

Научная статья

**ДИСБАЛАНС СОСТАВА ЛИМФОЦИТОВ И ЦИТОКИНОВОГО ПРОФИЛЯ
КАК ФАКТОР РИСКА РАЗВИТИЯ ВИБРАЦИОННОЙ БОЛЕЗНИ****Е.В. Боклаженко, Г.М. Бодиенкова**Восточно-Сибирский институт медико-экологических исследований, Россия, 665827, г. Ангарск,
12А микрорайон, 3

Одна из важнейших функций системы цитокинов – обеспечение согласованного действия иммунной и нервной систем в норме и при патологии. Изучение механизмов, лежащих в основе слаженной работы иммунной системы, может являться основой для разработки критериев риска развития и течения вибрационной болезни. Цель исследования заключалась в выявлении особенностей баланса фенотипического состава лимфоцитов и цитокинов как факторов риска развития вибрационной болезни.

Фенотипический состав лимфоцитов оценивали методом непрямой иммунофлуоресценции с помощью моноклональных антител к молекулам CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD16⁺, CD20⁺, CD25⁺, CD95⁺. Определение сывороточных цитокинов IL-2, IL-4, IL-8, INF- γ проводили методом твердофазного иммуноферментного анализа.

Анализируя содержание цитокинов у пациентов с вибрационной болезнью, удалось установить статистически значимое возрастание уровней IL-8 и INF- γ и снижение IL-2 при сопоставлении с группой сравнения. Также выявлены различия в характере корреляций между лимфоцитами и цитокинами у пациентов с ВБ и у здоровых лиц. У лиц с ВБ зарегистрированы положительная взаимосвязь между абсолютным количеством CD3⁺-лимфоцитов и уровнем иммуностимулирующего IL-2 и позитивная зависимость между количеством CD4⁺-лимфоцитов и концентрацией IL-4. В то время как у лиц группы сравнения отмечалась отрицательная взаимосвязь IFN- γ с абсолютным количеством CD3⁺ и CD95⁺-лимфоцитов. Таким образом, реализация риска развития и течения вибрационной болезни ассоциирована в определенной степени с ее патогенетическими особенностями, в основе которых лежат в том числе сложные функциональные взаимосвязи лимфоцитарных фенотипов и про-, противовоспалительных цитокинов, что в дальнейшем позволит обосновать новые биомаркеры в дополнительной диагностике вибрационной болезни.

Ключевые слова: вибрационная болезнь, работающие, лимфоциты, цитокины, иммунореактивность, риск развития патологии, воспаление.

Вибрационная болезнь (ВБ) – профессиональное заболевание, которое широко распространено среди трудоспособного населения и сохраняет свою медико-социальную значимость в связи с риском развития социальных и экономических потерь. Работающие подвергаются воздействию комплекса вредных факторов производственной среды, поэтому мониторинг состояния их здоровья и своевременное проведение профилактических мероприятий с целью предотвращения развития профессиональной и производственно обусловленной патологии являются крайне важными для продления их трудовой деятельности и увеличения продолжительности жизни [1–3].

В клинической картине ВБ наиболее значимыми являются нейрососудистые нарушения, среди

которых особое место занимают расстройства периферического кровообращения [4, 5]. Гипоксия и расстройства микроциркуляции способствуют активации клеток, которые начинают выделять активные вещества – цитокины. Цитокины – молекулы, отвечающие за тип и длительность иммунного ответа, они синтезируются мгновенно в ответ на повреждение тканей. Взаимодействие иммунной системы с органами и тканями на молекулярном уровне происходит с помощью цитокинов. Этот же механизм опосредует регуляцию иммунного ответа¹. При отсутствии патологического процесса при первичном иммунном ответе цитокины в крови не обнаруживаются. Появление их в кровотоке указывает на нарушение локального функционирования цитокино-

© Боклаженко Е.В., Бодиенкова Г.М., 2022

Боклаженко Елена Валерьевна – кандидат медицинских наук, научный сотрудник лаборатории иммуно-биохимических и молекулярно-генетических исследований в гигиене (e-mail: immun11@ya.ru; тел.: 8 (908) 650-24-29; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2025-8303>).

Бодиенкова Галина Михайловна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая лабораторией иммуно-биохимических и молекулярно-генетических исследований в гигиене (e-mail: immun11@ya.ru; тел.: 8 (904) 144-68-49; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-0428-3063>).

