

УДК 613.644:612.017.1:616-072.7

СОПОСТАВЛЕНИЕ СЫВОРОТОЧНЫХ КОНЦЕНТРАЦИЙ НЕКОТОРЫХ ЦИТОКИНОВ И РАСПРЕДЕЛЕНИЯ УРОВНЯ ПОСТОЯННОГО ПОТЕНЦИАЛА ГОЛОВНОГО МОЗГА У ПАЦИЕНТОВ С ВИБРАЦИОННОЙ БОЛЕЗНЬЮ

© 2022 г. О. И. Шевченко¹, *, О. Л. Лахман¹, Г. М. Бодиенкова¹, Е. В. Боклаженко¹

¹ФГБНУ Восточно-Сибирский институт медико-экологических исследований,
Ангарск, Россия

*E-mail: oich68@list.ru

Поступила в редакцию 18.01.2021 г.

После доработки 17.03.2021 г.

Принята к публикации 25.06.2021 г.

В основе развития вибрационной болезни (ВБ) лежит ответ на застойное возбуждение преимущественно со стороны симпатического отдела вегетативной нервной системы, гипоталамической области, корковых зон головного мозга, приводящее к дисбалансу в эндокринной регуляции, развитию метаболической недостаточности. Взгляд на ВБ, обусловленную сочетанным воздействием локальной и общей вибрации, как вариант мембранопатологического процесса, при котором наиболее уязвимыми являются мембраны сосудистого эндотелия, предполагает изучение взаимосвязи топографии уровня постоянного потенциала (УПП), интегрально отражающего мембранные потенциалы нейронов, глии и гематоэнцефалического барьера, с сывороточными концентрациями про- и противовоспалительных цитокинов. Цель исследования — сопоставить изменения сывороточных концентраций цитокинов и распределения уровня постоянного потенциала головного мозга у пациентов с вибрационной болезнью, обусловленной сочетанным воздействием локальной и общей вибрации. Обследованы 28 пациентов, у которых установлены во время работы в контакте с вредным производственным фактором диагноз ВБ 2 степени, обусловленной сочетанным воздействием локальной и общей вибрации, отсутствие экспозиции к вибрации на момент исследования и коморбидной патологии, способной повлиять на обмен цитокинов. Группу сравнения представили 15 мужчин, не подвергавшихся в профессиональной деятельности воздействию вибрации. Концентрации *IL-2*, *IL-4*, *IL-8*, *IFN-γ* определяли в сыровотке крови методом твердофазного иммуноферментного анализа. Регистрацию УПП осуществляли с помощью метода нейроэнергокартирования. Применены методы статистического анализа с определением *W*-критерия Шапиро–Уилка, *U*-критерия Манна–Уитни, метод ранговой корреляции Спирмена. В группе пациентов с ВБ установлено преобладание умеренно повышенного УПП при сопоставлении с группой сравнения в центральном ($p = 0.04$), центральном левом ($p = 0.02$), правом височном ($p = 0.03$) отведениях. Выявлена взаимосвязь уровней *IL-2* и УПП в центральном левом ($r_s = 0.47$), теменном правом ($r_s = 0.37$), затылочном ($r_s = 0.38$) отделах головного мозга (ГМ); *IL-4* и УПП в лобных правом ($r_s = 0.41$) и левом ($r_s = 0.45$), височном ($r_s = 0.39$), центральном ($r_s = 0.51$) межполушарными градиентами; *IL-8* и УПП в лобных правом ($r_s = 0.41$) и левом ($r_s = 0.43$), центральном межполушарным градиентом ($r_s = 0.38$); *IFN-γ* и УПП лобном левом ($r_s = 0.41$), центральным межполушарным градиентом ($r_s = 0.42$). Увеличение УПП в лобных (правом, левом), правом височном, затылочном, центральных, теменном правом отделах мозга при ВБ сочетается с гиперпродукцией *IL-8*, *IFN-γ*. На основании полученных взаимосвязей установлена сопряженность усиленного нейроэнергообмена в передних отделах ГМ с активацией нейровоспалительного процесса за счет гиперпродукции *IL-4* и *IL-8*. Увеличение концентраций *IL-2* сопряжено с ростом УПП в задних отделах головного мозга.

Ключевые слова: энергетический обмен, головной мозг, уровень постоянного потенциала, цитокины, нейровоспаление, вибрационная болезнь.

DOI: 10.31857/S0131164622010131

В последнее десятилетие по мере активного развития нейронаук все больший клинический интерес исследователей представляет изучение взаимосвязей энергетического обмена головного

мозга (ЭОГМ), церебральных метаболических процессов с состоянием иммунной системы (ИС), нарушение взаимодействия которых способствует возникновению расстройств гомеоста-

за, развитию сосудистых, неврологических заболеваний [1, 2]. Исследования *P.B. Gorelick et al.* показали, что в повреждении сосудов и нейронов основополагающая роль принадлежит воспалению [3]. Однако до сих пор отсутствуют сведения, способные установить первопричинность нейровоспаления и нейрональной дисфункции в повреждении головного мозга (ГМ), объяснить роль нейровоспаления в ишемизации ГМ [4, 5].

В работах современных исследователей установлено, что вследствие проникновения в центральную нервную систему (ЦНС) циркулирующих периферических иммунных клеток и их взаимодействия с микроглией развивается иммунный ответ в виде про- и противовоспалительных реакций, осуществляемых с помощью цитокинов — многоуровневой сетевой структуры [6–8]. Интерлейкины способствуют изменению морфофункциональных параметров гипоталамической области мозга [9, 10]. При этом метаболические нарушения в глии являются предшественниками возникновения иммунопатологического процесса в ЦНС [11–14].

В литературе накоплены данные электрофизиологических исследований о существовании взаимосвязи между интенсивностью ЭОГМ в определенных церебральных структурах и активностью естественных киллеров [15, 16]. Результаты исследований В.В. Абрамовой и др. свидетельствуют о преобладании ЭОГМ в правом полушарии по сравнению с левым при повышении пролиферативного ответа Т-лимфоцитов (усиление иммунного ответа). Данный факт авторы связывают с возникновением начальных стадий стресса [17].

