, степень ночного снижения ДАД, конечный диастолический объем. Шанс наличия ВБ согласно проведенному регрессионному анализу, демонстрирует распознавание правильного варианта ВБ в 97%, с выделением значимых показателей: преальбумин, витамин Д и показатель активно-клеточной массы.

Таблица 4.
Частота встречаемости генотипов полиморфизма rs20417 гена COX2 у больных ВБ сочетанной с АГ (%)

Table 4.
Frequency of occurrence of genotypes of the rs20417 polymorphism of the COX2 gene in patients with VD combined with hypertension (%)

Генотип	Группы							
	ВБ n=104		АГ n=107		ВБ+АГ n=101		Контроль n=119	
	n	%	n	%	n	%	N	%
–765 G/C гена COX2 – циклооксигеназы								
CC	5	4,8 °°	8	7,5*	11	10,9*^^°°	5	4,2
GC	22	21,6	24	22,4	25	24,8*	25	21,0
GG	77	74,0	75	70,1	65	64,3	89	74,8

Примечание:
p – статистическая значимость различий: различия статистически значимы на уровне p < 0,001; ^^ – группы ВБ+АГ по сравнению с группой АГ; °° – группы ВБ+АГ по сравнению с группой ВБ; ° – группы ВБ по сравнению с группой АГ; различия статистически значимы на уровне p < 0,05; * – всех групп по сравнению с группой контроля.

Таблица 5.

Результаты корреляции активно-клеточной массы и показателей антропометрии, биоимпедансометрии, биохимического, адипокинового и молекулярного профиля (r)

Примечание:

* – корреляция Спирмена статистически значима на уровне $p < 0,05$ (двухсторонняя).

Table 5.

Results of correlation of active cell mass and indicators of anthropometry, bioimpedansometry, biochemical, adipokine and molecular profile (r)

Показатели, ед. изм.	R Spearman
ВБ+АГ (n = 101)	
АКМ, кг & Стаж работы во вредных условиях труда, лет	-0,813*
АКМ, кг & Степень ночного снижения САД	0,917*
АКМ, кг & Степень ночного снижения ДАД	0,907*
АКМ, кг & ИММЛЖ	-0,871*
АКМ, кг & Фазовый угол (50 кГц), град.	0,922*
АКМ, кг & Преальбумин, мг/дл	0,925*
АКМ, кг & Резистин, нг/мл	-0,901*
АКМ, кг & Адипонектин, нг/мл	0,884*
АКМ, кг & 25 ОН витамин Д	0,902*
АКМ, кг & IL1 β , пг/мл	-0,927*
АКМ, кг & Общий антиоксидантный статус, ммоль/л	0,873*
АКМ, кг & Cu/ZnSOD, нг/мл	0,900*
АКМ, кг & Нейтрофильная эластаза, нг/мл	-0,847*
АКМ, кг & MMP-1, пг/мл	-0,928*
АКМ, кг & MMP-9, нг/мл	-0,894*
ВБ (n = 104)	
АКМ, кг & Стаж работы во вредных условиях труда, лет	-0,904*
АКМ, кг & Индекс атерогенности, у.е.	-0,925*
АКМ, кг & Лептин-связывающий рецептор, нг/мл	0,888*
АКМ, кг & 25 ОН витамин Д	0,910*
АКМ, кг & Нейтрофильная эластаза, нг/мл	-0,861*
АКМ, кг & Эндотелин 1, мкг/мл	-0,882*
АГ (n = 107)	
АКМ, кг & ОТ/ОБ	-0,889*
АКМ, кг & Жировая масса (кг), нормированная по росту	-0,921*
АКМ, кг & Скелетно-мышечная масса, кг	0,933*
АКМ, кг & Водный спектр организма, кг	-0,768*
АКМ, кг & Степень ночного снижения САД	0,503*
АКМ, кг & КСР ЛЖ	-0,411*

