

Читать
онлайн
Read
online

Бодиенкова Г.М., Боклаженко Е.В., Чистова Н.П.

Оценка влияния полиморфизма rs1800169 гена CNTF на сывороточный уровень дофамина у пациентов с вибрационной болезнью

ФГБНУ «Восточно-Сибирский институт медико-экологических исследований», 665827, Ангарск, Россия

РЕЗЮМЕ

Введение. Современный этап изучения вибрационной болезни (ВБ) характеризуется расширением исследований роли нейротрофических факторов, обеспечивающих жизнеспособность нейрона и функционирования нервной системы, а также генов-кандидатов, кодирующих процессы, лежащие в основе развития и течения болезни. Важным регулятором дофаминовых нейронов головного мозга является глиальный нейротрофический фактор (CNTF), который не только защищает нейроны от повреждения, но и регулирует их функции. Роль эндогенного CNTF и полиморфизма его генов в регулировании дофаминергической системы до сих пор недостаточно изучена.

Материалы и методы. Сывороточные концентрации дофамина определяли методом ИФА. Генотипирование полиморфизма rs1800169 гена CNTF выполняли с помощью ПЦР в режиме реального времени.

Результаты. У пациентов с ВБ установлено увеличение сывороточной концентрации дофамина и АТ к дофаминергическим рецепторам, что может свидетельствовать об изменениях в соответствующих системах нейронов. Распределение носителей генотипов для полиморфизма rs1800169 гена CNTF у лиц с ВБ соответствовало равновесию Харди – Вайнберга и составило: GG – 72 (0,81); AG – 15 (0,17); AA – 2 (0,02) и аллелей A – 2 (0,02); G – 159 (0,89). Выявлена положительная корреляционная зависимость между частотой выявления мутантного аллеля A и уровнем дофамина. Относительный риск попадания носителей генотипа AG полиморфного локуса rs1800169 гена CNTF в группу пациентов с ВБ и уровнем дофамина выше референтных значений – в 5,7 раза чаще, чем носителей GG.

Ограничения исследования. Ограничением данной работы являются малочисленные группы обследованных.

Заключение. Выявлена ассоциация полиморфного локуса rs1800169 гена CNTF с концентрацией дофамина в сыворотке крови у пациентов с ВБ. Мутантный аллель A связан с увеличением эндогенного уровня дофамина. По-видимому, дефектная секреция внутриклеточного CNTF в центральной нервной системе приводит к усилению выработки дофамина.

Ключевые слова: вибрационная болезнь; дофамин; полиморфизм rs1800169 гена CNTF

Соблюдение этических стандартов. В процессе исследования были соблюдены этические стандарты Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (2013 г.) и приказа № 200н Минздрава России от 01.04.2016 г. «Об утверждении правил надлежащей клинической практики».

Для цитирования: Бодиенкова Г.М., Боклаженко Е.В., Чистова Н.П. Оценка влияния полиморфизма rs1800169 гена CNTF на сывороточный уровень дофамина у пациентов с вибрационной болезнью. *Гигиена и санитария*. 2024; 103(6): 548–552. <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2024-103-6-548-552> <https://elibrary.ru/chylzs>

Для корреспонденции: Бодиенкова Галина Михайловна, доктор мед. наук, профессор, зав. лаб. иммунобиохимических и молекулярно-генетических исследований в гигиене ФГБНУ ВСИМЭИ, 665827, Ангарск. E-mail: immun11@yandex.ru

Участие авторов: Бодиенкова Г.М. – концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, написание текста; Боклаженко Е.В. – сбор и обработка материала, статистическая обработка; Чистова Н.П. – сбор и обработка материала, статистическая обработка. Все соавторы – утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов в связи с публикацией данной статьи.

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

Поступила: 02.04.2024 / Поступила после доработки: 17.05.2024 / Принята к печати: 19.06.2024 / Опубликовано: 17.07.2024

Galina M. Bodienkova, Elena V. Boklazhenko, Nadezhda P. Chistova

Assessment of the effect of the CNTF gene rs1800169 polymorphism on serum dopamine levels in patients with vibration disease

East-Siberian Institute of Medical and Ecological Research, Angarsk, 665827, Russian Federation

ABSTRACT

Introduction. The modern stage in the study of vibration disease (VD) is characterized by a significant expansion of research in the field of investigating the role of neurotrophic factors that ensure the viability of the neuron and the functioning of the nervous system, as well as the identification of candidate genes encoding the processes underlying the development and course of the disease. An important regulator of brain dopamine neurons is ciliary neurotrophic factor (CNTF), which not only protects neurons from damage but regulates their functions. The functional significance of endogenous CNTF and the polymorphism of its genes to regulate the dopaminergic system are still not well understood.