На современном этапе развития медицины труда существуют знания, доказывающие, что в основе развития вибрационной болезни (ВБ) лежит ответ на застойное возбуждение преимущественно со стороны симпатического отдела вегетативной нервной системы, гипоталамической области, корковых зон ГМ, приводящее к дисбалансу в эндокринной регуляции, развитию метаболической недостаточности [6, 18]. Также известно, что вестибулокоординаторные нарушения при ВБ обусловлены длительным стрессорным воздействием вибрации, приводящим к срыву адаптационных возможностей вестибулярной системы [19]. У пациентов с ВБ, обусловленной сочетанным действием общей и локальной вибрации, при проведении стабилотрии в 100% случаев Л.С. Васильева и др. [20] установили постуральные нарушения в виде выраженных и умеренных нарушений равновесия, в патогенезе которых важную роль играет формирование очага застойного возбуждения в ГМ в центрах вибрационной чувствительности. Посредством методов нейроэнергокартирования (НЭК), стимуляционной электронейромиографии, исследования сомато-

сенсорных вызванных потенциалов при стимуляции срединного и большеберцового нервов, количественного сенсорного тестирования были определены выраженные демиелинизирующие изменения нервов верхних и нижних конечностей, а функциональные — на уровне шейного отдела спинного мозга и соматосенсорной зоны коры ГМ, замедление проведения афферентных волн возбуждения от дистальных по восходящим путям спинного мозга до задних столбов шейного отдела, а также повышение порогов температурной чувствительности к холодным и тепловым стимулам и болевой чувствительности тепловой модальности [20]. По данным ряда авторов, отличительной особенностью электроэнцефалограммы (ЭЭГ) при полиневропатии конечностей, обусловленной воздействием локальной и общей вибрации, является вовлечение в патологический процесс структур ГМ с изменениями со стороны мозжечка, стволовых структур и гипоталамуса, нарушения вегетативной и афферентной регуляции церебрального уровня в стволовых, подкорковых и корковых отделах [21, 22].

В настоящем исследовании представляет интерес изучение особенностей ЭОГМ при помощи метода НЭК, который позволяет объективизировать степень выраженности вегетативной дисфункции, оценить состояние метаболизма глюкозы ГМ, и, как следствие, состояние энергетической активности ГМ [23]. Регистрация уровня постоянного потенциала (УПП) корковых областей ГМ, основанного на современных представлениях о зависимости электрических характеристик сосудов и капилляров от деформации потоком крови сосудистой стенки, а также разности потенциалов, возникающей на границе гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) и зависящей от интенсивности энергетического обмена в прилегающей нервной ткани, методом НЭК способствует получению новых знаний об энергетическом обеспечении биоэлектрических процессов головного мозга [23, 24].

Вследствие дисрегулирующего влияния ЦНС на сосудистый тонус развивается ангиоспазм с последующей генерализацией патологического процесса в виде расстройства системной гемодинамики. Данные современных исследователей указывают на важную роль эндотелиальной дисфункции в патогенезе ВБ [25]. У пациентов с ВБ сотрудниками Восточно-Сибирского института медико-экологических исследований (г. Ангарск) выявлены изменения в клеточном и гуморальном звеньях иммунитета [7, 26, 27]. С.А. Бабановым, Р.А. Бараевой и др. показаны изменения цитокинового статуса в виде повышения уровня провоспалительных цитокинов ФНО- α , IL-8, IL-10, снижения IL-4 при ВБ от воздействия как локальной, так и общей вибрации [28, 29]. Однако установление церебрального ангиодистониче-

ского синдрома, являющегося одним из проявлений ВБ, обусловленной сочетанным воздействием локальной и общей вибрации, в настоящее время является затруднительным из-за отсутствия специфичной доказательной базы [30–32].

Таким образом, исследование распределения УПП во взаимосвязи с изменениями сывороточных концентраций цитокинов важно при изучении роли корково-подкорковых образований ГМ в процессах нейровоспаления, для расширения представлений об особенностях функционирования ГМ. Несмотря на многочисленные факты о взаимосвязи нервной и ИС, в литературе нами не найден ответ на вопрос, как соотносится топография УПП, интегрально отражающего мембранные потенциалы нейронов, глии и ГЭБ [33, 34], с сывороточными концентрациями про- и противовоспалительных цитокинов у пациентов с ВБ, обусловленной сочетанным воздействием локальной и общей вибрации.

Изучение нарушений нейроиммунного взаимодействия, позволяющего организму адаптироваться к условиям окружающей среды, будет способствовать дополнению знаний о патогенезе ВБ, откроет перспективы для новых подходов лечения, включающих коррекцию нейроиммунной регуляции у пациентов с данной патологией [6, 24].

Цель исследования — сопоставить изменения сывороточных концентраций цитокинов и распределения уровня постоянного потенциала головного мозга у пациентов с ВБ, обусловленной сочетанным воздействием локальной и общей вибрации.

МЕТОДИКА

В исследовании принимали участие 28 пациентов (мужчин) с ВБ 2 степени, обусловленной сочетанным воздействием локальной и общей вибрации (основная (I) группа, средний возраст 52.24 ± 0.47 года). Критерием включения в основную группу было наличие установленного во время работы в контакте с вредным производственным фактором диагноза ВБ, отсутствие экспозиции к вибрации на момент исследования, без коморбидной патологии, которая могла бы повлиять на обмен цитокинов (ожирение, сахарный диабет, артериальная гипертензия и т.д.). Диагноз ВБ был установлен на основании классификационных критериев болезней и состояний МКБ 10-ого пересмотра. Среди жалоб пациентов I группы ведущими были ноющие боли в мышцах рук и ног, приступообразные парестезии, преимущественно в ночное время, снижение силы в руках, плохой сон из-за болей и онемения, зябкость рук и ног в сырую погоду, болезненность при движениях в локтевых суставах, приступы головокружения, ухудшение памяти, шум в ушах.