¹ Пальцев М.А., Кветной М.И. Руководство по нейроиммуноэндокринологии. – М.: Медицина, 2008. – 512 с.

вой системы, которое чаще всего происходит при интенсивных воспалительных реакциях, формируя риск утяжеления болезни [6, 7]. Аккумулируясь в очаге воспаления, интерлейкины и интерфероны воздействуют на большинство клеток, участвующих в этой реакции. К этим клеткам относятся гранулоциты, макрофаги, Т- и В-лимфоциты, а также фибробласты, эндотелиоциты, клетки эпителия [8–10].

Изучение механизмов, лежащих в основе согласованной работы иммунной и нервной систем организма, может являться основой для разработки критериев риска развития ВБ.

Цель исследования – оценить изменения баланса и соотношения фенотипического состава лимфоцитов и цитокинов как факторов риска развития вибрационной болезни.

Материалы и методы. В исследование включены 54 мужчины с диагнозом ВБ, индуцированной локальной вибрацией и сочетанным воздействием общей и локальной вибрации. Диагноз ВБ установлен врачами-профпатологами на базе клиники института (ФГБНУ ВСИМЭИ) в соответствии с международной классификации болезней 10-го пересмотра. Средний возраст пациентов – $51,45 \pm 0,87$ г., средний стаж работы – $25,5 \pm 2,13$ г. Основные профессии в данной группе представлены сборщиками-клепальщиками, слесарями-сборщиками, слесарями механосборочных работ, машинистами бульдозеров, машинистами лесовозов, крановщиками, водителями погрузчиков, трактористами. Группа сравнения, сопоставимая по полу и возрасту ($51,06 \pm 0,95$ г.), состояла из 27 практически здоровых лиц, которые в своей профессиональной деятельности не подвергались воздействию вибрации. Критериями включения в исследование для пациентов с ВБ являлись: верифицированный диагноз ВБ у обследованных, письменное информированное согласие на участие в исследовании, стаж работы с вибрацией больше 10 лет.

Материалом для исследования служила периферическая кровь, взятая утром натощак из локтевой вены в пробирку с гепарином (для выделения лейкоцитами) и пробирку с активатором свертывания (для получения сыворотки). Количественное определение лимфоцитов и их субпопуляций в условиях *in vitro* осуществлялось методом непрямой иммунофлюоресценции с использованием моноклональных антител, специфичных к дифференцировочным антигенам ($CD3^+$, $CD4^+$, $CD8^+$, $CD9^+$, $CD16^+$, $CD20^+$, $CD21^+$, $CD23^+$, $CD25^+$, $CD95^+$) («Клоноспектр», г. Москва). Подсчет относительного количества CD-позитивных клеток от общего числа лимфоцитов проводился на микроскопе Olympus CX-41 (Япония). Определение сывороточных цитокинов IL-2,

IL-4, IL-8, INF- γ выполнялось методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием тест-систем («Вектор-Бест», г. Новосибирск). Статистический анализ полученных результатов выполняли с помощью пакета прикладных программ Statistica 6.0 (StatSoft, USA). Для сравнения выборок использовали непараметрический *U*-критерий Манна – Уитни. Описание выборки представлено с помощью медианы и интерквартильного размаха (*Me* (Q_{25} – Q_{75})). Для выявления взаимосвязи между признаками использовали корреляционный анализ Спирмена. Критический уровень значимости (*p*) при проверке статистических гипотез принимали равным 0,05. Исследование соответствует этическим стандартам Хельсинкской декларации (2000)² и приказу № 200н Минздрава РФ от 01.04.2016³.

Результаты и их обсуждение. В ранее выполненной нами работе при анализе субпопуляционного состава лимфоцитов у этих же пациентов с ВБ были выявлены изменения иммунного ответа, характеризующиеся возрастанием количества $CD3^+$, $CD4^+$, $CD8^+$ -лимфоцитов и снижением $CD20^+$, $CD25^+$ -лимфоцитов в группе пациентов с ВБ от воздействия локальной вибрации и возрастанием количества $CD3^+$, $CD4^+$, $CD8^+$, $CD16^+$, $CD20^+$, $CD25^+$, $CD95^+$ -лимфоцитов в группе лиц с ВБ от сочетанного воздействия локальной и общей вибрации, что свидетельствует о выраженной активации иммунной системы при этой профессиональной патологии [11]. Учитывая, что субпопуляции лимфоцитов являются продуцентами цитокинов [6, 12], мы проанализировали уровни цитокинов, которые являются отражением активности лимфоцитарных клеток.