Materials and methods. Serum dopamine concentrations were determined by ELISA. Genotyping of the rs1800169 CNTF gene polymorphism was performed by real-time PCR.

Results. In VD patients, an increase in the serum concentration of dopamine and autoantibodies to dopaminergic receptors has been established, which may indicate to changes in the corresponding neuronal systems. The distribution of genotype carriers for the rs1800169 CNTF gene polymorphism in VD individuals was: GG – 72 (0.81); AG – 15 (0.17); AA – 2 (0.02), and alleles – A – 2 (0.02); G – 159 (0.89) and corresponded to the Hardy-Weinberg equilibrium. Positive correlation relationship between frequency of detection of mutant allele A and dopamine level was revealed. The relative risk of exposure of carriers of the AG genotype of the rs1800169 polymorphic locus of the CNTF gene to the group of VD patients and dopamine levels above the reference values is 5.7 times more common than GG carriers.

Limitations. The limitations of this work are due to small groups of employees.

Original article

Conclusion. The association of the rs1800169 polymorphic locus of the CNTF gene with the serum dopamine concentration in VD patients was revealed. Mutant allele A is associated with an elevation in endogenous dopamine levels. Defective secretion of intracellular CNTF in the central nervous system appears to lead to increased dopamine production.

Keywords: vibration disease; dopamine; rs1800169 CNTF gene polymorphism

Compliance with ethical standards. All procedures performed in studies involving human participants were in accordance with the ethical standards the 2013 Helsinki declaration and Order No. 200n of the Ministry of Health of the Russian Federation of 01.04.2016 "On Approval of Good Clinical Practice Rules".

For citation: Bodienkova G.M., Boklazhenko E.V., Chistova N.P. Assessment of the effect of the CNTF gene rs1800169 polymorphism on serum dopamine levels in patients with vibration disease. *Gigiena i Sanitariya / Hygiene and Sanitation, Russian journal.* 2024; 103(6): 548–552. <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2024-103-6-548-552> <https://elibrary.ru/chylzs> (In Russ.)

For correspondence: Galina M. Bodienkova, MD, PhD, DSci., professor, Head of the Laboratory of Immuno-Biochemical and Molecular Genetic Research in Hygiene, East-Siberian Institute of Medical and Ecological Research, Angarsk, 665827, Russian Federation. E-mail: immun11@yandex.ru

Contribution: Bodienkova G.M. – concept and design of research, collection and processing of material, writing of text; Boklazhenko E.V. – collection and processing of material, statistical processing; Chistova N.P. – collection and processing of material, statistical processing. All authors are responsible for the integrity of all parts of the manuscript and approval of the manuscript final version.

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest in connection with the publication of this article.

Acknowledgment. The work was performed within the framework of funds allocated for the implementation of the state task East-Siberian Institute of Medical and Ecological Research.

Received: April 2, 2024 / Revised: May 17, 2024 / Accepted: June April 9, 2024 / Published: July 17, 2024

Введение

Вибрационная болезнь остаётся актуальной проблемой как для медицины и гигиены труда, так и для науки о мозге человека в целом. Производственная вибрация занимает второе после шума место по частоте формирования профессиональных болезней [1]. В клинической картине ВБ, как правило, преобладают изменения в нервной системе, которые сочетаются с поражением иммунной, сосудистой, эндокринной систем. В патогенезе ВБ значительная роль отводится нейроиммуноэндокринным взаимоотношениям [2, 3].

