

АУТОАНТИТЕЛА КАК МАРКЕРЫ СОСТОЯНИЯ СЕРДЦА У ПАЦИЕНТОВ С ВИБРАЦИОННОЙ БОЛЕЗНЬЮ, ОТЯГОЩЕННОЙ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

Маснавиева Л.Б., Кудяева И.В., Кузнецова Ю.А.

ФГБНУ «Восточно-Сибирский институт медико-экологических исследований», г. Ангарск, Иркутская обл.,
Россия

Резюме. Воздействие физических и химических факторов, ожирение, нарушение липидного обмена, сахарный диабет оказывают влияние на состояние эндотелия сосудов, процессы тромбообразования, фибринолиза и повышают риск развития сердечно-сосудистых заболеваний. Можно предположить, что развитие и протекание патологических процессов в сердечно-сосудистой системе, обусловленных вибрационной болезнью в условиях отягощения сахарным диабетом, будут претерпевать изменения. Целью исследования являлось изучение уровней специфических аутоантител к антигенам сердечной ткани у пациентов с вибрационной болезнью, отягощенной сахарным диабетом 2 типа. Обследованы пациенты с вибрационной болезнью (группа I), больные сахарным диабетом 2 типа (II группа) и лица, имеющие вибрационную болезнь в сочетании с сахарным диабетом 2 типа (группа III). В обследование включены лица, не имеющие в анамнезе ишемической болезни сердца, инсульта и инфаркта миокарда. Изучены сывороточные уровни специфических аутоантител к антигенам кардиомиоцитов. Выявлено, что содержание аутоантител к $\beta 1$ -адренергическим рецепторам у пациентов группы I было выше, чем у лиц группы II. Относительное содержание аутоантител к компонентам мембраны и цитоплазмы клеток миокарда у больных I-III групп не различалось. Установлено, что повышенные уровни аутоантител к компонентам мембраны и цитоплазмы клеток миокарда, кардиомиозину и $\beta 1$ -адренергическим рецепторам наблюдались чаще у пациентов с вибрационной болезнью в сочетании с сахарным диабетом, а также без такового, чем у лиц с сахарным диабетом. Среди пациентов с вибрационной болезнью (I и III группы) не выявлено лиц с пониженным содержанием аутоантител к $\beta 1$ -адренергическим рецепторам. У лиц с вибрационной болезнью изменения в уровнях специфических аутоантител могут свидетельствовать о развитии функционально-метаболических и структурных изменениях в сердце, нарушениях его электрической активности, которые еще не манифестировались в виде патологического процесса. Для пациентов с сахарным диабетом 2 типа, не имеющих вибрационной болезни, более низкие уровни аутоантител к $\beta 1$ -адренорецепторам могут быть обусловлены повышением уровней катехоламинов, которое характерно для больных диабетом. Для подтверждения выдвинутых нами предположений необходимо проведение дальнейших исследований, включающих клинические данные и показатели функциональной диагностики.

Ключевые слова: аутоантитела, вибрационная болезнь, сахарный диабет, сердечно-сосудистая система, сердце, $\beta 1$ -адренорецептор

Адрес для переписки:

Маснавиева Людмила Борисовна
ФГБНУ «Восточно-Сибирский институт медико-
экологических исследований»
665827, Россия, Иркутская обл., г. Ангарск,
12-а микрорайон, 3, а/я 1170.
Тел.: 8 (914) 003-19-76.
E-mail: masnavieva_luda@mail.ru

Address for correspondence:

Masnavieva Lyudmila B.
East-Siberian Institute of Medical and Ecological
Research
665827, Russian Federation, Irkutsk Region, Angarsk,
Microraiion 12a, 3, P.O. Box 1170.
Phone: 7 (914) 003-19-76.
E-mail: masnavieva_luda@mail.ru

Образец цитирования:

Л.Б. Маснавиева, И.В. Кудяева, Ю.А. Кузнецова
«Аутоантитела как маркеры состояния сердца
у пациентов с вибрационной болезнью, отягощенной
сахарным диабетом» // Медицинская иммунология,
2020. Т. 22, № 2. С. 311-318.
doi: 10.15789/1563-0625-AAM-1739
© Маснавиева Л.Б. и соавт., 2020

For citation:

L.B. Masnavieva, I.V. Kudaeva, Yu.A. Kuznetsova
“Autoantibody as markers of the heart state in patients with
vibration disease burdened diabetes mellitus”, *Medical
Immunology (Russia)/Meditsinskaya Immunologiya*, 2020,
Vol. 22, no. 2, pp. 311-318.
doi: 10.15789/1563-0625-AAM-1739
DOI: 10.15789/1563-0625-AAM-1739

AUTOANTIBODY AS MARKERS OF THE HEART STATE IN PATIENTS WITH VIBRATION DISEASE BURDENED DIABETES MELLITUS

Masnavieva L.B., Kudaeva I.V., Kuznetsova Yu.A.