При анализе содержания цитокинов у пациентов с ВБ (табл.1) установлено статистически значимое увеличение уровней провоспалительных цитокинов IL-8 и INF- γ при сопоставлении с группой сравнения ($p = 0,007$ и $p = 0,016$ соответственно). Что касается содержания регуляторного IL-2, то у обследованных наблюдалось его снижение, в отличие от группы сравнения ($p = 0,0003$).

Приведенные в таблице интерлейкины и интерфероны образуют сеть взаимодействий, в которой они обладают перекрещивающимися функциями и могут оказывать синергическую активность в комплексе с другими цитокинами и лимфоцитами [13]. Поэтому следующим этапом наших исследований являлся корреляционный анализ между фенотипическим составом лимфоцитов и уровнем цитокинов у обследуемых. Выявлены различия в характере корреляций у пациентов с ВБ, которые могут быть связаны с риском утяжеления вибрационной болезни. Что характерно, все указанные взаимосвязи положительные.

² Хельсинкская декларация Всемирной медицинской ассоциации. Этические принципы медицинских исследований с привлечением человека [Электронный ресурс]. – URL: <https://pharm-spb.ru/docs/lit/Declaration%20of%20Helsinki.pdf> (дата обращения: 18.07.2021).

³ Об утверждении правил надлежащей клинической практики: Приказ Министерства здравоохранения РФ от 1 апреля 2016 г. № 200н [Электронный ресурс] // ГАРАНТ: информационно-правовое обеспечение. – URL: <https://base.garant.ru/71473446/> (дата обращения: 18.07.2021).

Содержание сывороточных цитокинов у пациентов с вибрационной болезнью, *Me (Q25–Q75)*

Показатель, пг/мл	Пациенты с ВБ, <i>n</i> = 54	Группа сравнения, <i>n</i> = 27	<i>p</i>
IL-2	4,16 (1,97–7,55)	6,01 (5,68–8,32)	0,0003
IL-4	0,01 (0,01–2,71)	0,01 (0,01–0,32)	–
IL-8	15,84 (0,94–37,38)	10,3 (0,01–14,6)	0,007
INF- γ	1,63 (0,01–38,96)	0,23 (0,01–9,49)	0,016

Примечание: *p* – уровень статистической значимости различий.

Таблица 2

Показатели корреляционного анализа между количеством лимфоцитов и цитокинами у пациентов с вибрационной болезнью и группы сравнения

Корреляционные пары лимфоциты – цитокины	Пациенты с ВБ	Группа сравнения
CD3 ⁺ - IL-2	0,459	–
CD4 ⁺ - IL-4	0,389	–
CD3 ⁺ - INF- γ	–	–0,681
CD95 ⁺ - INF- γ	–	–0,633

Примечание: представленные значения *r* (коэффициента ранговой корреляции Спирмена) соответствуют *p* < 0,05; прочерки означают отсутствие статистически значимых корреляционных связей, *p* > 0,05.

Так, у лиц с ВБ зарегистрирована положительная взаимосвязь между абсолютным количеством общей популяции лимфоцитов CD3⁺ (*r* = 0,46; *p* = 0,029) и уровнем иммуностимулирующего IL-2 (табл. 2). Также у обследованных пациентов с ВБ наблюдалась позитивная зависимость между количеством Т-лимфоцитов-хелперов CD4⁺ и содержанием IL-4 (*r* = 0,39; *p* = 0,027).

Напротив, при исследовании корреляционных зависимостей между показателями клеточного иммунитета и концентрациями цитокинов у лиц группы сравнения отмечалась отрицательная взаимосвязь INF- γ с абсолютным количеством CD3⁺ (*r* = –0,68; *p* = 0,029) и CD95⁺-лимфоцитов (*r* = –0,68, *p* = 0,047) (табл. 2). Исходя из отсутствия корреляционных связей между INF- γ и лимфоцитами в группе пациентов с ВБ, можно заключить, что у них из механизмов иммунной регуляции он полностью исключен.