Обсуждение

Результаты настоящей научной работы продемонстрировали отличия групп по данным антропометрии, так в третьей группе пациентов определено ожирение: 1 ст. у 43,4% пациентов; 2 ст. – у 39,6% больных, у 15,8% 3 ст., при этом в контрольной группе у всех обследуемых выявлена избыточная масса тела, не достигающая степени ожирения. Показано, что первая, вторая и третья отличаются от контроля по весу, ИМТ, ОТ, ОБ и индексу ОТ/ОБ, однако значимых отличий между группами по данным параметрам не установлено. Определены статистически значимые отличия показателей биоимпедансометрии, а именно активно-клеточной массы и фазового угла: уменьшение доли АКМ в первой, второй и третьей группах в сравнении с группой контроля в 1,2; 1,2; 1,4 раза соответственно ($p < 0,05$), аналогичные изменения касались фазового угла – в 1,3; 1,2; 1,3 раза ($p < 0,05$). Согласно полученным результатам, выявленные изменения АКМ и фазового угла в группе сочетания ВБ и АГ говорят о снижении метаболических процессов на клеточном уровне.

В результате анализа пищевого статуса выявлен неблагоприятный пищевой рацион у всех обследованных пациентов, включая группу контроля. Определено превышение жировой составляющей при недостаточном потреблении омега-3 ПНЖК, увеличенном содержании натрия, холестерина,

углеводов и добавленного сахара. При обратной направленности в потреблении клетчатки, витаминов и микроэлементов в пищевом рационе исследуемых ($p < 0,001$).

В ряде исследований показано, что преальбумин служит ранним индикатором большинства заболеваний, включая проявление как «негативный» острофазовый белок при развитии воспаления. По результатам полученных данных в группах ВБ и сочетания ВБ и АГ по сравнению с контрольной группой определено достоверное снижение преальбумина в 1,2; 1,2 раза ($p < 0,05$; $p < 0,05$).

Уровень атерогенных фракций в группе ВБ сочетанной с АГ по ряду параметров достоверно превышали значения групп сравнения и контроля: уровень ХС ЛПНП был больше соответствующих значений первой, второй групп и группы контроля ($p < 0,001$); ХС ЛПОНП – в 1,22 раза группы АГ ($p < 0,05$) и в 1,83 раза – контрольной группы ($p < 0,001$); уровень ХС ЛПВП снижен в 1,4 раза ($p < 0,001$) в отличие от значений контрольной группы, в 1,3 и 1,2 раза – с группами АГ ($p < 0,001$) и ВБ ($p < 0,05$). Повышение ИА также определено в группе сочетания ВБ и АГ в 2,10 раза ($p < 0,001$) в сравнении с группой контроля и в 1,19 раза – с группой АГ ($p < 0,05$).

Значимые отклонения адипокинового профиля установлены в группе ВБ сочетанной с АГ в виде

увеличения концентрации резистина в 1,5 раза в отличие от контрольных значений ($p < 0,001$). Выявлены минимальные концентрации лептин-связывающего рецептора и АДИ, сниженные в 1,5 и 1,6 раза соответственно по сравнению с группой контроля ($p < 0,001$). Данные результаты говорят о высоком уровне системного воспаления и существенном отклонении гормональной активности жировой ткани при сочетании ВБ и АГ.

Установлено, что в группе пациентов с ВБ в сочетании с АГ наблюдается выраженное снижение мышечной силы и снижение кожной температуры кистей на фоне повышения порогов болевой и ВЧ на частоте 250–500 Гц по сравнению с группой контроля ($p < 0,001$).

В группе сочетания ВБ и АГ наблюдается достоверное повышение показателей вариабельности дневного САД и ДАД, а также пульсового АД в сравнении с первой группой и группой контроля ($p < 0,05$; $p < 0,001$), также установлена более высокая скорость утреннего подъема САД и ДАД и более низкая скорость ночного снижения САД и ДАД в сравнении с группой контроля ($p < 0,05$).

Показатель ИММЛЖ оказался более высоким в группе сочетания ВБ и АГ по сравнению с первой и второй группой исследования ($p < 0,05$).

По результатам собственных исследований можно сказать, что ВБ сочетанная с АГ реализуется на фоне ОС и сниженных уровней антиоксидантной защиты, увеличенных концентраций окисленных молекул, что говорит о повреждении тканей за счет ОС при сочетании ВБ и АГ ($p < 0,001$). В группе ВБ сочетанной с АГ по сравнению с другими группами выявлены изменения следующих параметров: увеличение эндотелина 1; уровней ОС – концентрации свободных радикалов, перекисей липидов, продуктов окисления белков; провоспалительных цитокинов – IL-1 β , белков острой фазы – пентраксина 3, протеиназ MMP-1 и MMP-9, нейтрофильной эластазы ($p < 0,001$), при обратной направленности ОАС сыворотки и Cu/ZnSOD ($p < 0,001$).