Современный этап в изучении вибрационной болезни характеризуется значительным расширением исследований роли нейротрофических факторов, обеспечивающих жизнеспособность нейрона и функционирование центральной и периферической нервной системы, а также генов-кандидатов, кодирующих процессы, лежащие в основе развития и течения болезни [4–6]. Не исключено, что воздействие стрессорных факторов, в том числе производственной вибрации, может способствовать нарушению структурной целостности самой ДНК (генетические эффекты) и влиять на более высокий уровень её организации (эпигенетические эффекты), регулировать уровень экспрессии генов в клетках центральных и периферических органов, среди которых можно выделить гены рецепторов, нейромедиаторов, стрессового ответа, гормонов и др. [7]. Известно, что важным физиологическим регулятором функционирования дофаминовых нейронов головного мозга является глиальный нейротрофический фактор (CNTF). Дофаминовые нейроны принимают участие в процессах, обеспечивающих контроль над моторными функциями, контролируют процессы обучения и другие когнитивные функции [8]. CNTF не только защищает нейроны от повреждения, как считалось ранее, но и динамически регулирует их функции. Нейротрофический фактор, полученный из глиальных клеток, – белок, который у людей кодируется геном CNTF [9]. Функциональное значение эндогенного CNTF и полиморфизма его генов для регулирования дофаминергической системы до сих пор изучено недостаточно. Исследования в этой области необходимы для разработки и совершенствования новых методов лечения патологий, связанных с нарушением функциональной активности дофаминергической системы.

Цель работы – проанализировать частоту встречаемости полиморфного варианта rs1800169 гена CNTF и ассоциацию его с уровнем дофамина в сыворотке крови у пациентов с вибрационной болезнью.

Материалы и методы

Проведено клинико-иммунологическое обследование 89 мужчин европеоидной расы, страдающих вибрационной болезнью (средний возраст $49,54 \pm 0,59$ года, стаж работы в условиях воздействия вибрации $24,3 \pm 6,7$ года). Все обследованные не связаны узами родства и подписали информированное согласие на обследование. Данные об этнической принадлежности пациентов и национальности их родителей получали с помощью специально разработанной анкеты. Группу сравнения составили мужчины ($n = 40$), сопоставимые по возрасту ($53,15 \pm 1,87$ года), не контактирующие с вредными производственными факторами и признанные условно здоровыми в результате комплексного обследования. Кровь для исследования на содержание дофамина у пациентов забирали однократно при поступлении в стационар, до проведения лечения, натощак. Использовали пробирки Vacutainer, которые центрифугировали на лабораторной центрифуге ЦЛМН-Р10-01 (Элекон-М, Россия) при 1500 об./мин в течение 15 мин для получения сыворотки. Сыворотку отбирали в отдельные пробирки Эппендорф (Eppendorf) и хранили в низкотемпературном холодильнике (Sanyo, Япония) при температуре минус 70°C до проведения анализа. Концентрация дофамина определяли в сыворотке крови методом твердофазного иммуноферментного анализа с помощью тест-систем Cloud-Clone Corp. (США, кат. № SEA851Ge) в соответствии с инструкцией.

Для последующего генотипирования полиморфизма rs1800169 гена CNTF забор венозной крови проводили в вакутейнеры с $\text{K}_3\text{ЭДТА}$. Образцы аликвотировали и хранили при температуре минус 70°C . Выделение ДНК осуществляли при помощи набора реагентов «СИНТОЛ» (Россия, кат. № EX-509-100). Анализ полиморфных локусов выполняли с помощью ПЦР в режиме реального времени с использованием тест-систем «СИНТОЛ» (Россия, кат. № NP-490-100). Статистический анализ результатов осуществляли в программах Statistica 6.0 (StatSoft, США) и SNPstats (доступ <https://www.snpstats.net/start.htm?>). Степень ассоциации генотипа с концентрацией CNTF определяли по величине отношения шансов (OR) с учётом 95%-го доверительного интервала (95% CI) и результатам корреляционного анализа по Спирмену. Значимость различий в распределении частот генотипов и аллелей оценивали с использованием критерия хи-квадрат (χ^2). Критический уровень статистической значимости различий (p) составил 0,05. Возрастные характеристики групп и стаж работы в контакте с вибрацией представлены в виде значения среднего арифметического и его ошибки ($M \pm m$). Результаты концентрации дофамина представлены

Частота генотипов и аллелей полиморфного локуса *rs1800169* у пациентов с вибрационной болезньюFrequency of genotypes and alleles of *rs1800169* polymorphic locus in patients with vibration disease

Ген (полиморфный локус) Gene (polymorphic locus)	Генотипы Genotypes	Количество генотипов Number of genotypes	Частота генотипов Genotype frequency	Аллели Alleles	Количество аллелей Number of alleles	Частота аллелей Allele frequency
<i>CNTF</i> (<i>rs1800169</i>)	AA	2	0.02	A	19	0.11
	AG	15	0.17	G	159	0.89
	GG	72	0.81	—	—	—

в виде медианы (Me), нижнего (Q_{25}) и верхнего (Q_{75}) квартилей. Для определения значимости между независимыми выборками при ненормальном распределении использовали критерий Манна – Уитни. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Клиническое обследование и постановка диагноза выполнены в клинике ФГБНУ «Восточно-Сибирский институт медико-экологических исследований» в соответствии с классификационными критериями болезней и состояний МКБ 10-го пересмотра.