Главная функция системы цитокинов – обеспечение согласованного действия иммунной и нервной систем в ответ на стресс [14]. Анализ содержания цитокинов у пациентов с ВБ позволил выявить гиперактивацию провоспалительных цитокинов IL-8 и INF- γ . Важно отметить, что одним из свойств IL-8 является способность регуляции быстрой секреции белкового продукта IL-8 за счет его высвобождения из нейтрофильных гранулоцитов (содержащих перформированный IL-8), мигрирующих после активации клеток. В свою очередь по принципу положительной обратной связи резкий выброс IL-8 может запустить его синтез этими же клетками и вызвать активацию его функциональных свойств и блокиро-

вание апоптоза гранулоцитов [15–17]. Можно предположить, что этот механизм саморегуляции продукции указанного интерлейкина может быть основой поддержания хронического воспаления, обеспечивая его обострение в тканях при ВБ, что, несомненно, обуславливает риск пролонгированного течения болезни. Значительное нарастание уровня INF- γ также связано с хронизацией процесса, при котором происходит усиление его выработки Т-хелперами первого типа [18]. Этим можно объяснить то, что содержание IL-4 у пациентов с ВБ определялось в пределах контрольных значений. Обнаруженные нами повышенные концентрации провоспалительных цитокинов свидетельствуют о высокой активности воспалительного процесса и его проявлениях на системном уровне. Однако уровень IL-2 у обследованных был понижен. Стоит отметить, что у пациентов наблюдалось снижение содержания лимфоцитов CD25⁺, экспрессирующих рецептор к IL-2 (IL-2R). А сниженное содержание IL-2 в крови не способствует связыванию IL-2 с IL-2R, что нарушает пролиферацию Т-хелперов¹. Очевидно, при длительном течении ВБ от воздействия вибрации у пациентов наступает истощение секреции указанного цитокина, что приводит к выраженным нарушениям иммунного ответа.

При анализе взаимосвязей между субпопуляциями лимфоцитов и цитокинами у обследованных зарегистрирована положительная корреляция абсолютного количества CD3⁺-лимфоцитов с уровнем иммуностимулирующего IL-2. Можно предположить, что понижение концентрации IL-2 в крови у пациентов с ВБ происходит на фоне дисбаланса популяционного и субпопуляционного состава лимфоцитов, развивающегося за счет нарушений в дифференцировке и созревании клеток иммунной системы, а также их миграции в зону воспаления. Количество CD4⁺-лимфоцитов у обследованных пациентов с ВБ ассоциировано с содержанием IL-4, который вырабатывается в основном Th2-лимфоцитами. Кроме того, в процессе синтеза этого интерлейкина задействованы тучные клетки, базофилы, В-лимфоциты. IL-4 индуцирует дифференцировку Т-лимфоцитов в Th2-клетки, подавляя развитие Th1-лимфоцитов, активированных макрофаги, вызывает пролиферацию активированных зрелых Т-клеток [6, 19], что и проявляется в положительных корреляционных связях концентрации цитокина с количеством Т-хелперов (CD4⁺). В последующем это может быть связано

с разработкой информативных критериев тяжести течения патологического процесса. А у лиц группы сравнения отмечались отрицательные корреляции абсолютного количества CD3⁺ и CD95⁺-лимфоцитов с IFN- γ . Это вполне объяснимо, так как CD3⁺-клетки являются продуцентами IFN- γ , который в то же время активирует CD3⁺-лимфоциты, а CD95⁺-клетки способствуют его апоптозу [20, 21].

Изменение характера взаимосвязей субпопуляций лимфоцитов с содержанием цитокинов может быть обусловлено сменой цитокиновых продуцентов, а также снижением чувствительности ответа клеток на цитокины [20, 22], что предрасполагает к риску развития иммунопатологических реакций, играющих важную роль в патогенезе ВБ.

Выводы. Таким образом, реализация риска развития и течения вибрационной болезни ассоциирована в определенной степени с ее патогенетическими особенностями, в основе которых лежит в том числе дис-

баланс лимфоцитарных фенотипов и про-, противовоспалительных цитокинов, характеризующийся прямой корреляционной зависимостью между CD3⁺ и IL-2, CD4⁺ и IL-4, на фоне активации провоспалительных цитокинов IL-8, INF- γ и снижения IL-2. Полученные данные подтверждают сложные функциональные взаимосвязи в иммунной системе и в будущем позволят обосновать новые биомаркеры в дополнительной диагностике ВБ. С целью сбережения здоровья работающих целесообразно распространять опыт исследований иммунного статуса во время периодических медицинских осмотров, направленных на минимизацию рисков развития профессиональных заболеваний.