В настоящей работе было проведено реплицирование данных полногеномных исследований в отношении двух полиморфизмов: rs20417 гена COX2, rs4880 гена MnSOD. В ряде мировых исследований отмечена взаимосвязь rs4880 с развитием АГ и некоторыми вариантами профессиональных заболеваний. По результатам собственных данных было выявлено, что аллель C/C rs4880 гена MnSOD чаще встречается у здоровых людей, а в группе ВБ сочетанной с АГ определяются у 16% пациентов, при этом полиморфный вариант T/T полиморфизма

rs4880 в данной группе отмечен у 29% пациентов, превышая полученные результаты групп АГ и контрольной группы в 1,5 и 1,9 раза соответственно ($p < 0,001$). Структурно-функциональные изменения белков возникают в результате мутаций в генах антиоксидантных ферментов, оказывая тем самым значительное влияние на уровень ОС, способствуя существенным изменениям антиоксидантного потенциала. Анализ частоты встречаемости генотипов нуклеотидной последовательности rs20417 гена COX2 (циклооксигеназы) в группах исследования не выявил статистически значимых различий.

Показатель биоимпедансометрии АКМ представил статистически значимые ассоциации в первой, второй и третьей группах во взаимосвязи с санитарно-гигиеническими, нутритивно-метаболическими и молекулярными показателями.

При сочетании ВБ и АГ определена прямая взаимосвязь ($p < 0,05$) АКМ с преальбумином, фазовым углом, АДИ, 25 ОН витамином Д, степенью ночного снижения САД и ДАД, молекулярными маркерами – ОАС и Cu/ZnSOD, при обратной направленности ($p < 0,05$) со стажем работы в условиях воздействия локальной вибрации, резистином, параметрами ЭхоКГ – ИММЛЖ, молекулярными маркерами – MMP-1, MMP-9 и нейтрофильной эластазой.

В группе ВБ установлена достоверная ($p < 0,05$) прямая взаимосвязь АКМ с уровнем лептин-связывающего рецептора и 25 ОН витамина Д и обратная взаимосвязь с санитарно-гигиеническими показателями – стажем работы в условиях воздействия локальной вибрации, ИА, нейтрофильной эластазой и эндотелином 1.

Для группы АГ определена достоверная ($p < 0,05$) прямая весьма высокая взаимосвязь с СММ, заметная связь со степенью ночного снижения САД, при обратной направленности с индексом ОТ/ОБ, ЖМНПР и водным спектром организма и умеренная связь с показателем доплер-ЭхоКГ – КСР ЛЖ.

Данные множественного корреляционного анализа говорят о нутритивно-метаболических и молекулярных сдвигах в ответ на уменьшение активно-клеточной белковой массы.

Проведенный логистический регрессионный анализ позволил построить серию логистических математических моделей, которые определяют адекватный процент распознавания правильного варианта ВБ, АГ и сочетание ВБ и АГ и дают возможность выделить значимые показатели, вносящие достоверный вклад в возможное наличие ВБ, АГ и сочетание ВБ и АГ.

Заключение

Таким образом, вибрационная болезнь в сочетании с артериальной гипертензией характеризуется нутритивно-метаболическими изменениями, ассоциированными со стажем работы в условиях воздействия локальной вибрации, клинко-функциональными и молекулярно-генетическими изменениями. Особенности вибрационной болезни в сочетании с артериальной гипертензией являются снижение уровня активно-клеточной

массы, преобладание жировой массы, нормированной по росту в сочетании с избыточной массой тела и ожирением, снижение преальбумина и нарушение липидного обмена, повышение уровня резистина с обратной направленностью адипонектина и дефицит витамина D, а при артериальной гипертензии – повышение индекса ОТ/ОБ, преобладание жировой массы, нормированной по росту и увеличение водного спектра организма,

снижение уровня лептин-связывающего рецептора и дефицит витамина D.