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

Abstract. Physical and chemical factors, obesity, lipid metabolism disorder, diabetes affect the state of the vascular endothelium, the processes of thrombus formation, fibrinolysis and increase the risk of developing cardiovascular diseases. It can be assumed that the development and course of pathological processes in the cardiovascular system, caused by vibration disease with the onset of diabetes, will undergo changes. The purpose of the study was to assess the state of heart condition according to the level of specific autoantibodies with the combined effect of vibration disease and type 2 diabetes mellitus. Patients with vibration disease (group I), patients with type 2 diabetes (group II) and persons with vibration disease in combination with type 2 diabetes (group III) were examined. Individuals do not have a history of coronary heart disease, stroke, and myocardial infarction have been included in obsledovanie. Serum levels of specific autoantibodies characterizing the state of the heart have been studied. It was revealed that the content of autoantibodies to β_1 -adrenoreceptors in patients of group I was higher than in individuals of group II. The relative content of autoantibodies to the components of the membrane and cytoplasm of myocardial cells in patients of groups I-III did not differ. It was found that elevated levels of autoantibodies to components of the membrane and cytoplasm of myocardial cells, cardiomyosin, β_1 -adrenoreceptors were observed more often in patients with vibration disease combined with diabetes and in persons with vibration disease than in people with diabetes. Persons with a reduced content of autoantibodies to β_1 -adrenergic receptors were not detected among patients of groups I and III. Changes in the levels of specific autoantibodies in persons with vibration disease may indicate the development of functional metabolic and structural changes in the heart, disorders of its electrical activity that have not yet been manifested in the form of a pathological process. Lower levels of β_1 -adrenoceptor autoantibodies in patients with type 2 diabetes without vibration disease can be caused by increased levels of catecholamines, which is characteristic of diabetics. Further research, including clinical data and indicators of functional diagnostics is necessary to confirm our assumptions.

Keywords: autoantibodies, vibration disease, diabetes, cardiovascular system, heart, β_1 -adrenergic receptor

Введение

Среди причин смертности трудоспособного населения лидируют заболевания сердечно-сосудистой системы, обусловленные в том числе высокой распространенностью этиопатогенетических факторов риска проатерогенных нарушений и метаболического синдрома [36]. В риск развития сердечно-сосудистых заболеваний вносят вклад как ожирение и сахарный диабет, так и воздействие производственных факторов [7, 19]. У пациентов с диабетом отмечаются изменения в диастолической функции миокарда левого желудочка [4]. Работники горнодобывающей, машино- и авиастроительной, транспортной и других отраслей промышленности в процессе выполнения профессиональной деятельности подвергаются влиянию вибрации. Ее длительное воздействие вызывает нейрогуморальные и нейрорефлекторные изменения в организме человека, которые становятся причиной нарушения

тонуса кровеносных сосудов, процессов тромбо- и атерогенеза и увеличивают вероятность возникновения сердечно-сосудистой патологии [12, 14]. Учитывая, что риск возникновения заболеваний сердечно-сосудистой системы увеличивается как при сахарном диабете (СД), так и вибрационной болезни (ВБ), можно предположить, что развитие патологических процессов, обусловленных ВБ, протекающих на фоне СД, будет претерпевать изменения, и, возможно, будет наблюдаться усугубление течения профессиональной и соматической патологий.

Известно, что при развитии любого заболевания содержание аутоантител (ауто-АТ) значительно возрастает еще до его клинических проявлений, в то время как у здоровых лиц их сывороточные уровни незначительны [6, 11, 23]. Выявлены связи между уровнями ауто-АТ к структурам миокарда, к β_1 -адренорецепторам и развитием нарушений ритма и проводимости сердца, которые могут указывать на важную роль

антител в развитии идиопатических нарушений сердца [3, 5, 10, 16].

Цель исследования — изучение уровней специфических аутоантител к антигенам кардиомиоцитов у пациентов с вибрационной болезнью, отягощенной сахарным диабетом 2 типа.

Материалы и методы

На проведение исследования было получено разрешение локального этического комитета. После подписания информированного согласия обследованы 62 мужчины с ВБ (группа I), 66 лиц с диагнозом «СД 2 типа» (группа II) и 20 пациентов с сочетанной патологией — ВБ и СД 2 типа (группа III). Диагноз «ВБ» верифицирован с учетом санитарно-гигиенической характеристики условий труда, стажа работы, результатов клинико-функционального обследования пациентов. Диагноз «СД» установлен в соответствии с Международной классификацией болезней 10-го пересмотра и диагностическими критериями, принятыми Всемирной организацией здравоохранения. Критериями исключения из исследования являлись: острые и хронические неинфекционные заболевания в стадии обострения, наличие патологии в виде ИБС, хронических заболеваний дыхательной системы, наличие в анамнезе инсульта, инфаркта миокарда, онкологии, почечной, печеночной недостаточности, туберкулеза любой локализации, наличие психических или аутоиммунных заболеваний. Возраст мужчин

в группе I составил $52,87 \pm 0,77$ лет, в группе II — $52,37 \pm 1,07$ лет, в III группе — $57,95 \pm 1,30$ лет.