Результаты

Сравнительная оценка концентрации дофамина в сыворотке крови у пациентов с ВБ и группы сравнения показала, что медианные значения уровней дофамина статистически значимо превышают аналогичный показатель в группе сравнения: 36,04 (31,08–51,81) и 18,50 (17,00–23,50) пг/мл соответственно, $p = 0,001$. Параллельно зарегистрировано статистически значимое ($p = 0,01$) нарастание уровней аутоантител к дофаминергическим рецепторам (АТ к DA-R) у лиц с ВБ: 0,53 (0,40–0,64) усл. ед. относительно 0,31 (0,27–0,37) усл. ед. в группе сравнения. Поскольку механизмы генетической регуляции секреции дофамина в норме и патологии требуют уточнения, нами была предпринята попытка выявить взаимосвязь между периферическим уровнем дофамина и генетическим полиморфизмом *rs1800169* гена *CNTF*. Некоторые авторы показывают, что *CNTF* стимулирует образование новых функциональных синаптических связей в культуре дофаминергических нейронов среднего мозга, и это объясняет свойство *CNTF* усиливать высвобождение дофамина [10]. В таблице представлены результаты распределения носителей генотипов по гену *CNTF*, обусловленных полиморфизмом *rs1800169*.

Распределение носителей генотипов у лиц с ВБ составило: GG – 72 (0,81); AG – 15 (0,17); AA – 2 (0,02) и аллелей A – 2 (0,02); G – 159 (0,89). Частоты генотипов соответствовали равновесию Харди – Вайнберга ($\chi^2 = 1,2$; $df = 1,0$; $p = 0,9$). Для дальнейшего исследования с учётом малочисленности мутантного гомозиготного генотипа AA и гетерозиготного AG носители указанных генотипов были объединены в одну группу, что является корректным [11]. Результаты сопоставления сывороточной концентрации дофамина в группе пациентов с нормальным генотипом GG и группе носителей мутантного гомозиготного генотипа AA + гетерозиготного AG генотипов свидетельствовали о том, что носители неблагоприятного мутантного аллеля A характеризовались статистически значимо ($p = 0,013$) более высокими медианными значениями показателя дофамина (57,9 (36,2–71,1) пг/мл) относительно носителей генотипа GG (35,2 (30,7–49,1) пг/мл). Частота выявления лиц с уровнем дофамина выше референтных значений (1–44 пг/мл) была почти в два раза выше ($p = 0,013$) у пациентов с мутантным генотипом (72,7 (37,5–100)%), чем с нормальным генотипом GG (32,3 (17,4–47,2)%). Результаты корреляционного анализа также показали статистически значимую положительную зависимость между частотой выявления мутантного аллеля и эндогенным уровнем дофамина у пациентов с ВБ: $R = 0,385$, $p = 0,002$. При этом относительный риск попадания носителей мутантного генотипа AG полиморфного локуса *rs1800169* гена *CNTF* в группу пациентов с уровнем

дофамина выше референтных значений, рассчитанный как отношение шансов, был в 5,7 раза чаще, чем носителей генотипа GG (генетическая модель «Высокие уровни дофамина», $p = 0,013$). Полученные результаты дают основание предполагать влияние полиморфизма *rs1800169* гена *CNTF* на сывороточный уровень дофамина у пациентов с вибрационной болезнью.