При вибрационной болезни в сочетании с артериальной гипертензией установлены изменения активности молекулярно-генетических параметров: повышение уровня провоспалительных цитокинов – интерлейкина-1 β ; нейтрофильной эластазы; увеличение уровней матриксных металлопротеиназ MMP-1 и MMP-9; уменьшение параметра медь-цинк зависимой супероксиддисмутазы; усиление оксидативного стресса с одновременным снижением общего антиоксидантного статуса; определена высокая частота встречаемости полиморфного варианта T/T локуса Ala16Val (rs4880) гена MnSOD (супероксиддисмутазы), что статистически значимо превышает результаты групп контроля и сравнения.

По результатам межсистемного корреляционного и регрессионного анализа выявлены клинико-функциональные, нутритивно-метаболические и молекулярные взаимосвязи, позволившие разработать дополнительные маркеры диагностики нутритивно-метаболических нарушений при вибрационной болезни в сочетании с артериальной гипертензией – показатель активно-клеточной массы, преальбумин, индекс атерогенности, адипонектин, матриксные металлопротеиназы – MMP-1 и MMP-9, нейтрофильная эластаза, Cu/ZnSOD, общий антиоксидантный статус, а при АГ – индекс ОТ/ОБ, показатель жировой массы, нормированной по росту и водный спектр организма, лептин-связывающий рецептор и уровень 25 ОН витамина D.

Литература | References

1. Bukhtiyarov I.V. Current state and main directions of preservation and strengthening of health of the working population of Russia. *Russian Journal of Occupational Health and Industrial Ecology*. 2019; 9(59): 527–532. (In Russ.) doi: 10.31089/1026–9428–2019–59–9–527–532.
Бухтияров И.В. Современное состояние и основные направления сохранения и укрепления здоровья работающего населения России. *Медицина труда и промышленная экология*. 2019; 9(59): 527–532. doi: 10.31089/1026–9428–2019–59–9–527–532.
2. Bazina I.B., Kozyrev O.A., Zakharova A.I. The risk of developing cardiovascular pathology in patients with vibration disease. *Trends in the Development of Science and Education*. 2023; 95(5): 8–11. (In Russ.) doi: 10.18411/trnio-03–2023–218.
Базина И.Б., Козырев О.А., Захарова А.И. Риск развития сердечно-сосудистой патологии у больных вибрационной болезнью. Тенденции развития науки и образования. 2023; 95(5): 8–11. doi: 10.18411/trnio-03–2023–218.
3. Valeeva E.T., Galimova R.R., Distanova A.A. et al. Work environment of the automotive industry as a risk factor of diseases of the circulatory system among workers. *Health Risk Analysis*. 2023; 2: 95–103. (In Russ.) doi: 10.21668/health.risk/2023.2.09.
Валеева Э.Т., Галимова Р.Р., Дистанова А.А. и соавт. Производственная среда автомобилестроения как один из факторов риска развития болезней системы кровообращения у работников. Анализ риска здоровья. 2023; 2: 95–103. doi: 10.21668/health.risk/2023.2.09.