В сыворотке крови изучали относительное содержание специфических ауто-АТ к компонентам мембраны и цитоплазмы клеток миокарда (CoM-02 и CoS-05 соответственно), β_1 -адренорецепторам (β_1 -АР) и кардиомиозину L. Уровень ауто-АТ определяли методом иммуноферментного анализа с помощью наборов реагентов ЭЛИ-анкор-Тест (МИЦ «Иммункулус», Россия), измерение оптической плотности осуществляли на ИФА-ридере (BioTek ELx-800). В соответствии с рекомендациями производителя тест-системы оптимумом содержания ауто-АТ каждой специфичности считали диапазон -20 — +10%.

Для статистической обработки результатов использовался пакет прикладных программ Statistica 6.0. После проверки на нормальность распределения признаков в выборке (метод Шапиро–Уилка) сравнение количественных показателей осуществляли непараметрическими тестами Краскела–Уоллиса и U-критерием Манна–Уитни (с поправкой Бонферрони). Для выявления различий частот встречаемости признака в выборках использовали критерий хи-квадрат (χ^2). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$ для тестов Краскела–Уоллиса и χ^2 , $p < 0,017$ — для U-критерия Манна–Уитни. Результаты исследований представлены в виде значения медианы (Me) и интерквартильного

ТАБЛИЦА 1. СОДЕРЖАНИЕ СПЕЦИФИЧЕСКИХ АУТОАНТИТЕЛ В КРОВИ ПАЦИЕНТОВ С ВИБРАЦИОННОЙ БОЛЕЗНЬЮ, ОТЯГОЩЕННОЙ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ, Me ($Q_{0,25}$ - $Q_{0,75}$)

TABLE 1. CONTENT OF SPECIFIC AUTOANTIBODIES IN THE BLOOD OF PATIENTS WITH VIBRATION DISEASE BURDENED DIABETES MELLITUS, Me ($Q_{0,25}$ - $Q_{0,75}$)

Показатель Indicator	Группа I Group I	Группа II Group II	Группа III Group III	p
Ауто-АТ CoM, % Auto-AB CoM, %	-4,43 (-16,39-6,21)	-5,48 (-13,43-1,45)	-11,38 (-18,94 – -0,46)	0,699
Ауто-АТ CoS, % Auto-AB CoS, %	1,59 (-8,87-11,61)	0,36 (-4,91-10,93)	0,74 (-4,89-4,98)	0,892
Ауто-АТ к β_1 -АР, % Auto-AB to β_1 -AP, %	2,07 (-8,69-13,74)	-5,12* (-10,48-1,69)	-1,36 (-7,35-11,52)	0,026
Ауто-АТ к кардиомиозину, % Auto-AB to cardiomyosin, %	-2,87 (-9,12-7,92)	-5,18 (-11,16-0,39)	-10,19 (-16,92 – -0,08)	0,074

Примечание. p — уровень статистической значимости различий по критерию Краскела–Уоллиса; * — различия статистически значимы по сравнению с группой I.

Note. p, the level of statistical significance of differences according to the Kruskal–Wallis criterion; *, the differences are statistically significant compared with group I.