Выделили следующие клинические синдромы: умеренно выраженная вегетативно-сенсорная полиневропатия рук и ног, периферический ангиодистонический синдром рук, церебральный ангиодистонический синдром. Все обследования выполнили при поступлении в клинику, до проведения лечения. Группу сравнения представляли 15 здоровых мужчин в возрасте 53.0 ± 0.84 года (II группа), которые по специфике профессиональной деятельности не подвергались воздействию вибрации и не имели на момент исследования острых и хронических (в стадии обострения) заболеваний.

Кровь для исследования у пациентов брали однократно при поступлении в стационар, натощак, используя пробирки *Vacutainer* (США), которые центрифугировали при 1500 оборотов в минуту в течение 15 мин для получения сыворотки. Сыворотку отбирали в отдельные пробирки Эппендорф (*Eppendorf*, Германия). Содержание цитокинов (*IL-2*, *IL-4*, *IL-8*, *IFN-γ*) определяли на высокоскоростном автоматическом иммуноферментном анализаторе третьего поколения *Alisei Q.S.* (*SEAC*, Италия) с использованием стандартных тест-систем производства ЗАО “Вектор-Бест” (Россия).

УПП регистрировали посредством метода НЭК при 12-канальном отведении: *Fz* — лобном центральном, *Fd* — лобном правом, *Fs* — лобном левом, *Cz* — центральном, *Cd* — центральном правом, *Cs* — центральном левом, *Pz* — центральном теменном, *Pd* — теменном правом, *Ps* — теменном левом, *Oz* — затылочном, *Td* — правом височном, *Ts* — левом височном. Рассчитывали уровень интенсивности энергетического обмена по всем отделам (*Хср.*). С помощью градиента *Td–Ts* устанавливали межполушарную височную асимметрию энергетического метаболизма, *Cd–Cs* — центральную. Исследования проводили на аппаратно-программном комплексе для топографического картирования электрической активности “Нейроэнергокартограф” (аппарат “Нейро-КМ”, Россия) с помощью неполяризуемых хлорсеребряных электродов. Регистрацию осуществляли после элиминации артефактов физической и физиологической природы. Активные электроды размещали на голове по схеме 10×20 , референтный электрод — на запястье правой руки [33, 35].

Статистическую обработку результатов проводили с помощью пакета прикладных программ “*STATISTICA 6.0*” (*StatSoft*, США). Проверку нормальности распределения количественных показателей выполняли с использованием критерия Шапиро–Уилка. Для межгруппового сравнения количественных показателей возраста обследованных пациентов применяли параметрический критерий Стьюдента (данные представлены в виде средней (*M*) и ее ошибки (*m*)). Межгруппо-

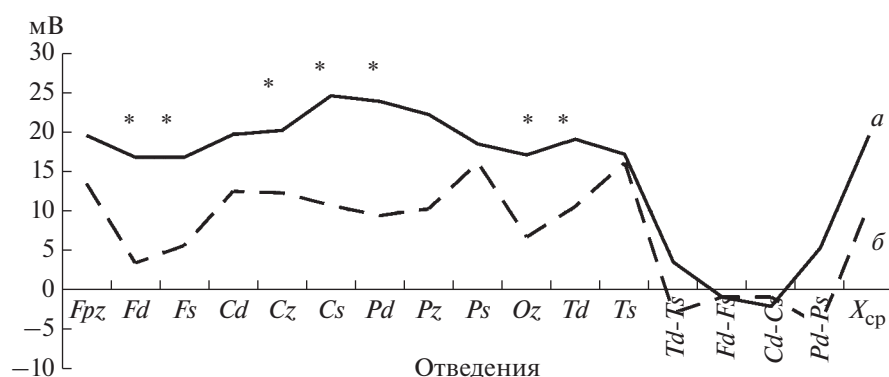


Рис. 1. Профили распределения уровня постоянного потенциала (УПП) в исследуемых группах.

* — различия статистически значимы между I (a) и группой сравнения (б), $p < 0.05$.

вое сравнение количественных показателей, характеризующих УПП и цитокины, осуществляли с использованием непараметрического метода *U*-критерия Манна–Уитни (данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха $Me (Q_{25}–Q_{75})$). Корреляционный анализ проводили методом ранговой корреляции Спирмена. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез $p < 0.05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В результате анализа распределения УПП у пациентов I группы выявлено его статистически значимое преобладание в лобном правом и левом (*Fd*, *Fs*), правом височном (*Td*), затылочном (*Oz*), центральном и центральном левом (*Cz*, *Cs*), теменном правом (*Pd*) отделах ГМ при сопоставлении с таковыми в группе сравнения. Отмеченные локальные изменения УПП при ВБ выявляются на фоне его общего повышения во всех исследуемых областях и определенного сглаживания реги-

онарных различий этого показателя, присущих норме (рис. 1). У лиц I группы повышение УПП в центральном и центральном левом (*Cz*, *Cs*), правом височном (*Td*) отведениях соответствовало умеренно выраженному усилению ЭОГМ, в остальных — легко выраженному.

Средний УПП у пациентов с ВБ был умеренно повышен и имел статистически значимое отличие от такового в группе сравнения, который соответствовал нормальному уровню ЭОГМ (табл. 1).

Сравнительная оценка сывороточных концентраций цитокинов у обследованных I, II групп, в зависимости от наличия ВБ, позволила выявить статистически значимое нарастание уровней провоспалительного *IL-8* (24.29 (14.42–65.16) пг/мл и 14.03 (8.00–18.76) пг/мл соответственно, $p = 0.009$) и *IFN-γ* (21.38 (1.68–94.28) пг/мл и 0.87 (0.01–9.49) пг/мл соответственно, $p = 0.008$), ассоциируемое с цитотоксичностью, воспалительными состояниями хронического и острого характера при данной профессиональной патологии.