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

Конфликт интересов. Авторы статьи заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы

1. Попова А.Ю. Состояние условий труда и профессиональная заболеваемость в Российской Федерации // Медицина труда и экология человека. – 2015. – № 3. – С. 7–13.
2. Онищенко Г.Г. Актуальные задачи гигиенической науки и практики в сохранении здоровья населения // Гигиена и санитария. – 2015. – Т. 94, № 3. – С. 5–9.
3. Вариабельность иммунорегуляторных и генетических маркеров в условиях комбинированного воздействия факторов производственной среды / О.В. Долгих, К.Г. Старкова, А.В. Кривцов, О.А. Бубнова // Гигиена и санитария. – 2016. – Т. 95, № 1. – С. 45–48. DOI: 10.18821/0016-9900-2016-95-1-45-48
4. Жеглова А.В., Федина И.Н. Современные подходы к проведению профилактических осмотров рабочих виброопасных профессий // Гигиена и санитария. – 2016. – Т. 95, № 11. – С. 1048–1064. DOI: 10.1882/0016-9900-2016-95-11-1048-1051
5. Сааркопель Л.М., Кирьяков В.А., Ошкoderов О.А. Роль современных биомаркеров в диагностике вибрационной болезни // Медицина труда и промышленная экология. – 2017. – № 2. – С. 6–10.
6. Симбирцев А.С. Цитокины в патогенезе и лечении заболеваний человека. – СПб.: Фолиант, 2018. – 512 с.
7. Общие закономерности продукции цитокинов и хемокинов у больных диффузными заболеваниями соединительной ткани, воспалительными артропатиями и атеросклерозом / А.Л. Маслянский, И.Н. Пенни, М.Д. Чешуина, И.Н. Тришина, А.Н. Новикова, Е.П. Колесова, Н.М. Лазарева, А.В. Мазинг [и др.] // Цитокины и воспаление. – 2014. – Т. 13, № 3. – С. 9–21.
8. Effect of acute and chronic exercise on oxidant-antioxidant equilibrium in rat hippocampus, prefrontal cortex and striatum / I. Aksu, A. Topcu, U.M. Camsari, O. Acikgoz // Neurosci. Lett. – 2009. – Vol. 452, № 3. – P. 281–285. DOI: 10.1016/j.neulet.2008.09.029
9. Особенности состояния клеточного и гуморального иммунитета и уровни концентрации цитокинов у больных с распространенным гнойным перитонитом / А.А. Савченко, Д.Э. Здзитовецкий, А.Г. Борисов, Н.А. Лузан // Сибирское медицинское обозрение. – 2013. – № 1. – С. 24–28. DOI: 10.20333/25000136-2013-1-24-28
10. Петров Р.В., Хайтов Р.М., Черешнев Р.М. Физиология иммунной системы: клеточные и молекулярно-биологические механизмы // Вестник Российского фонда фундаментальных исследований. – 2017. – № S1. – С. 96–119. DOI: 10.22204/2410-4639-2017-094-02S-96-119
11. Курчевенко С.И., Бодиенкова Г.М., Лахман О.Л. Сравнительная характеристика субпопуляционного состава лимфоцитов и белка теплового шока у пациентов с вибрационной болезнью // Российский иммунологический журнал. – 2019. – Т. 13, № 2–2. – С. 846–848. DOI: 10.31857/S102872210006677-9
12. Влияние вредных производственных факторов на иммунный статус организма / В.В. Захаренков, А.С. Казичкая, Н.Н. Михайлова, Д.В. Романенко, Н.Н. Жданова, А.Г. Жукова // Медицина труда и промышленная экология. – 2017. – № 12. – С. 19–23.
13. Система цитокинов, комплемента и современные методы иммунного анализа / Л.В. Ковальчук, Л.В. Ганковская, М.В. Хорева, Е.В. Соколова. – М.: РГМУ, 2001. – 158 с.
14. Черный В.И., Нестеренко А.Н. Нарушения иммунитета при критических состояниях: особенности диагностики // Внутренняя медицина. – 2007. – Т. 3, № 3. – С. 11–14.
15. Серебrenникова С.Н., Семинский И.Ж. Роль цитокинов в воспалительном процессе (Сообщение 1) // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2008. – Т. 81, № 6. – С. 5–8.
16. Интерлейкины 4, 6, 8 в патогенезе ревматоидного артрита и его осложнений / М.С. Воронина, Н.П. Шилкина, А.А. Виноградов, С.В. Бутусова // Цитокины и воспаление. – 2014. – Т. 13, № 1. – С. 5–10.
17. Кетлинский С.А., Симбирцев А.С. Цитокины. – СПб.: Фолиант, 2008. – 552 с.