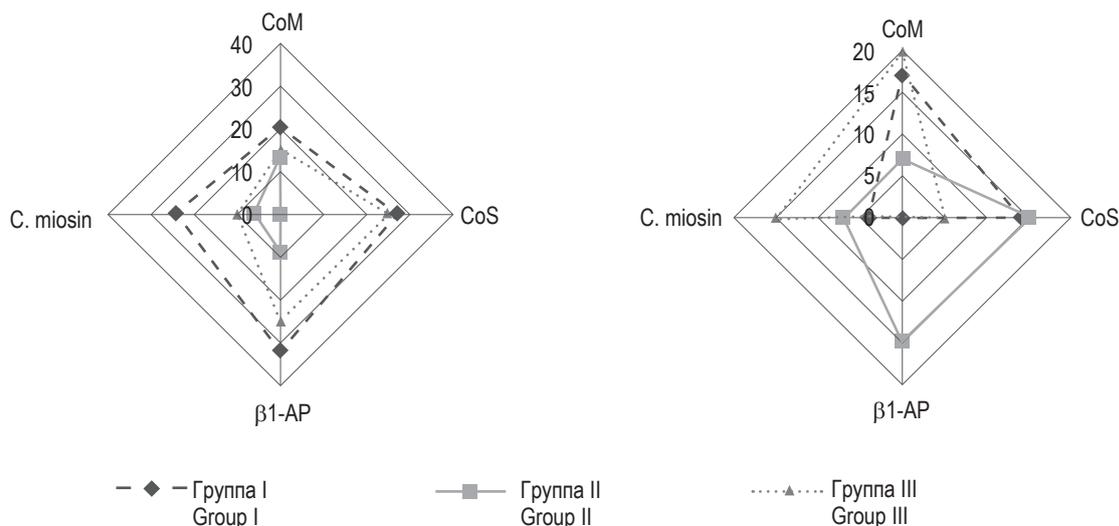


Рисунок 1. Частота встречаемости отклонений содержания специфических аутоантител ниже и выше референтных уровней (слева и справа соответственно)

Примечание. C. miosin – кардиомиозин.

Figure 1. Frequency of occurrence of abnormalities in the content of specific autoantibodies below and above the reference levels (left and right, respectively)

Note. C. miosin, cardiomyosin.

размаха (25-й и 75-й процентиля), процентов и доверительного интервала (ДИ).

Результаты

В результате проведенных исследований было установлено, что содержание ауто-АТ к beta1-адренорецепторам у пациентов с ВБ было выше, чем у лиц с СД ($p = 0,007$) (табл. 1).

Поскольку клинически значимым является отклонение индивидуальных уровней специфических ауто-АТ от референтного диапазона, была проведена оценка частоты встречаемости пониженного и повышенного содержания АТ в каждой из групп (рис. 1). Для лиц с ВБ характерным являлась высокая частота встречаемости отклонений в области положительных значений уровня ауто-АТ к beta1-АР (32,3% ДИ (20,6-43,9)), CoS (27,4% ДИ (16,3 – 38,5)) и кардиомиозину (24,2% ДИ (13,5-34,9)). Профиль отклонений от нормы в области отрицательных значений характеризовался сниженными уровнями ауто-АТ к антигенам CoM и CoS у 17,7% ДИ (8,2-27,3) и 14,5% ДИ (5,75-23,28) обследованных соответственно.

У пациентов с вибрационной болезнью в сочетании с сахарным диабетом профиль частот встречаемости повышенных значений был сходный с таковым у лиц с ВБ по CoS и beta1-АР. Повышенные уровни ауто-АТ к каждому из этих показателей выявлены в 25,0% ДИ (6,0-44,0) случаев. Профиль отклонений от нормативного уровня в области отрицательных значений в группе III, так же как и в группе I, характеризовался от-

сутствием случаев пониженных концентраций ауто-АТ к beta1-АР, а также наличием гипоиммунореактивности ауто-АТ CoM у 20,0% ДИ (2,5-37,5) обследованных.

Обсуждение

Оценивая изучаемые показатели, следует отметить, что случаи пониженного содержания АТ к beta1-АР встречались только среди обследованных II группы ($p = 0,001$ и $p = 0,066$ при сравнении группы II с группами I и III соответственно). Данный факт можно объяснить характерным для СД повышением содержания катехоламинов, которые регулируют количество адренорецепторов на мембранах клеток по принципу отрицательной обратной связи [9].

Среди лиц, имеющих ВБ, случаи повышенных уровней АТ к beta1-АР встречались чаще, чем среди пациентов группы II ($p = 0,001$ и $p = 0,060$ при сравнении группы II с группами I и III соответственно). В качестве возможного объяснения установленного факта можно предположить следующее. Известно, что при вибрации происходит нарушение вегетативной регуляции на разных уровнях (в ретикулярной формации головного мозга, в спинном мозге и в надсегментарных вегетативных структурах), что приводит к развитию симпатикотонии [18]. В свою очередь, согласно данным экспериментальных исследований, длительная симпатикотония способствует уменьшению количества beta1-АР [22], а также изменению их структуры и приобретению ими антигенных

свойств. В свою очередь, ауто-АТ к измененным $\beta 1$ -АР обладают катехоламиноподобными эффектами и способны оказывать на них стимулирующее действие [20], вызывая повышение частоты сокращения кардиомиоцитов *in vitro* без развития десенситизации. Ее отсутствие может привести к развитию адренергической гиперстимуляции и гипертрофии миокарда [15, 25, 26].