Таблица 1. Достоверно отличающиеся от группы сравнения параметры уровня постоянного потенциала (УПП) у пациентов с вибрационной болезнью (ВБ), связанной с сочетанным воздействием локальной и общей вибрации, $Me (Q_{25}–Q_{75})$

Показатели УПП, мВ	Пациенты с ВБ, обусловленной сочетанным воздействием локальной и общей вибрации	Группа сравнения	Уровень статистической значимости отличий (p)
<i>Fd</i>	11.02 (6.57–15.81)	0.31 (–3.34–2.45)	0.0003
<i>Fs</i>	11.85 (7.74–20.15)	3.97 (–1.27–10.62)	0.007
<i>Oz</i>	14.72 (7.75–18.85)	1.47 (–3.75–9.98)	0.0013
<i>Td</i>	18.80 (12.04–23.53)	4.57 (1.03–19.59)	0.026
<i>Cz</i>	21.96 (10.37–30.44)	10.66 (6.95–14.69)	0.035
<i>Cs</i>	19.71 (14.81–26.85)	10.37 (6.46–14.95)	0.015
<i>Pd</i>	14.96 (7.89–25.29)	4.51 (2.07–9.35)	0.012
X_{cp}	17.92 (13.19–21.67)	8.63 (3.78–11.09)	0.0017

Таблица 2. Корреляционные коэффициенты между уровнем постоянного потенциала (УПП) и показателями сывороточных концентраций цитокинов у пациентов с вибрационной болезнью (ВБ), обусловленной сочетанным воздействием локальной и общей вибрации, ($p < 0.05$)

Показатели цитокинов, пг/мл	УПП, мВ						
	Fd	Fs	Cs	Pd	Oz	$Td-Ts$	$Cd-Cs$
$IL-2$	—	—	0.48	0.38	0.39	—	—
$IL-4$	0.42	0.45	—	—	—	0.39	0.52
$IL-8$	0.41	0.44	—	—	—	—	0.38
$IFN-\gamma$	—	0.42	—	—	—	—	0.42

Примечание: “—” — отсутствие статистически значимых корреляционных связей.

Данные корреляционного анализа позволили выявить взаимосвязи между уровнем цитокинов и параметрами УПП в вышеуказанных двенадцати отведениях у обследованных пациентов. Зарегистрированы статистически значимые прямые корреляционные связи между концентрацией $IL-2$ и УПП в центральном левом, теменном правом, затылочном корковых отделах ГМ; $IL-4$ и УПП в лобном правом и левом отведении, межполушарными градиентами $Td-Ts$ (разность потенциалов между правым и левым височными отведениями) и $Cd-Cs$ (разность потенциалов между правым и левым центральными отведениями); $IL-8$ и УПП в лобном правом и левом, межполушарным градиентом $Cd-Cs$; $IFN-\gamma$ и УПП лобном левом отведении, межполушарным градиентом $Cd-Cs$ (табл. 2). Указанные зависимости показывают, что увеличение продукции $IL-4$, $IL-8$, $IFN-\gamma$ сопровождается повышением УПП в лобных правом и левом отведении, центральном правом корковых отделах ГМ. Повышение УПП в центральном, теменном правом, затылочном отведениях ассоциировано с гиперпродукцией $IL-2$.

В группе сравнения в результате применения корреляционного анализа наблюдалась несколько иная картина взаимоотношений. Так, установлена прямая статистически значимая зависимость между УПП теменного центрального отдела ГМ и показателями $IL-4$, $IL-8$, $IFN-\gamma$ ($r_s = 0.54$; 0.69 ; 0.65 , $p = 0.036$; 0.022 ; 0.018 соответственно). Повышение $IFN-\gamma$ было сопряжено с ростом УПП в лобном левом, затылочном отделах ГМ ($r_s = 0.54$; 0.53 , $p = 0.028$; 0.030 соответственно). Установлено, что увеличение концентрации $IFN-\gamma$ сопровождалось снижением УПП межполушарного лобного градиента ($Fd-Fs$) ($r_s = -0.65$, $p = 0.031$), характеризующим преобладание активности в лобном отделе левого полушария ГМ. Данные факты указывают на то, что преобладание ЭОГМ в теменном отделе правого полушария связано с увеличением $IL-4$, $IL-8$, $IFN-\gamma$.

В результате выполненной работы показано, что при сочетанном воздействии локальной и общей вибрации происходит усиление ЭОГМ в лоб-

ном правом и левом (Fd , Fs), правом височном (Td), затылочном (Oz), центральных (Cz , Cs), теменном правом (Pd) отделах ГМ, что согласуется и дополняет полученные ранее данные о состоянии нейроэнергообмена при ВБ [36].

При обсуждении значимости полученных результатов, опираясь на современную концепцию о механизмах регуляции избирательной проницаемости ГЭБ посредством нейроваскулярной единицы (НВЕ), в которой межклеточные взаимодействия осуществляются посредством белков плотных контактов, белков щелевых контактов, цитокинов и их рецепторов, факторов роста, нейротрансмиттеров [37–39], авторским коллективом предположена возможность возникновения каскада нейрососудистых реакций у пациентов с ВБ вследствие нарушения функций НВЕ (перфузии и метаболизма) [40]. Гипотетически выявленные изменения УПП могут служить маркерами дисфункции регуляторных систем, значимых в патогенезе нейровоспалительных процессов, задействованных в развитии церебрального ангиодистонического синдрома у пациентов с ВБ, обусловленной сочетанным воздействием локальной и общей вибрации.

Кроме того, поскольку любые нарушения межклеточных взаимодействий внутри НВЕ приводят к повреждению коры ГМ, подкорковых ганглиев и их взаимосвязей [41, 42], с помощью установленных корреляционных связей предпринята попытка объяснения факта соотношения топографии УПП с сывороточными концентрациями медиаторов воспаления в гипоксически-ишемическом процессе в ЦНС при ВБ, обусловленной сочетанным воздействием локальной и общей вибрации.