18. Development of T follicular helper cells and their role in disease and immune system / S. Eivazi, S. Bagheri, M.S. Hashemzadeh, M. Ghalavand, E.S. Qamsari, R. Dorostkar, M. Yasemi // *Biomed. Pharmacother.* – 2016. – Vol. 84. – P. 1668–1678. DOI: 10.1016/j.biopha.2016.10.083

19. Rat peripheral CD4⁺CD8⁺ T-lymphocytes are partially immunocompetent thymus-derived cells that undergo post-thymic maturation to become functionally mature CD4⁺ T lymphocytes / E. Jiménez, R. Sacedón, A. Vicente, C. Hernández-López, A.G. Zapata, A. Varas // *J. Immunol.* – 2002. – Vol. 168, № 10. – P. 5005–5013. DOI: 10.4049/jimmunol.168.10.5005

20. Dysregulated expression of IFN- γ and IL-10 and impaired IFN- γ mediated responses at different disease stages in patients with genital herpes simplex virus-2 infection / R. Singh, A. Kumar, W.D. Creery, M. Ruben, A. Giulivi, F. Diaz-Mitoma // *Clin. Exp. Immunol.* – 2003. – Vol. 133, № 1. – P. 97–107. DOI: 10.1046/j.1365-2249.2003.02183.x

21. Дранник Г.Н. Клиническая иммунология и аллергология. – М.: МИА, 2003. – 604 с.

22. Macrophage activation associated with chronic murine cytomegalovirus infection results in more severe experimental choroidal neovascularisation / W.S. Cousins, D.G. Espinosa-Heidmann, D.M. Miller, S. Pereira-Simon, E.P. Hernandez, H. Chien, C. Meier-Jewett, R.D. Dix // *PLoS Pathog.* – 2012. – Vol. 8, № 4. – P. e1002671. DOI: 10.1371/journal.ppat.1002671

Боклаженко Е.В., Бодиенкова Г.М. Дисбаланс состава лимфоцитов и цитокинового профиля как фактор риска развития вибрационной болезни // Анализ риска здоровью. – 2022. – № 1. – С. 140–145. DOI: 10.21668/health.risk/2022.1.15

UDC 616-001.34-057: 612017.1

DOI: 10.21668/health.risk/2022.1.15.eng



Research article

IMBALANCE IN LYMPHOCYTE COMPOSITION AND CYTOKINE PROFILE AS A RISK FACTOR OF VIBRATION DISEASE

E.V. Boklazhenko, G.M. Bodiienkova

East-Siberian Institute of Medical and Ecological Research, 3 12A mikroraion, Angarsk, 665827, Russian Federation

To provide consistent functioning of the immune and nervous systems, both in normal conditions and in case of any pathology, is among the most significant functions performed by the cytokine system. It seems important to examine mechanisms underlying the well-coordinated working of the immune system since such studies can give grounds for developing certain criteria applied to assess risks of developing vibration disease (VD) and making prognosis for it. Our research goal was to identify peculiarities related to the balance in the phenotypic composition of lymphocytes and cytokines as risk factors of developing vibration disease.

We estimated the phenotypic structure of lymphocytes by indirect immunofluorescence using monoclonal antibodies to CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD16⁺, CD20⁺, CD25⁺, and CD95⁺ molecules. IL-2, IL-4, IL-8, and INF- γ cytokines were determined in blood serum with the solid-phase ELISA method.