4. Limonova A.S., Ershova A.I., Kiseleva A.V. et al. Assessment of polygenic risk of hypertension. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2022; 12: 234–240. (In Russ.) doi: 10.15829/1728–8800–2022–3464.
Лимонова А.С., Ершова А.И., Киселева А.В. и соавт. Оценка полигенного риска артериальной гипертензии. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2022; 12: 234–240. doi: 10.15829/1728–8800–2022–3464.
5. Gorbunova A.M., Gerasimenko O.N., Shpagin I.S. et al. Additional diagnostic markers of comorbid version of vibration disease combined with arterial hypertension. *Therapy*. 2024; 10(5): 68–78. (In Russ.) doi: 10.18565/therapy.2024.5.68–78.
Горбунова А.М., Герасименко О.Н., Шпагин И.С. и соавт. Дополнительные диагностические маркеры коморбидного варианта вибрационной болезни в сочетании с артериальной гипертензией. *Терапия*. 2024; 10(5): 68–78. doi: 10.18565/therapy.2024.5.68–78.
6. Jamshchikova A.V., Fleishman A.N., Gidayatova M.O. Co-morbid conditions in the vibration disease patients. *Hygiene and Sanitation, Russian journal*. 2019; 98(7): 718–722. (In Russ.) doi: 10.47470/0016–9900–2019–98–7–718–722.
Ямщикова А.В., Флейшман А.Н., Гидаятова М.О. Коморбидные состояния у больных вибрационной болезнью. Гигиена и санитария. 2019; 98(7): 718–722. doi: 10.47470/0016–9900–2019–98–7–718–722.
7. Babanov S.A., Baraeva R.A. Occupational lesions of the cardiovascular system. *Doctor*. 2015; 43: 7–10. (In Russ.)
Бабанов С.А., Бараева Р.А. Профессиональные поражения сердечно-сосудистой системы. *Врач*. 2015; 43: 7–10.
8. Gorbunova A.M., Gerasimenko O.N., Shpagin I.S. et al. Clinical-molecular and nutritional-metabolic characteristics of vibration disease in combination with arterial hypertension. *Russian Journal of Occupational Health and Industrial Ecology*. 2024; 64(5): 280–292. (In Russ.) doi: 10.31089/1026–9428–2024–64–5–280–292.
Горбунова А.М., Герасименко О.Н., Шпагин И.С. и соавт. Клинико-молекулярная и нутритивно-метаболическая характеристика вибрационной болезни в сочетании с артериальной гипертензией. *Медицина труда и промышленная экология*. 2024; 64(5): 280–292. doi: 10.31089/1026–9428–2024–64–5–280–292.
9. Tatarnikova I.S., Gerasimenko O.N., Shpagina L.A. Assessing nutritional status in arterial hypertension: the role of a nutritionist. *Siberian Medical Review*. 2019; 4: 12–19. (In Russ.) doi: 10.31549/2542–1174–20194–12–19.
Татарникова И.С., Герасименко О.Н., Шпагина Л.А. Оценка нутритивного статуса при артериальной гипертензии: роль диетолога. *Сибирское медицинское обозрение*. 2019; 4: 12–19. doi: 10.31549/2542–1174–20194–12–19.
10. Dzugkoev S.G., Dzugkoeva F.S., Mozhaeva I.V., Margieva O.I. Adipokines, obesity and metabolic disorders. *Modern Problems of Science and Education*. 2020; 6: 201–206. (In Russ.) doi: 10.17513/spno.30321.
Дзугкоев С.Г., Дзугкоева Ф.С., Можаяева И.В., Маргиева О.И. Адипокины, ожирение и метаболические нарушения. *Современные проблемы науки и образования*. 2020; 6: 201–206. doi: 10.17513/spno.30321.