По мнению Е.В. Мирошник и др., по мере развития патологического процесса в организме, происходит усиление ЭОГМ в задних отделах коры ГМ по сравнению с передними [43]. Данное явление установлено при использовании величины межполушарной асимметрии (ВМПА) мощности биопотенциалов при анализе электроэнцефалографии (ЭЭГ) с применением визуального

анализа (по Е.А. Жирмунской), программ спектрального анализа энергетических спектров с картированием, и объясняется тем, что в норме в передних отделах коры преобладают влияния десинхронизирующих структур, в задних — синхронизирующих, проявляющихся большими значениями ВМПА в передних отделах неокортекса. Дисбаланс активности де- и синхронизирующих отделов неспецифической системы мозга при снижении мощности ЭЭГ по мере прогрессирования нарушений мозгового кровообращения обеспечивается посредством преобладания активности синхронизирующего отдела, а в последующем — десинхронизирующего [44].

Наибольшее число установленных прямых корреляционных связей было получено между параметрами высокого УПП, опосредованно характеризующими наличие мембранопатологического процесса в нейронах, глии и ГЭБ в лобных (правой и левой), височной и центральной корковых областях правого полушария ГМ (нарастание ацидоза) и гиперпродукцией *IL-8*.

Ссылаясь на известные данные нейрофизиологических исследований о том, что основные восходящие проекции от стриопаллидарной системы принимают лобные доли, от центральных неспецифических структур (в частности, ретикулярной формации, проходящей через ядра таламуса) ГМ — центральные, от областей зрительного, вестибулярного анализаторов, лимбико-гиппокампальных образований — височные и затылочная [45–48], можно предположить, что изменения функциональной активности коры в виде усиления УПП в вышеперечисленных корковых отделах ГМ инициируются дисфункцией соответствующих подкорковых регуляторных структур, способствующей гиперпродукции *IL-2*, *IL-4*, *IL-8*, *IFN-γ*. Вероятно, возникновение нейровоспалительных реакций с вовлечением в патологический процесс стриопаллидарной системы, ретикулярной формации, таламуса, лимбико-гиппокампальных образований провоцирует повышение УПП в лобных, центральных, затылочной, правой височной и правой теменной областях ГМ, участвуя в формировании нейрогенного иммунодефицита у пациентов с ВБ [49].

Дальнейшее изучение роли состояния нейроиммунологических процессов в патофизиологических механизмах ВБ позволит получить диагностические критерии, определяющие риск повреждения ЦНС при ВБ, что может быть полезным при разработке персонализированных лечебно-профилактических мероприятий, направленных на коррекцию церебральной дисфункции.

ВЫВОДЫ

Таким образом, анализ полученных результатов исследований в сопоставлении с данными литературы послужил обоснованием следующих выводов:

1. У пациентов с ВБ установлено усиление нейроэнергообмена в лобном правом и левом, правом височном, затылочном, центральных, теменном правом отделах ГМ, сопровождающееся гиперпродукцией *IL-8*, *IFN-γ*.

2. Выявленная положительная корреляционная зависимость между *IL-4* и *IL-8* с высоким УПП в лобных (правой и левой гемисферы), височном и центральном отделах правого полушария головного мозга может отражать топографическую значимость указанных корковых зон в активации нейровоспалительного процесса при ВБ. Сопряженность возрастания уровней *IL-2* и УПП в центральных, правой теменной, затылочной долях головного мозга, по-видимому, свидетельствует о заинтересованности диэнцефальных и лимбико-гиппокампальных структур у пациентов с ВБ.

Этические нормы. Работа соответствует этическим стандартам, разработанным в соответствии с Хельсинской декларацией Всемирной медицинской ассоциации “Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека” с поправками 2000 г. и “Правилами клинической практики в Российской Федерации”, утвержденными Приказом Минздрава РФ от 19.06.2003 г. № 266 и одобрены локальным биоэтическим комитетом Восточно-Сибирского института медико-экологических исследований (Ангарск).

Информированное согласие. Каждый участник исследования представил добровольное письменное информированное согласие, подписанное им после разъяснения ему потенциальных рисков и преимуществ, а также характера предстоящего исследования.

Финансирование работы. Работа выполнена за счет финансовых средств, выделенных в рамках Государственного задания ФГБНУ ВСИМЭИ (Ангарск).

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией данной статьи.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Депутат И.С., Нехорошкова А.Н., Грибанов А.В. и др. Анализ распределения уровня постоянного потенциала головного мозга в оценке функционального состояния организма (Обзор) // Экология человека. 2015. № 10. С. 27.
Deputy I.S., Nekhoroshkova A.N., Griбанov A.V. et al. Analysis of the distribution of the level of constant po-