Установлено также, что появление ауто-АТ к $\beta 1$ -АР сопряжено с увеличением титра ауто-АТ к М2-холинорецепторам, которые обладают негативным хроно- и инотропным действием и способностью оказывать ингибирующее влияние на активность аденилатциклазы [21, 24]. Однако у пациентов с ВБ регистрируются низкие значения уровней ауто-АТ к ацетилхолинорецепторам [2], что, возможно, играет саногенетическую роль и в условиях повышения ауто-АТ к $\beta 1$ -АР предотвращает развитие нарушения ритма. Циркулирующие ауто-АТ к $\beta 1$ -АР при связывании с $CD3^+$ лимфоцитами также индуцируют синтез интерферона- γ [17], который играет важную роль в патогенезе заболеваний миокарда. Однако данный механизм не может рассматриваться в качестве возможного патогенетического пути формирования нарушений в миокарде у лиц с ВБ, так как показано, что у пациентов с данной патологией не наблюдается повышенных концентраций данного цитокина [1].

Учитывая наличие феномена «молекулярной мимикрии» между $\beta 1$ -АР и α -миозином, в условиях роста уровня ауто-АТ к $\beta 1$ -АР существует вероятность развития перекрестных реакций, которые способствуют $\beta 1$ -АР-зависимому повреждению кардиомиоцитов. В связи с этим определенный интерес представляет изучение уровня аутоантител к кардиомиозину L. Установлено, что повышенные уровни ауто-АТ к данному компоненту клеток в группе I встречались статистически значимо чаще по сравнению с группой II ($p = 0,008$). Согласно данным литературы, повышение титра ауто-АТ к кардиомиозину ассоциируется с вероятностью развития сердечной патологии, а также с повышением уровня аутоантител к мембране и цитоплазме кардиомиоцитов (CoM, CoS), характеризующих наличие изменений в сердечной мышце [8, 15].

Установлено, что каждый пятый пациент с ВБ имел повышенную иммунореактивность ауто-АТ к слабоанионным компонентам мембран клеток миокарда (CoM). В двух других группах данный показатель был незначительно ниже ($p = 0,296$ и $p = 0,556$ соответственно) и составил 14-15%. Повышенные уровни ауто-АТ к сильно анионным компонентам цитоплазмы клеток миокарда (CoS-05), которые чаще выявлялись у пациентов с ВБ и у лиц, имеющих сочетанную патологию

($p < 0,001$ и $p < 0,001$ по сравнению с группой II), характерны для разного рода функционально-метаболических нарушений в деятельности сердца, не сопровождающихся дистрофическими изменениями [8, 23]. Частота встречаемости пониженной иммунореактивности данных ауто-АТ в I-III группах не различалась. Сниженные уровни ауто-АТ CoM в группе пациентов с СД встречались чуть реже, чем среди лиц, имеющих ВБ, но межгрупповые различия не являлись статистически значимыми ($p = 0,077$ и $p = 0,090$ для групп I и III соответственно).

Данные АТ, с одной стороны, выступают неспецифическими маркерами нарушений миокарда, с другой – могут участвовать в различных физиологических процессах, в том числе в элиминации стареющих или патологически измененных клеток. Снижение значений ауто-АТ к антигенам миоцитов CoM и CoS у пациентов с ВБ, имеющих коморбидную патологию СД и без таковой, скорее всего, свидетельствует об их защитной роли. В то же время следует учитывать, что пониженные уровни ауто-АТ любой специфичности могут быть обусловлены патологически повышенным связыванием ауто-АТ при избыточном синтезе антиидиотипических АТ. Снижение иммунореактивности также может наблюдаться вследствие нефизиологического угнетения продукции ауто-АТ, ведущего к ухудшению клиренса органов и систем от продуктов естественного катаболизма [8], и значительное их снижение может свидетельствовать о риске развития нарушений в будущем. В частности, в литературе имеются сведения о наличии у пациентов с ВБ нарушений функционального состояния сердца в виде уменьшения податливости стенки левого желудочка, ее напряжении, приводящей к нарушению локальной сократимости, повышения внутримиекардиальных стрессов, увеличения давления в легочной артерии и постнагрузки для правого желудочка [13].

Заключение

Анализируя изменения в содержании специфических аутоантител к антигенным компонентам кардиомиоцитов у пациентов с сахарным диабетом и вибрационной болезнью, можно отметить следующее. Около 25% пациентов из группы I и 10-25% из группы III имели повышенные уровни ауто-АТ CoS и к кардиомиозину. Более четверти пациентов этих групп имели гипериммунореактивность антител к $\beta 1$ -АР. У пациентов с ВБ в сочетании с СД или без такового установлены повышенные уровни ауто-АТ к $\beta 1$ -адренорецепторам, кардиомиозину L, ауто-АТ CoS, что указывает на начальные структурные

изменения в кардиомиоцитах, не сопровождающиеся воспалительным процессом, а также на потенциальное развитие нарушений его электрической активности, которые еще не манифестировались в виде патологического процесса. Для пациентов с СД 2 типа, не имеющих ВБ, (группа II) были характерны более низкие уровни ауто-АТ CoM, АТ к β 1-АР, что может быть обусловлено изменением уровней катехоламинов, характерным для данной патологии. Для под-

тверждения выдвинутых нами предположений необходимо проведение дальнейших исследований в ассоциации с клиническими данными и показателями функциональной диагностики.