Обсуждение

Известно, что производственная вибрация рассматривается как физический стрессорный фактор, вызывающий ВБ [12], в клинической картине которой преобладают изменения в нервной системе. Ранее выполненные динамические обследования работающих в контакте с вибрацией позволили установить усиление продукции нейротрофических белков (*CNTF* и *BDNF*) у стажированных рабочих, что может свидетельствовать о протективном действии и включении компенсаторно-защитных механизмов. Зарегистрированное повышение концентрации *CNTF* у лиц с вибрационной болезнью свидетельствует о происходящих в нервной ткани нейродеструктивных процессах [13]. Значительная роль *CNTF* в развитии болезни, а также способность *CNTF* стимулировать образование новых функциональных синаптических связей в культуре дофаминергических нейронов [10] обуславливают актуальность изучения функции указанного нейротрофина и гена, кодирующего этот белок, при ВБ. Полученные результаты обследования пациентов с ВБ позволили зарегистрировать статистически значимое увеличение концентрации дофамина в сыворотке крови. Параллельно у этих же пациентов отмечено нарастание уровней АТ к DA-R. В настоящее время наблюдается повышенный интерес к новой роли нейроаутоантител, которые идентифицированы как биомаркеры нового поколения при ряде неврологических расстройств. Рост содержания ауто-АТ к дофаминергическим рецепторам в нашем случае может свидетельствовать об изменениях в соответствующих системах нейронов [14, 15]. Дофаминовая система исключительно чувствительна к стрессам. Поскольку длительное воздействие производственной вибрации рассматривается как стрессорный фактор, можно предположить, что дофамин и использующие его нейроны играют важную роль в патогенезе ВБ. Стрессорные факторы могут не только подавлять работу дофаминергической системы, но и приводить к чрезмерной её активации [16]. Вместе с тем механизмы регуляции дофаминергической системы, в том числе генетические, изучены недостаточно. Практически отсутствуют сведения, указывающие на взаимоотношения полиморфного варианта *rs1800169* гена *CNTF* и сывороточного уровня дофамина у пациентов с ВБ, хотя наиболее важной особенностью *CNTF* является его способность к физиологической регуляции функционирования дофаминовых нейронов головного мозга. Разностороннее влияние дофамина на организм объясняется результатом его взаимодействия с другими веществами [17]. Ген *CNTF* человека локализован на длинном плече хромосомы 11 в области 11q12.1, содержит два экзона, более 2000 однонуклеотидных вариантов и кодирует *CNTF* – белок, поддерживающий сохранение разнообразных популяций клеток нервной системы [18, 19].

Распределение генотипов изучаемого полиморфизма *rs1800169* гена CNTF у пациентов с ВБ соответствовало ожидаемому равновесию Харди – Вайнберга. В результате оценки частот генотипов и аллелей исследуемого гена показано следующее распределение: GG – 72 (0,81); AG – 15 (0,17); AA – 2 (0,02) и аллелей A – 2 (0,02); G – 159 (0,89). Анализ и сопоставление частот встречаемости мутантного аллеля A полиморфизма *rs1800169* гена CNTF у лиц с ВБ с данными по Российской Федерации, а также с другими популяциями показали отсутствие статистически значимых отличий в частоте встречаемости аллеля A полиморфизма *rs1800169* гена CNTF: среди лиц с ВБ частота носительства мутантного аллеля A составила 11%, среди населения Российской Федерации – 18,9% ($\chi^2 = 3,6$; $p = 0,06$), в европейской популяции – 14,5% ($\chi^2 = 0,81$; $p = 0,4$), в азиатской – 13,2% ($\chi^2 = 0,39$; $p = 0,5$), в латиноамериканской – 11,5% ($\chi^2 = 0,1$; $p = 0,7$). В то же время в африканской популяции минорный аллель A встречался статистически значимо реже (5,5%; $\chi^2 = 5,3$; $p = 0,02$), что, по-видимому, является этнической особенностью. Результаты сравнительной оценки уровней дофамина у пациентов с ВБ, являющихся носителями генотипов GG, и носителей AA + AG, убедительно свидетельствуют о нарастании концентрации дофамина у пациентов – носителей неблагоприятного мутантного аллеля A. Подтверждает указанный факт и более высокая (в два раза) частота выявления лиц с уровнем дофамина выше референтных значений среди пациентов с мутантным генотипом, а также корреляционная зависимость между частотой выявления мутантного аллеля A и концентрацией дофамина. Коэффициент вероятности того, что пациенты с ВБ, являющиеся носителями мутантного генотипа AG полиморфного локуса *rs1800169* гена CNTF, будут предрасположены к повышению дофамина, в 5,7 раза выше по сравнению с носителями

генотипа GG. Новые результаты исследований показывают, что CNTF, вырабатываемый глиальными клетками, регулирует обратный захват дофамина, который является наиболее важным фактором, регулирующим баланс дофамина в мозге. CNTF регулирует количество и локализацию переносчика дофамина в нейронах [17]. Установлено, что CNTF стимулирует образование новых функциональных синаптических связей в культуре дофаминергических нейронов среднего мозга, и это объясняет свойство CNTF усиливать высвобождение дофамина [10]. Полиморфизм *rs1800169* гена CNTF связан с повышенным риском развития ряда неврологических патологий [20, 21]. Кроме того, CNTF обладает трофической активностью в отношении дофаминергических нейронов. Данный нейропротективный эффект опосредован специфическим CNTF-рецептором $\alpha 1$ [8]. Полученные результаты дают основание предполагать участие полиморфизма *rs1800169* гена CNTF в процессах регуляции секреции дофамина.