We analyzed cytokine contents in patients with VD and established a statistically significant growth in levels of IL-8 and INF- γ and a decrease in IL-2 contents against the reference group. We also found certain differences in the correlations between lymphocytes and cytokines in patients with VD and healthy people. Thus, in patients with VD, there was a positive correlation between the absolute number of CD3⁺-lymphocytes and the level of the immune-stimulating IL-2 and a positive correlation between the quantity of CD4⁺-lymphocytes and IL-4 concentration. At the same time, having examined healthy people from the reference group, we detected a negative correlation between IFN γ and the absolute quantity of CD3⁺ and CD95⁺-lymphocytes. Therefore, the risk of developing and progressing vibration disease is to a certain extent associated with its pathogenetic peculiarities based, among other things, on complex functional relationships between lymphocytic phenotypes and pro-anti-inflammatory cytokines. In future this will allow substantiating new biomarkers in the additional VD diagnostics.

Key words: vibration disease, workers, lymphocytes, cytokines, immune response, risk of developing pathology, inflammation.

© Boklazhenko E.V., Bodiienkova G.M., 2022

Elena V. Boklazhenko – Candidate of Medical Sciences, Researcher at the Laboratory for Immune, Biochemical and Molecular Genetic Studies in Hygiene (e-mail: immun11@yandex.ru; tel.: +7 (908) 650-24-29; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2025-8303>).

Galina M. Bodiienkova – Doctor of Medical Sciences, Professor, the Head of Laboratory for Immune, Biochemical and Molecular Genetic Studies in Hygiene (e-mail: immun11@yandex.ru; tel.: +7 (904) 144-68-49; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-0428-3063>).