Благодарности

Авторы выражают благодарность врачу-неврологу высшей категории, кандидату медицинских наук Сливницыной Наталье Валерьевне за помощь в формировании групп пациентов.

Список литературы / References

1. Бодиенкова Г.М., Курчевенко С.И. Оценка медиаторов воспаления при воздействии вибрации на рабочих в зависимости от выраженности патологического процесса // Гигиена и санитария, 2017. Т. 96, № 5. С. 460-462. [Bodienkova G.M., Kurchevenko S.I. 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, Vol. 96, no. 5, pp. 460-462. (In Russ.)]
2. Бодиенкова Г.М., Курчевенко С.И. Влияние промышленной вибрации на уровень антител к регуляторным белкам нервной ткани // Физиология человека, 2016. Т. 42, № 5. С. 97-101. [Bodienkova G.M., Kurchevenko S.I. Influence of industrial vibration on the level of antibodies against regulatory proteins of the nervous tissue. *Fiziologiya cheloveka = Human Physiology*, 2016, Vol. 42, no. 5, pp. 97-101. (In Russ.)]
3. Гупало Е.М., Миронова Н.А., Малкина Т.А., Полевая Т.Ю., Голицын С.П. Роль воспаления в развитии нарушений ритма и проводимости // Сибирский медицинский журнал (г. Томск), 2015. Т. 30, № 1. С. 16-21. [Gupalo E.M., Mironova N.A., Malkina T.A., Polevaya T.Yu., Golitsyn S.P. The role of inflammation in heart rhythm and conduction disturbances. *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal = Siberian Medical Journal*, 2015, Vol. 30, no. 1, pp. 16-21. (In Russ.)]
4. Кологривова И.В., Суслова Т.Е., Винницкая И.В., Кошельская О.А., Бощенко А.А., Трубачева О.А. Иммунорегуляторный дисбаланс и структурно-функциональное состояние сердца у пациентов с сахарным диабетом 2 типа // Медицинская иммунология, 2018. Т. 20, № 6. С. 833-846. [Kologrivova I.V., Suslova T.E., Vinnitskaya I.V., Koshelskaya O.A., Boshchenko A.A., Trubacheva O.A. Immunoregulatory imbalance and functional state of the heart in the patients with diabetes mellitus type 2. *Meditsinskaya immunologiya = Medical Immunology (Russia)*, 2018, Vol. 20, no. 6, pp. 833-846. (In Russ.)] doi: 10.15789/1563-0625-2018-6-833-846.
5. Костюкевич М.В., Зыков К.А., Миронова Н.А., Агапова О.Ю., Шевелев А.Я., Ефремов Е.Е., Власик Т.Н., Голицын С.П. Роль аутоантител к β 1-адренорецептору при сердечно-сосудистых заболеваниях // Кардиология, 2016. № 12. С. 82-91. [Kostyukevich M.V., Zykov K.A., Mironova N.A., Agarova O.Yu., Shevelev A.Ya., Efremov E.E., Vlasik T.N., Golitsyn S.P. Role of autoantibodies against β 1-adrenergic receptor in cardiovascular disease. *Kardiologiya = Cardiology*, 2016, no. 12, pp. 82-91. (In Russ.)]
6. Моисеева О.М., Митрофанова Л.Б., Накацева Е.В., Зверев Д.А., Скурыдин С.В., Полетаев А.Б. Сравнительный анализ содержания аутоантител в сыворотке крови как инструмент диагностики воспалительных заболеваний миокарда // Терапевтический архив, 2012. Т. 84, № 9. С. 47-52. [Moiseeva O.M., Mitrofanova L.B., Nakatseva E.V., Zverev D.A., Skurydin S.V., Poletaev A.B. Comparative analysis of the serum level of autoantibodies as a diagnostic tool of myocardial inflammatory diseases. *Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic Archive*, 2012, Vol. 84, no. 9, pp. 47-52. (In Russ.)]
7. Наумова О.В., Кудяева И.В., Маснавиева Л.Б., Дьякович О.А., Белик В.П. Молекулярно-генетические вопросы формирования эндотелиальной дисфункции у лиц, экспонированных ртутью // Медицина труда и промышленная экология, 2017. № 1. С. 10-13. [Naumova O.V., Kudaeva I.V., Masnavieva L.B., Dyakovich O.A., Belik V.P. Molecular genetic aspects of endothelial dysfunction in individuals exposed to mercury. *Meditsina truda i promyshlennaya ekologiya = Occupational Health and Industrial Ecology*, 2017, no. 1, pp. 10-13. (In Russ.)]
8. Полетаев А.Б. Физиологическая иммунология – естественные аутоантитела и проблемы наномедицины. М.: Миклош, 2011. 220 с. [Poletaev A.B. Physiological immunology – natural autoantibodies and problems of nanomedicine]. Moscow: Miklosh, 2011. 220 p.
9. Порядин Г.В., Осолок Л.Н. Патофизиологические аспекты метаболического синдрома // Лечебное дело, 2011. № 4. С. 1-10. [Poryadin G.V., Oskolok L.N. Pathophysiology of metabolic syndrome. *Lechebnoe delo = Medicine*, 2011, no. 4, pp. 1-10. (In Russ.)]
10. Рогова М.М., Миронова Н.А., Родионова Е.С., Малкина Т.А., Зыков К.А., Беспалова Ж.Д., Бибилашвили Р.Ш., Ефремов Е.Е., Голицын С.П. Титры антител к β 1-адренорецепторам и М2-холинорецепторам у больных с желудочковыми нарушениями ритма сердца без признаков органического заболевания сердечно-сосудистой системы и их возможное клиническое значение // Рациональная фармакотерапия в кардиологии, 2012. Т. 8, № 5. С. 647-654. [Rogova M.M., Mironova N.A., Rodionova E.S., Malkina T.A., Zykov K.A., Bespalova Zh.D., Bibilashvili R.Sh., Efremov E.E., Golitsyn S.P. Titters of antibodies to β 1-adrenoceptor and M2