- tential of the brain in assessing the functional state of the body (Review) // *Human Ecology*. 2015. № 10. P. 27.
2. Созаева Д.И., Бережанская С.Б. Основные механизмы взаимодействия нервной и иммунной систем. Клинико-экспериментальные данные // *Кубанский научно медицинский вестник*. 2014. № 3. С. 145.
Sozaeva D.I., Berezhanskaya S.B. The main mechanisms of interaction between the nervous and immune systems. Clinical and experimental data // *Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2014. № 3. P. 145.
 3. Gorelick P.B., Scuteri A., Black S.E. et al. Vascular contributions to cognitive impairment and dementia: a statement for healthcare professionals from the american heart association/american stroke association // *Stroke*. 2011. V. 42. № 9. P. 2672.
 4. Bilbo S.D., Smith S.H., Schwarz J.M. A lifespan approach to neuroinflammation and cognitive disorders: a critical role for glia // *J. Neuroimmune Pharmacol*. 2012. V. 7. № 1. P. 24.
 5. Wrona D. Neural-immune interactions: an integrative view of the bidirectional relationship between the brain and immune systems // *J. Neuroimmunol*. 2006. V. 172. № 1–2. P. 38.
 6. Азовскова Т.А., Лаврентьева Н.Е. Изменение иммунного гомеостаза при воздействии производственной вибрации // *Медицинский совет*. 2016. № 10. С. 174.
Azovskova T.A., Lavrentieva N.E. Changes in immune homeostasis when exposed to industrial vibration // *Medical Council*. 2016. № 10. P. 174.
 7. Бодиенкова Г.М., Курчевенко С.И. Оценка цитокинов и белка теплового шока при вибрационной болезни // *Медицинская иммунология*. 2018. Т. 20. № 6. С. 895.
Bodienkova G.M., Kurchevenco S.I. Assessment of cytokines and heat shock protein in vibration disease // *Med. Immunol*. 2018. V. 20. № 6. P. 895.
 8. Кулеш А.А., Кукулина Е.М., Шестаков В.В. Взаимосвязь цитокинов в цереброспинальной жидкости и сыворотке крови с неврологическим и функциональным статусом в остром периоде ишемического инсульта // *Клиническая медицина*. 2016. Т. 94. № 9. С. 657.
 9. Абдурасулова И.Н., Клименко В.М. Роль иммунных и глиальных клеток в процессах нейродегенерации // *Медицинский академический журн*. 2011. Т. 11. № 1. С. 12.
Abdurasulova I.N., Klimenko V.M. The role of immune and glial cells in the processes of neurodegeneration // *Med. Acad. J*. 2011. V. 11. № 1. P. 12.
 10. Багаутдинов М.Р., Брындина И.Г. Церамиды гиппокампа как вероятный компонент в патогенезе нейрогенеративных нарушений при эмоциональном и метаболическом стрессе с учетом различной стресс-резистентности организма // *Уральский медицинский журн*. 2015. № 1(124). С. 126.
 11. Евсеев В.А. Антитела к нейромедиаторам в механизмах нейроиммунопатологии. М.: РАМН, 2007. С. 148.
 12. Харьковская Ю.О., Ужахов А.М., Ужахов Т.М. и др. Морфофункциональная перестройка основных структурных элементов головного мозга при артериальной гипертензии // *Бюллетень медицинских интернет-конференций*. 2015. Т. 5. № 12. С. 1674.
 13. Перекрест С.В., Гаврилов Ю.В., Абрамова Т.В. Активация клеток гипоталамических структур при введении антигенов различной природы (по экспрессии c-fos гена) // *Медицинская иммунология*. 2006. Т. 8. № 5–6. С. 631.
Perekrest S.V., Gavrilov Yu.V., Abramova T.V. Activation of cells of hypothalamic structures with the introduction of antigens of various nature (by expression of the c-fos gene) // *Med. Immunol*. 2006. V. 8. № 5–6. P. 631.
 14. Brat D.J., Bellail A.C., Van Meir E.G. The role of interleukin-8 and its receptors in gliomagenesis and tumoral angiogenesis // *Neuro Oncol*. 2005. V. 7. № 2. P. 122.
 15. Davidson R.J., Coe C.C., Dolski I., Donzella B. Individual differences in prefrontal activation asymmetry predict natural killer cell activity at rest and in response to challenge // *Brain Behav. Immun*. 1999. V. 13. № 2. P. 93.
 16. Lekander M., Fredrikson M., Wik G. Neuroimmune relations in patients with fibromyalgia: A positron emission tomography study // *Neurosci. Lett*. 2000. V. 282. № 3. P. 193.
 17. Абрамов В.В., Ершов О.В., Смык А.В. Взаимосвязь функциональной асимметрии иммунной системы и ЦНС при формировании иммунного ответа // *Нейроиммунология*. 2009. Т. 7. № 1. С. 6.
 18. Швалева О.В., Колесова Е.Б., Федорова С.Б. Современные аспекты патогенеза вибрационной болезни // *Медицина труда и промышленная экология*. 2019. Т. 59. № 9. С. 807.
Shvalev O.V., Kolesova E.B., Fedorova S.B. Modern aspects of the pathogenesis of vibration disease // *Russian J. Occupational Health and Industrial Ecology*. 2019. V. 59. № 9. P. 807.
 19. Котиринич И.А. Клинические особенности вибрационной патологии от воздействия общей низкочастотной вибрации и статодинамической перегрузки при управлении самодвижущейся техникой // *Бюллетень ВШЦ СО РАМН*. 2006. № 3. С. 96.
Kotirinich I.A. Clinical features of vibration pathology from the impact of general low-frequency vibration and static-dynamic overload in the control of self-propelled equipment // *Acta Biomedica Scientifica*. 2006. № 3. P. 96.
 20. Васильева Л.С., Сливницына Н.В., Лахман О.Л. Постуральные нарушения у пациентов с вибрационной болезнью // *Медицина труда и промышленная экология*. 2019. Т. 59. № 5. С. 314.
Vasilyeva L.S., Slivnitsyna N.V., Lakhman O.L. Postural disorders in patients with vibration sickness // *Russian J. Occupational Health and Industrial Ecology*. 2019. V. 59. № 5. P. 314.
 21. Панков В.А., Бодиенкова Г.М., Кулешова М.В., и др. Состояние функциональных систем организма больных вибрационной болезнью в постконтактном периоде // *Медицина труда и промышленная экология*. 2015. № 9. С. 110.
Pankov V.A., Bodienkova G.M., Kuleshova M.V., et al. The state of the functional systems of the body of patients with vibration disease in the post-exposure period // *Russian J. Occupational Health and Industrial Ecology*. 2015. № 9. P. 110.