11. Polozova E.I., Puzanova E.V., Seskina A.A. Role of immunological disorders, endothelial dysfunction and hemostatic disorders in the genesis of arterial hypertension in the metabolic syndrome. *Medical Immunology*. 2020; 2: 221–230. (In Russ.) doi: 10.15789/1563–0625.
Полозова Э.И., Пузанова Е.В., Сеськина А.А. Роль иммунологических нарушений, эндотелиальной дисфункции и гемостатических расстройств в генезе артериальной гипертензии при метаболическом синдроме. *Медицинская иммунология*. 2020; 2: 221–230. doi: 10.15789/1563–0625.
12. Masnavieva L. B., Chistova N.P., Naumova O.V., Kudayeva I.V. The role of *LEPR*, *PPARG* and *PPARGC1A* genes polymorphisms in the development of metabolic disorders in patients with vibration diseases. *Hygiene and Sanitation*. 2021; 100 (7): 711–716. (In Russ.) doi: 10.47470/0016–9900–2021–100–7–711–716.
Маснавијева Л.Б., Чистова Н.П., Наумова О.В., Кудеева И.В. Полиморфизм генов *LEPR*, *PPARG* и *PPARGC1A* и развитие метаболических нарушений у пациентов с вибрационной болезнью. *Гигиена и санитария*. 2021; 7: 711–716. doi: 10.47470/0016–9900–2021–100–7–711–716.
13. Boklazhenko E.V., Bodienkova G.M. Immunological indicators in patients with vibrational disease and metabolic syndrome. *Hygiene and Sanitation*. 2023; 102(12): 1297–1302. (In Russ.) doi: 10.47470/0016–9900–2023–102–12–1297–1302.
Боклаженко Е.В., Бодиенкова Г.М. Иммунологические показатели пациентов с вибрационной болезнью и метаболическим синдромом. *Гигиена и санитария*. – 2023; 102(12): 1297–1302. doi: 10.47470/0016–9900–2023–102–12–1297–1302.
14. Babanov S.A., Baraeva R.A., Strizhakov L.A. et al. The state of cytokine regulation and endothelial dysfunction in the combined course of vibration disease and arterial hypertension. *Therapeutic Archive*. 2021; 93(6): 693–698. (In Russ.) doi: 10.26442/00403660.2021.06.200880.
Бабанов С.А., Бараева Р.А., Стрижаков Л.А. и соавт. Цитокиновая регуляция и эндотелиальная дисфункция при сочетании вибрационной болезни и артериальной гипертензии. *Терапевтический архив*. 2021; 93(6): 693–698. doi: 10.26442/00403660.2021.06.200880.
15. Demko I. V., Sobko E.A., Solovieva I.A. The role of oxidative stress in the pathophysiology of cardiovascular pathology. *The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine*. 2022; 15 (1): 107–117. (In Russ.) doi: 10.20969/VSKM.2022.15(1).107–117.
Демко И.В., Собко Е.А., Соловьева И.А. Роль окислительного стресса в патофизиологии сердечно-сосудистой патологии. *Вестник современной клинической медицины*. 2022; 15(1): 107–117. doi: 10.20969/VSKM.2022.15(1).107–117.
16. Smirnova E. L., Poteryaeva E.L., Nikiforova N.G. Individual features of lipid peroxidation and antioxidant defence in vibration disease patients at post-contact period. *Russian Journal of Occupational Health and Industrial Ecology*. 2010; 8: 36–40. (In Russ.)
Смирнова Е.Л., Потеряева Е.Л., Никифорова Н.Г. Индивидуальные особенности перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты у лиц с вибрационной болезнью в послеконтактном периоде. *Медицина труда и промышленная экология*. 2010; 8: 36–40.
17. Zaitseva N.V., Nosov A.E., Ivashova Ju. A. et al. Endothelial dysfunction in workers in underground mining of chrome ores. *Russian Journal of Occupational Health and Industrial Ecology*. 2019; 59(11): 914–919. (In Russ.) doi: 10.31089/1026–9428–2019–59–11–914–919.
Зайцева Н.В., Носов А.Е., Ивашова Ю.А. и соавт. Эндотелиальная дисфункция у работников по подземной добыче хромовых руд. *Медицина труда и промышленная экология*. 2019; 59(11): 914–919. doi: 10.31089/1026–9428–2019–59–11–914–919.
18. Gorshkov A. Ju., Fedorovich A.A., Drapkina O.M. Endothelial dysfunction in hypertension: cause or effect? *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2019; 18(6): 62–68. (In Russ.) doi: 10.15829/1728–8800–2019–6–62–68.
Горшков А.Ю., Федорович А.А., Драпкина О.М. Дисфункция эндотелия при артериальной гипертензии: причина или следствие? *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2019; 18(6): 62–68. doi: 10.15829/1728–8800–2019–6–62–68.
19. Babanov S.A. Cytokine regulation and endothelial dysfunction in a combination of vibration disease and arterial hypertension. *Therapeutic Archive*. 2021; 6(96): 693–698. (In Russ.) doi: 10.26442/00403660.2021.06.200880.
Бабанов С.А. Цитокиновая регуляция и эндотелиальная дисфункция при сочетании вибрационной болезни и артериальной гипертензии. *Терапевтический архив*. 2021; 6(96): 693–698. doi: 10.26442/00403660.2021.06.200880.
20. Bereza I. A., Amromina A.M., Shaikhova D.R. et al. Relationship of the superoxide dismutase 2 (SOD2) gene Ala16Val polymorphism with risk factors for the cardiovascular disease in iron and steel production employees. *Hygiene and Sanitation*. 2023; 102(5): 457–461. (In Russ.) doi: 10.47470/0016–9900–2023–102–5–457–461.
Берёза И.А., Амромина А.М., Шаихова Д.Р. и соавт. Полиморфизм Ala16Val гена супероксиддисмутазы 2 (SOD2) и факторы сердечно-сосудистого риска работников металлургического комбината. *Гигиена и санитария*. 2023; 102(5): 457–461. doi: 10.47470/0016–9900–2023–102–5–457–461.