cholinergic receptors in patients with ventricular arrhythmias without an organic cardiovascular disease and their possible clinical significance. *Ratsionalnaya farmakoterapiya v kardiologii = Rational Pharmacotherapy in Cardiology*, 2012, Vol. 8, no. 5, pp. 647-654. (In Russ.)]

11. Спиридонова Н.В., Басина Е.И., Шукин В.Ю. Естественные (физиологические) аутоантитела и регуляция гомеостаза // Известия Самарского научного центра РАН, 2015. Т. 17, № 5-3. С. 861-867. [Spiridonova N.V., Basina E.I., Shchukin V.Yu. Natural (physiological) autoantibodies and regulation of homeostasis. *Izvestiya Samarskogo nauchnogo tsentra RAN = News of Samara Scientific Center of the Russian Academy of Sciences*, 2015, Vol. 17, no. 5-3, pp. 861-867. (In Russ.)]

12. 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. С. 5-8. [Shpagina L.A., Gerasimenko O.N., Drobyshev V.A., Kuznetsova G.V. Endothelial hemostatic predictors of cardiovascular risk in patients with vibration disease in combination with the arterial hypertension. *Sibirskiy meditsinskiy vestnik = Siberian Medical Bulletin*, 2017, no. 1, pp. 5-8. (In Russ.)]

13. Шпагина Л.А., Третьяков С.В., Войтович Т.В. Функциональное состояние системы кровообращения в динамике лечения артериальной гипертонии у больных вибрационной болезнью // Терапевтический архив, 2003. Т. 75, № 2. С. 58-61. [Shpagina L.A., Tretyakov S.V., Voitovich T.V. Function of circulation system in the course of arterial hypertension treatment in patients with vibration disease. *Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic Archive*, 2003, Vol. 75, no. 2, pp. 58-61. (In Russ.)]

14. Ямщикова А.В., Флейшман А.Н., Гидаятова М.О., Неретин А.А., Кунгурова А.А. Особенности вегетативной регуляции у больных вибрационной болезнью на основе активной ортостатической пробы // Медицина труда и промышленная экология, 2018. № 6. С. 11-14. [Yamshchikova A.V., Fleishman A.N., Gidayatova M.O., Neretin A.A., Kungurova A.A. Features of vegetative regulation in vibration disease patients, studied on basis of active orthostatic test. *Meditsina truda i promyshlennaya ekologiya = Occupational Medicine and Industrial Ecology*, 2018, no. 6, pp. 11-14. (In Russ.)]

15. Caforio A.L.P., Tona F., Bottaro S., Vinci A., Dequal G., Daliento L., Thiene G., Iliceto S. Clinical implications of anti-heart autoantibodies in myocarditis and dilated cardiomyopathy. *Autoimmunity*, 2008, Vol. 41, no. 1, pp. 35-45.

16. Chiale P.A., Garro H.A., Schmidberg J., Sánchez R.A., Acunzo R.S., Lago M., Levy G., Levin M. Inappropriate sinus tachycardia may be related to an immunologic disorder involving cardiac beta adrenergic receptors. *Heart Rhythm*, 2006, Vol. 3, no. 10, pp. 1182-1186.