22. Катанова Е.В. Анализ патологической активности ЭЭГ у лиц, подвергающихся воздействию общей и локальной вибрации // Международный журн. прикладных и фундаментальных исследований. 2016. № 3–4. С. 570.
Katanova E.V. Analysis of pathological EEG activity in persons exposed to general and local vibration // *Int. J. Appl. Fundam. Res.* 2016. № 3–4. P. 570.
23. Фокин В.Ф., Пономарева Н.В. Интенсивность церебрального энергетического обмена: возможности его оценки электрофизиологическим методом // Вестник Российской академии медицинских наук. 2001. № 8. С. 38.
Fokin V.F., Ponomareva N.V. The intensity of cerebral energy metabolism: the possibilities of its assessment by the electrophysiological method // *Bull. Russ. Acad. Med. Sci.* 2001. № 8. P. 38.
24. Fokin V.F., Ivashtenko E.I. Change of cerebral acid-base balance with chronic brain ischemic disease in response to vinpocetine therapy // *Eur. Neuropsychopharm.* 2005. V. 15. № S2. P. 259.
25. Шпагина Л.А., Герасименко О.Н., Чернышев В.М. и др. Эндотелиальная дисфункция при вибрационной болезни: клинические и патогенетические аспекты. Новосибирск: Сибмедииздат, 2004. 148 с.
26. Абраматец Е.А., Лакхман О.Л., Кудяева И.В. Некоторые аспекты иммунного реагирования больных при различной степени выраженности вибрационной болезни // Медицина труда и промышленная экология. 2007. № 11. С. 30.
Abramatets E.A., Lakhman O.L., Kudayeva I.V. Some aspects of the immune response of patients with varying severity of vibration disease // *Russian J. Occupational Health and Industrial Ecology.* 2007. № 11. P. 30.
27. Бодяенкова Г.М., Курчевенко С.И., Русанова Д.В. Нейроаутоиммунные процессы при вибрационной болезни // Нейрохимия. 2018. Т. 35. № 3. С. 269.
Bodyenkova G.M., Kurchevenko S.I., Rusanova D.V. Neuroautoimmune processes in vibration disease // *J. Neurochemical.* 2018. V. 35. № 3. P. 269.
28. Бабанов С.А., Бараева Р.А., Будаев Д.С. и др. Состояние иммунного профиля и цитокины при вибрационной болезни // Русский медицинский журн. Медицинское обозрение. 2018. Т. 2. № 1–2. С. 108.
29. Бараева Р.А., Бабанов С.А. Иммунный профиль при вибрационной болезни от воздействия локальной и общей вибрации // Санитарный врач. 2015. № 7. С. 11.
30. Фокин В.Ф., Пономарева Н.В., Коновалов Р.Н. Сопряженность динамических характеристик функциональной межполушарной асимметрии с коннективностью у больных хроническими цереброваскулярными заболеваниями // Асимметрия. 2019. Т. 13. № 3. С. 40.
Fokin V.F., Ponomareva N.V., Kononov R.N. The relationship of the dynamic characteristics of functional interhemispheric asymmetry with connectivity in patients with chronic cerebrovascular diseases // *J. Asymmetry.* 2019. V. 13. № 3. P. 40.
31. Hirata M., Matsumoto T., Toibana N. et al. Involvement of the Central Nervous System in Vibration Syndrome // *Int. Arch. Occup. Environ. Health.* 1995. V. 67. № 3. P. 173.
32. Hirata M., Sakakibara H. Visually-evoked P300 and N200 potentials as indicators of central nervous system function in patients with vibration syndrome // *Int. Arch. Occup. Environ. Health.* 2008. V. 82. № 1. P. 79.
33. Фокин В.Ф., Пономарева Н.В. Энергетическая физиология мозга. М.: Антидор, 2003. 288 с.
34. Фокин В.Ф., Пономарева Н.В., Коновалов Р.Н. и др. Асимметрия лобно-теменных нейросетей покоя у больных с хронической сосудистой энцефалопатией // Асимметрия. 2019. Т. 13. № 2. С. 50.
Fokin V.F., Ponomareva N.V., Kononov R.N. et al. Asymmetry of the fronto-parietal resting neural networks in patients with chronic vascular encephalopathy // *J. Asymmetry.* 2019. V. 13. № 2. P. 50.
35. Шмырев В.И., Витько Н.К., Миронов Н.П. и др. Нейроэнергетическое картирование высокоинформативный метод оценки функционального состояния мозга. Данные нейроэнергетического картирования при когнитивных нарушениях и снижении умственной работоспособности: методические рекомендации. М.: Издательство: Клиническая больница № 1 Управления делами Президента РФ, 2010. 21 с.
36. Шевченко О.И., Лакхман О.Л. Состояние энергетического обмена головного мозга у пациентов с профессиональными заболеваниями от воздействия физических факторов // Экология человека. 2020. № 2. С. 18.
Shevchenko O.I., Lakhman O.L. The state of energy metabolism of the brain in patients with occupational diseases from the influence of physical factors // *Human Ecology.* 2020. № 2. P. 18.
37. Кувачева Н.В., Салмина А.Б., Комлева Ю.К. и др. Проницаемость гематоэнцефалического барьера в норме, при нарушении развития головного мозга и нейродегенерации // Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2013. Т. 113. № 4. С. 80.
Kuvacheva N.V., Salmina A.B., Komleva Yu.K. et al. [Permeability of the blood-brain barrier is normal, with impaired development of the brain and neurodegeneration] // *Zh. Nevrol. Psikiatr. Im. S.S. Korsakova.* 2013. V. 113. № 4. P. 80.
38. Моргунов А.В., Кувачева Н.В., Таранушенко Т.Е. и др. Современные представления о патогенезе перинатального ишемического повреждения клеток нейроваскулярной единицы головного мозга: молекулы-мишени для нейропротекции // Вестник Российской академии медицинских наук. 2013. Т. 68. № 12. С. 26.
Morgunov A.V., Kuvacheva N.V., Taranushenko T.E. Modern concepts of the pathogenesis of perinatal ischemic damage to the cells of the neurovascular unit of the brain: target molecules for neuroprotection // *Bull. Russ. Acad. Med. Sci.* 2013. V. 68. № 12. P. 26.
39. Ballabh P., Braun A., Nedergaard M. The blood-brain barrier an overview: structure, regulation, and clinical implications // *Neurobiol. Dis.* 2004. V. 16. № 1. P. 1.
40. Добрынина Л.А. Нейроваскулярное взаимодействие и церебральная перфузия при старении, церебральной микроангиопатии и болезни Альцгеймера // Анналы клинической и экспериментальной неврологии. 2018. Т. 12. № 5. С. 87.