Заключение

В результате проведенных исследований впервые зарегистрирована ассоциация полиморфного локуса *rs1800169* гена CNTF с концентрацией дофамина в сыворотке крови у пациентов с ВБ. Мутантный аллель A связан с увеличением эндогенного уровня дофамина. Есть основания полагать, что дефектная секреция внутриклеточного CNTF в центральной нервной системе приводит к усилению высвобождения дофамина. Для более детальной интерпретации полученных результатов целесообразно дальнейшее углублённое исследование ассоциаций полиморфных вариантов гена CNTF с клиническими неврологическими проявлениями ВБ.

Литература

(п.п. 5, 7–10, 17, 21 см. References)

1. Государственный доклад «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2021 году». М.; 2022.
2. Лапко И.В., Кирьяков В.А., Павловская Н.А., Ошкадеров О.А., Клишкин К.В. Выбор информативных лабораторных биомаркеров для раннего выявления изменений нейрогуморальной регуляции и углеводного обмена у рабочих горнодобывающей промышленности и машиностроения. *Гигиена и санитария*. 2016; 95(11): 1061–5. <https://doi.org/10.18821/0016-9900-2016-95-11-1061-1065> <https://elibrary.ru/xsnrrl>
3. Боденкова Г.М., Курчевенко С.И. Закономерности изменений иммуно-гормональной регуляции при вибрационной болезни и нейросенсорной тугоухости. *Бюллетень сибирской медицины*. 2020; 19(2): 6–12. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2020-2-6-12> <https://elibrary.ru/yttftq>
4. Гомазков О.А. *Старение мозга и нейротрофины. Клеточные и молекулярные принципы нейротрофической терапии*. М.: ИКАР; 2011. <https://elibrary.ru/pxmfch>
5. Левчук Л.А., Вялова Н.М., Михалицкая Е.В., Семкина А.А., Иванова С.А. Роль BDNF в патогенезе неврологических и психических расстройств. *Современные проблемы науки и образования*. 2018; (6): 58. <https://elibrary.ru/vsuprg>
6. Колесниченко Е.В., Барыльник Ю.Б., Голимбет В.Е., Бородулин В.Б., Федотов Э.А. Исследование влияния полиморфизма Val66Met гена BDNF на сывороточный уровень мозгового нейротрофического фактора у больных параноидной шизофренией. *Современные проблемы науки и образования*. 2014; (6): 1016. <https://elibrary.ru/tgqtzy>
7. Лахман О.Л. *Вибрационная болезнь от воздействия локальной вибрации у горнорабочих в условиях Сибири и севера*. Иркутск; 2008. <https://elibrary.ru/pzjkfz>
8. Боденкова Г.М., Курчевенко С.И. Нейроиммуноэндокринные взаимоотношения при воздействии локальной вибрации на работающих. *Медицина труда и промышленная экология*. 2015; 54(4): 39–43. <https://elibrary.ru/rshsie>
9. Боденкова Г.М., Боклаженко Е.В. Сравнительная оценка иммунохимических маркеров эффекта при воздействии факторов риска вибрационной болезни различного этиогенеза. *Анализ риска здоровью*. 2023; (2): 149–54. <https://doi.org/10.21668/health.risk/2023.2.14> <https://elibrary.ru/imbytx>
10. Орлова В.А., Михайлова И.И., Минутко В.Л., Симонова А.В., Погодина Е.А. Аномалии уровней сывороточных аутоантител к антигенам нервной ткани у больных шизоаффективным психозом: связь с вирусами группы герпеса. *Доктор.Ру*. 2020; 19(4): 43–9. <https://doi.org/10.31550/1727-2378-2020-19-4-43-49> <https://elibrary.ru/mbrgri>
11. Бочарова О.А., Кучеряну В.Г. Дофамин, старение, стресс и рак. *Наука и жизнь*. 2021; (2): 38–41. <https://elibrary.ru/mwylzb>
12. Шишкина Т.В., Ведунова М.В., Мищенко Т.А., Мухина И.В. Роль глиального нейротрофического фактора в функционировании нервной системы (Обзор). *Современные технологии в медицине*. 2015; 7(4): 211–20. <https://doi.org/10.17691/stm2015.7.4.27> <https://elibrary.ru/veedon>
13. ГЕНОКАРТА Генетическая энциклопедия. Гамисония А.М. Ген GDNF. 2020. Доступно: <https://genokarta.ru/gene/GDNF?ysclid=ltqvyyg6x1825212314>
14. Страмбовская Н.Н. Генетический полиморфизм белков некоторых адгезивных молекул и ростовых факторов у больных хронической ишемией мозга. *Забайкальский медицинский вестник*. 2014; (1): 39–47. <https://elibrary.ru/ryeljt>