17. Du Y., Yan L., Wang J., Zhan W., Song K., Han X., Li X., Cao J., Liu H. β 1-adrenoceptor autoantibodies from DCM patients enhance the proliferation of T lymphocytes through the β 1-AR/cAMP/PKA and p38 MAPK pathways. *PLoS ONE*, 2012, Vol. 7, no. 12, 52911. doi: 10.1371/journal.pone.0052911.

18. Hirata M., Sakakibara H. Visually-evoked P300 and NOGO potentials as indicators of central nervous system function in patients with vibration syndrome. *Int. Arch. Occup. Environ. Health*, 2008, Vol. 82, no. 1, pp. 79-85.

19. Ippoliti F., Canitano N., Businaro R. Stress and obesity as risk factors in cardiovascular diseases: a neuroimmune perspective. *J. Neuroimmune Pharmacol.*, 2013, Vol. 8, no. 1, pp. 212-226.

20. Iwata M., Yoshikawa T., Baba A., Anzai T., Mitamura H., Ogawa S. Autoantibodies against the second extracellular loop of the beta1-adrenergic receptors predict ventricular tachycardia and sudden death in patients with dilated cardiomyopathy. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2001, Vol. 37, pp. 418-424.

21. Liu H.R., Zhao R.R., Zhi J.M., Wu B.W., Fu M.L. Screening of serum autoantibodies to cardiac beta1-adrenoceptors and M2-muscarinic acetylcholine receptors in 408 healthy subjects of varying ages. *Autoimmunity*, 1999, Vol. 29, no. 1, pp. 43-51.

22. Milicevic G., Udiljak N., Milicevic T. Changes in vagal reactivity to the sympathicotonia during the progression of heart failure: from self-suppression to counteraction. *Med. Hypotheses*, 2013, Vol. 81, no. 2, pp. 264-267.

23. Poletaev A.B., Churilov L.P., Stroev Y.I., Agapov M.M. Immunophysiology versus immunopathology: natural autoimmunity in human health and disease. *Pathophysiology*, 2012, Vol. 19, no. 3, pp. 221-231.

24. Stavrakis S., Kem D.C., Patterson E., Lozano P., Huang S., Szabo B., Cunningham M.W., Lazzara R., Yu X. Opposing cardiac effects of autoantibody activation of beta-adrenergic and M2 muscarinic receptors in cardiac-related diseases. *Int. J. Cardiol.*, 2011, Vol. 148, no. 3, pp. 331-336.

25. Steinberg S.F. Beta1-adrenergic receptor regulation revisited. *Circ Res.*, 2018, Vol. 123, no. 11, pp. 1199-1201.

26. Wulsin L.R., Horn P.S., Perry J.L., Massaro J.M., d'Agostino R.B. Autonomic imbalance as a predictor of metabolic risks, cardiovascular disease, diabetes, and mortality. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2015, Vol. 100, no. 6, pp. 2443-2448.

Авторы:

Маснавиева Л.Б. — д.б.н., старший научный сотрудник лаборатории иммуно-биохимических и молекулярно-генетических исследований в гигиене ФГБНУ «Восточно-Сибирский институт медико-экологических исследований», г. Ангарск, Иркутская обл., Россия

Кудаева И.В. — д.м.н., доцент, заместитель директора по научной работе, заведующая клинико-диагностической лабораторией ФГБНУ «Восточно-Сибирский институт медико-экологических исследований», г. Ангарск, Иркутская обл., Россия

Кузнецова Ю.А. — младший научный сотрудник лаборатории иммуно-биохимических и молекулярно-генетических исследований в гигиене ФГБНУ «Восточно-Сибирский институт медико-экологических исследований», г. Ангарск, Иркутская обл., Россия

Поступила 11.03.2019

Отправлена на доработку 15.03.2019

Принята к печати 10.11.2019

Authors:

Masnavieva L.B., PhD, MD (Biology), Senior Research Associate, Laboratory of Immunological, Biochemical, Molecular and Genetic Researches in Hygiene, East-Siberian Institute of Medical and Ecological Research, Angarsk, Irkutsk Region, Russian Federation

Kudaeva I.V., PhD, MD (Medicine), Associate Professor, Deputy Director for Research, Head, Clinical Diagnostic Laboratory, East-Siberian Institute of Medical and Ecological Research, Angarsk, Irkutsk Region, Russian Federation

Kuznetsova Yu.A., Junior Research Associate, Laboratory of Immunological, Biochemical, Molecular and Genetic Researches in Hygiene, East-Siberian Institute of Medical and Ecological Research, Angarsk, Irkutsk Region, Russian Federation

Received 11.03.2019

Revision received 15.03.2019

Accepted 10.11.2019