41. *Моргун А.В., Кувачева Н.В., Хилажева Е.Д. и др.* Особенности экспрессии коннексинов клетками нейроваскулярной единицы в норме и при гипоксии в условиях эксперимента // Бюллетень сибирской медицины. 2014. Т. 13. № 6. С. 5.
Morgun A.V., Kuvacheva N.V., Khilazheva E.D. et al. Features of the expression of connexins by cells of the neurovascular unit in normal conditions and during hypoxia under experimental conditions // Bull. of Siber. Med. 2014. V. 13. № 6. P. 5.
42. *Barkovich A.J.* Magnetic resonance techniques in the assessment of myelin and myelination // J. Inherit. Metab. Dis. 2005. № 28. P. 311.
43. *Мирошник Е.В., Зверева З.Ф., Бобров А.Ф.* Сопоставление показателей биоэлектрической активности головного мозга и энергетических процессов в ткани мозга (величины межполушарных различий мощности биопотенциалов гомологичных отделений и уровня постоянного потенциала головного мозга) // Медицина экстремальных ситуаций. 2017. Т. 60. № 2. С. 49.
44. *Зверева З.Ф., Ванчакова Н.П., Золотарева Н.Н.* Клинические и нейрофизиологические показатели у больных с дисциркуляторной энцефалопатией // Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2010. Т. 110. № 2. С. 15.
Zvereva Z.F., Vanchakova N.P., Zolotareva N.N. [Clinical and neurophysiological parameters in patients with discirculatory encephalopathy] // Zh. Nevrol. Psikhiatr. Im. S.S. Korsakova. 2010. V. 110. № 2. P. 15.
45. *Болдырева Г.Н.* Нейрофизиологический анализ поражения лимбико-диэнцефальных структур мозга человека. Краснодар: Экоинвест, 2009. 231 с.
46. *Болдырева Г.Н.* Атипичные формы церебральной альфа активности при поражении регуляторных структур мозга человека // Физиология человека. 2018. Т. 44. № 3. С. 14.
Boldyreva G.N. Atypical forms of cerebral alpha activity with damage to the regulatory structures of the human brain // Human Physiology. 2018. V. 44. № 3. P. 246.
47. *Болдырева Г.Н., Шарова Е.В., Добронравова И.С.* Роль регуляторных систем мозга в формировании ЭЭГ человека // Журн. высшей нервн. деят. им. И.П. Павлова. 2000. Т. 50. № 5. С. 19.
Boldyreva G.N., Sharova E.V., Dobronravova I.S. [The role of brain regulatory systems in the formation of human EEG] // Zh. Vyssh. Nerv. Deyat. Im. I.P. Pavlova. 2000. V. 50. № 5. P. 19.
48. *Matthews S.C., Paulus M.P., Simmons A.N. et al.* Functional subdivisions within anterior cingulate cortex and their relationship to autonomic nervous system function // Neuroimage. 2004. V. 22. № 3. P. 1151.
49. *Рукавишников В.С., Панков В.А., Кулешова М.В. и др.* Теории сенсорного конфликта при воздействии физических факторов: основные положения и закономерности формирования // Медицина труда и промышленная экология. 2015. № 4. С. 1.
Rukavishnikov V.S., Pankov V.A., Kuleshova M.V. et al. Theories of sensory conflict under the influence of physical factors: basic provisions and patterns of formation // Russian J. Occupational Health and Industrial Ecology. 2015. № 4. C. 1.

Comparison of Serum Concentrations of Some Cytokines and Distribution of the Level of Constant Potential of the Brain in Patients with Vibration Disease

O. I. Shevchenko^a, *, O. L. Lakhman^a, G. M. Bodienkova^a, E. V. Boklazhenko^a

^aEast Siberian Institute of Medical and Ecological Research, Angarsk, Russia

*E-mail: oich68@list.ru

The development of vibrational disease (VD) is based on a response to stagnant excitation mainly from the sympathetic part of the autonomic nervous system, hypothalamic region, and cortical areas of the brain, leading to an imbalance in endocrine regulation and the development of metabolic insufficiency. A look at VD associated with the combined effects of local and general vibration, as a variant of the membrane-pathological process, in which the membranes of the vascular endothelium are the most vulnerable, suggests studying the relationship between topography of the level of constant potential (DC-potential level), which integrally reflects the membrane potentials of neurons, glia and blood-brain barrier, with serum concentrations of pro- and anti-inflammatory cytokines. The aim of the study was to compare changes in serum cytokine concentrations and distribution of the level of constant potential of the brain in patients with VD associated with the combined effects of local and general vibration. The study involved 28 patients who were diagnosed with II degree during work in contact with a harmful production factor due to the combined effect of local and general vibration, lack of exposure to vibration at the time of the study and comorbid pathology that could affect the exchange of cytokines. The comparison group was represented by 15 men who were not exposed to vibration in their professional activities. Concentrations of IL-2, IL-4, IL-8, IFN- γ were determined in blood serum by enzyme-linked immunosorbent assay. Registration of DC-potential level was carried out using the method of neuroenergy mapping. The methods of statistical analysis are applied with the determination of the *W*-criterion of Shapiro–Wilk, *U*-test of Mann–Whitney, the method of rank correlation of Spearman. The prevalence of moderately elevated DC-potential level was established in the group of patients with VD when compared with the comparison group in the central ($p = 0.04$), central left ($p = 0.02$), and right temporal ($p = 0.03$) leads. The relationship between the levels of IL-2 and DC-potential level in the central left ($r_s = 0.47$), parietal right ($r_s = 0.37$), occipital ($r_s = 0.38$) departments of the brain was revealed; IL-4 and DC-potential

level in frontal right ($r_s = 0.41$) and left ($r_s = 0.45$), temporal ($r_s = 0.39$), central ($r_s = 0.51$) hemisphere gradients; IL-8 and DC-potential level in the frontal right ($r_s = 0.41$) and left ($r_s = 0.43$), the central interhemispheric gradient ($r_s = 0.38$); IFN- γ and DC-potential level in frontal left ($r_s = 0.41$), central interhemispheric gradient ($r_s = 0.42$). An increase in DC-potential level in the frontal (right, left), right temporal, occipital, central, parietal right parts of the brain in VD is combined with overproduction of IL-8, IFN- γ . Based on the obtained relationships, the conjugation of enhanced neuroenergy metabolism in the anterior brain regions with activation of the neuroinflammatory process due to overproduction of IL-4 and IL-8 was established. An increase in IL-2 concentrations is associated with an increase in AMR in the posterior regions of the brain.

Keywords: energy exchange, brain, DC-potential level, cytokines, neuroinflammation, vibration disease.