References

1. State Report «On the state of sanitary and epidemiological well-being of the population in the Russian Federation in 2021». Moscow; 2022. (in Russian)
2. Lapko I.V., Kir'yakov V.A., Pavlovskaya N.A., Oshkaderov O.A., Klimkin K.V. Choice of informative laboratory biomarkers for the early identification of changes in neurohumoral regulation and carbohydrate exchange in workers of the mining and mechanical engineering industry. *Gigiena i Sanitariya (Hygiene and Sanitation, Russian journal)*. 2016; 95(11): 1061–5. <https://doi.org/10.18821/0016-9900-2016-95-11-1061-1065> <https://elibrary.ru/xsnrrl> (in Russian)
3. Bodenkova G.M., Kurchevenco S.I. Patterns of changes in immune and hormonal regulation in hand-arm vibration syndrome and sensorineural hearing loss. *Byulleten' sibirskoi meditsiny*. 2020; 19(2): 6–12. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2020-2-6-12> <https://elibrary.ru/yttftq> (in Russian)
4. Gomazkov O.A. *Brain Aging and Neurotrophins. Cellular and Molecular Principles of Neurotrophic Therapy [Starenie mozga i neurotrofyny. Kletochnye i molekulyarnye printsipy neurotroficheskoi terapii]*. Moscow: IKAR; 2011. <https://elibrary.ru/pxmfch> (in Russian)