References

1. Popova A.Yu. Working conditions and occupational morbidity in the Russian Federation. *Meditsina truda i ekologiya cheloveka*, 2015, no. 3, pp. 7–13 (in Russian).
2. Onishchenko G.G. Actual problems of hygiene science and practice in the preservation of public health. *Gigiena i sanitariya*, 2015, vol. 94, no. 3, pp. 5–9 (in Russian).
3. Dolgikh O.V., Starkova K.G., Krivtsov A.V., Bubnova O.A. Variability of immunoregulatory and genetic markers in conditions of the combined effects of industrial environmental factors. *Gigiena i sanitariya*, 2016, vol. 95, no. 1, pp. 45–48. DOI: 10.18821/0016-9900-2016-95-1-45-48 (in Russian).
4. Zheglava A.V., Fedina I.N. Modern approaches to carrying out preventive examinations of workers of vibration-dangerous occupations. *Gigiena i sanitariya*, 2016, vol. 95, no. 11, pp. 1048–1064. DOI: 10.1882/0016-9900-2016-95-11-1048-1051 (in Russian).
5. Saarkoppel' L.M., Kir'yakov V.A., Oshkoderov O.A. Role of contemporary biomarkers in vibration disease diagnosis. *Meditsina truda i promyshlennaya ekologiya*, 2017, no. 2, pp. 6–10 (in Russian).
6. Simbirtsev A.S. Tsitokiny v patogeneze i lechenii zabolevaniy cheloveka [Cytokines in the pathogenesis and treatment of human diseases]. St. Petersburg, Foliant, 2018, 512 p. (in Russian).
7. Maslyanskiy A.L., Penin I.N., Cheshuina M.D., Trichina I.N., Novikova A.N., Kolesova E.P., Lazareva N.M., Mazing A.V. [et al.]. Common consistent patterns of the cytokine and chemokine production in patients with diffuse connective tissue diseases, inflammatory arthropathies and atherosclerosis]. *Tsitokiny i vospalenie*, 2014, vol. 13, no. 3, pp. 9–21 (in Russian).
8. Aksu I., Topcu A., Camsari U.M., Acikgoz O. Effect of acute and chronic exercise on oxidant-antioxidant equilibrium in rat hippocampus, prefrontal cortex and striatum. *Neurosci. Lett.*, 2009, vol. 452, no. 3, pp. 281–285. DOI: 10.1016/j.neulet.2008.09.029
9. Savchenko A.A., Zdzitovetsky D.E., Borisov A.G., Luzan N.A. Peculiarities of the cellular and humoral immunity status and the levels of concentrations of cytokines in patients with extensive purulent peritonitis. *Sibirskoe meditsinskoe obozrenie*, 2013, no. 1, pp. 24–28. DOI: 10.20333/25000136-2013-1-24-28 (in Russian).
10. Petrov R.V., Khaitov R.M., Chereshev V.A. Physiology of the immune system: cellular and molecular-biological mechanisms. *Vestnik Rossiiskogo fonda fundamental'nyh issledovaniy*, 2017, no. S1, pp. 96–119. DOI: 10.22204/2410-4639-2017-094-02S-96-119 (in Russian).
11. Kurchevenko S.I., Bodienkova G.M., Lakhman O.L. Comparative characteristics of the subpopulation composition of lymphocytes and heat shock protein in patients with vibration disease. *Rossiiskii immunologicheskii zhurnal*, 2019, vol. 13, no. 2–2, pp. 846–848. DOI: 10.31857/S102872210006677-9 (in Russian).
12. Zakharenkov V.V., Kazitskaya A.S., Mikhailova N.N., Romanenko D.V., Zhdanova N.N., Zhukova A.G. Influence of occupational hazards on human immune state. *Meditsina truda i promyshlennaya ekologiya*, 2017, no. 12, pp. 19–23 (in Russian).
13. Koval'chuk L.V., Gankovskaya L.V., Khoreva M.V., Sokolova E.V. Sistema tsitokinov, komplementa i sovremennye metody immunnogo analiza [The system of cytokines, complement and modern methods of immune analysis]. Moscow, RGMU Publ., 2001, 158 p. (in Russian).
14. Chernii V.I., Nesterenko A.N. Narusheniya immuniteta pri kriticheskikh sostoyaniyakh: osobennosti diagnostiki [Immune disorders in critical states: diagnostic features]. *Vnutrennyaya meditsina*, 2007, vol. 3, no. 3, pp. 11–14 (in Russian).
15. Serebrennikova S.N., Seminsky I.Zh. The role of cytokines in the inflammatory process (Part 1). *Sibirskii meditsinskii zhurnal (Irkutsk)*, 2008, vol. 81, no. 6, pp. 5–8 (in Russian).
16. Voronina M.S., Shilkina N.P., Vinogradov A.A., Butusova S.V. Interleukins 4, 6, 8 in the pathogenesis of rheumatoid arthritis and its complications. *Tsitokiny i vospalenie*, 2014, vol. 13, no. 1, pp. 5–10 (in Russian).
17. Ketlinskii S.A., Simbirtsev A.S. Tsitokiny [Cytokines]. St. Petersburg, Foliant, 2008, 552 p. (in Russian).
18. Eivazi S., Bagheri S., Hashemzadeh M.S., Ghalavand M., Qamsari E.S., Dorostkar R., Yasemi M. Development of T follicular helper cells and their role in disease and immune system. *Biomed. Pharmacother.*, 2016, vol. 84, pp. 1668–1678. DOI: 10.1016/j.biopha.2016.10.083
19. Jiménez E., Sacedón R., Vicente A., Hernández-López C., Zapata A.G., Varas A. Rat peripheral CD4+CD8+ T-lymphocytes are partially immunocompetent thymus-derived cells that undergo post-thymic maturation to become functionally mature CD4+ T lymphocytes. *J. Immunol.*, 2002, vol. 168, no. 10, pp. 5005–5013. DOI: 10.4049/jimmunol.168.10.500
20. Singh R., Kumar A., Creery W.D., Ruben M., Giulivi A., Diaz-Mitoma F. Dysregulated expression of IFN γ and IL-10 and impaired IFN γ mediated responses at different disease stages in patients with genital herpes simplex virus-2 infection. *Clin. Exp. Immunol.*, 2003, vol. 133, no. 1, pp. 97–107. DOI: 10.1046/j.1365-2249.2003.02183.x
21. Drannik G.N. Klinicheskaya immunologiya i allergologiya [Clinical immunology and allergology]. Moscow, «MIA», 2003, 604 p. (in Russian).
22. Cousins W.S., Espinosa-Heidmann D.G., Miller D.M., Pereira-Simon S., Hernandez E.P., Chien H., Meier-Jewett C., Dix R.D. Macrophage activation associated with chronic murine cytomegalovirus infection results in more severe experimental choroidal neovascularisation. *PLoS Pathog.*, 2012, vol. 8, no. 4, pp. e1002671. DOI: 10.1371/journal.ppat.1002671

Boklazhenko E.V., Bodienkova G.M. Imbalance in lymphocyte composition and cytokine profile as a risk factor of vibration disease. Health Risk Analysis, 2022, no. 1, pp. 140–145. DOI: 10.21668/health.risk/2022.1.15.eng

Получена: 29.10.2021

Одобрена: 16.02.2022

Принята к публикации: 11.03.2022