5. Colucci-D'Amato L., Speranza L., Volpicelli F. Neurotrophic factor BDNF, physiological functions and therapeutic potential in depression, neurodegeneration and brain cancer. *Int. J. Mol. Sci.* 2020; 21(20): 7777. <https://doi.org/10.3390/ijms21207777>
6. Levchuk L.A., Vyalova N.M., Mikhailitskaya E.V., Semkina A.A., Ivanova S.A. The role of BDNF in the pathogenesis of neurological and mental disorders. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. 2018; (6): 58. <https://elibrary.ru/vsuprg> (in Russian)
7. Stankiewicz A.M., Swiergiel A.H., Lisowski P. Epigenetics of stress adaptations in the brain. *Brain Res. Bull.* 2013; 98: 76–92. <https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2013.07.003>
8. Wang Y., Chang C.F., Morales M., Chiang Y.H., Hoffer J.P. Protective effects of glial cell line-derived neurotrophic factor in ischemic brain injury. *Ann. NY Acad. Sci.* 2002; 962: 423–37. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2002.tb04086.x>
9. Lin L.F., Doherty D.H., Lile J.D., Bektesh S., Collins F. GDNF: a glial cell line-derived neurotrophic factor for midbrain dopaminergic neurons. *Science*. 1993; 260(5111): 1130–2. <https://doi.org/10.1126/science.8493557>
10. Bourque M.J., Trudeau L.E. GDNF enhances the synaptic efficacy of dopaminergic neurons in culture. *Eur. J. Neurosci.* 2000; 12(9): 3172–80. <https://doi.org/10.1046/j.1460-9568.2000.00219.x>
11. Kolesnichenko E.V., Baryl'nik Yu.B., Golimbet V.E., Borodulin V.B., Fedotov E.A. Research of influence of Val66Met polymorphism of the *BDNF* gene on the brain-derived neurotrophic factor serum level in patients with paranoid schizophrenia. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. 2014; (6): 1016. <https://elibrary.ru/tgqtzy> (in Russian)
12. Lakhman O.L. *Vibrational Disease of Miners in Siberia and the Russian North Caused by Exposure to Local Vibration [Vibratsionnaya bolezn' ot vozdeistviya lokal'noi vibratsii u gornorabochikh v usloviyakh Sibiri i severa]*. Irkutsk; 2008. <https://elibrary.ru/pzjkfz> (in Russian)
13. Bodienkova G.M., Kurchevko S.I. Neuroim-mune endocrine relationships under exposure to local vibration in workers. *Meditsina truda i promyshlennaya ekologiya*. 2015; 54(4): 39–43. <https://elibrary.ru/rshsie> (in Russian)
14. Bodienkova G.M., Boklazhenko E.V. Immunochemical markers of effect under exposure to risk factors causing vibration disease of different etiogenesis: comparative assessment. *Analiz riska zdorov'yu*. 2023; (2): 149–54. <https://doi.org/10.21668/health.risk/2023.2.14> <https://elibrary.ru/imbytx> (in Russian)
15. Orlova V.A., Mikhailova I.I., Minutko V.L., Simonova A.V., Pogodina E.A. Abnormal serum levels of autoantibodies to neural tissue antigens in patients with schizoaffective psychosis: relationship with herpes viruses. *Doktor.Ru*. 2020; 19(4): 43–9. <https://doi.org/10.31550/1727-2378-2020-19-4-43-49> <https://elibrary.ru/mbrri> (in Russian)
16. Bocharova O.A., Kucheryanu V.G. Dopamine, aging, stress and cancer. *Nauka i zhizn'*. 2021; (2): 38–41. <https://elibrary.ru/mwylzb> (in Russian)
17. Oo T.F., Kholodilov N., Burke R.E. Regulation of natural cell death in dopaminergic neurons of the Substantia Nigra by striatal glial cell line-derived neurotrophic factor in vivo. *J. Neurosci.* 2003; 23(12): 5141–8. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.23-12-05141.2003>
18. Shishkina T.V., Vedunova M.V., Mishchenko T.A., Mukhina I.V. The Role of Glial Cell Line-Derived Neurotrophic Factor in the Functioning of the Nervous system (Review). *Sovremennye tekhnologii v meditsine*. 2015; 7(4): 211–20. <https://doi.org/10.17691/stm2015.7.4.27> <https://elibrary.ru/veedon> (in Russian)
19. GENOCARD Genetic Encyclopedia. Gamisoniya A.M. Gene GDNF. Available at: <https://genokarta.ru/gene/GDNF?ysclid=Itqvvyg6x1825212314> (in Russian)
20. Strambovskaia N.N. Genetic polymorphism of proteins of certain adhesive molecules and growth factors in patients with chronic cerebral ischemia. *Zabaikal'skii meditsinskii vestnik*. 2014; (1): 39–47. <https://elibrary.ru/ryeljt> (in Russian)
21. Grünblatt E., Zehetmayer S., Bartl J., Löffler C., Wichart I., Rainer M.K., et al. Genetic risk factors and markers for Alzheimer's disease and/or depression in the VITA study. *J. Psychiatr. Res.* 2009; 43(3): 298–308. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2008.05.008>

Информация об авторах

Боденкова Галина Михайловна, доктор мед. наук, профессор, зав. лаб. иммунобиохимических и молекулярно-генетических исследований в гигиене ФГБНУ «ВСИМЭИ», 665826, Ангарск-26, Россия. E-mail: immun11@yandex.ru

Боклаженко Елена Валерьевна, канд. мед. наук, ст. науч. сотр. лаб. иммунобиохимических и молекулярно-генетических исследований в гигиене ФГБНУ «ВСИМЭИ», 665826, Ангарск-26, Россия. E-mail: immun11@yandex.ru

Чистова Надежда Павловна, мл. науч. сотр. лаб. иммунобиохимических и молекулярно-генетических исследований в гигиене ФГБНУ «ВСИМЭИ», 665826, Ангарск-26, Россия. E-mail: immun11@yandex.ru

Information about the authors

Galina M. Bodienkova, MD, PhD, DScI., professor, Head of the Laboratory of Immuno-Biochemical and Molecular Genetic Research in Hygiene, East-Siberian Institute of Medical and Ecological Research, Angarsk, 665827, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0003-0428-3063> E-mail: immun11@yandex.ru

Elena V. Boklazhenko, MD, PhD, Senior Researcher, laboratory of Immuno-Biochemical and Molecular Genetic Research in Hygiene, East-Siberian Institute of Medical and Ecological Research. Angarsk, 665827, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0002-2025-8303> E-mail: immun11@yandex.ru

Nadezhda P. Chistova, Junior Researcher, Laboratory of Immuno-Biochemical and Molecular Genetic Research in Hygiene, East-Siberian Institute of Medical and Ecological Research. Angarsk, 665827, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0002-1206-6379> E-mail: immun11@yandex.ru