



Лапко И.В.

## Выбор информативных биомаркеров для ранней диагностики профессиональных неврологических заболеваний

ФБУН «Федеральный научный центр гигиены имени Ф.Ф. Эрисмана» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 141014, Мытищи, Россия

**Введение.** В настоящее время недостаточно изучены закономерности изменения уровней биомаркеров и связь их значений с патогенезом заболеваний, вызванных воздействием неблагоприятных факторов трудовой деятельности. Нерешёнными остаются вопросы выбора информативных лабораторных показателей с разработкой диагностических тест-систем при изучении воздействия физических факторов рабочей среды (вибрации и физических перегрузок) на нейрогуморальную регуляцию: гипофизарно-надпочечниковую, гипофизарно-тиреоидную, гипофизарно-гонадную систему и гормональные показатели углеводного обмена.

**Цель исследования** — определение диагностических гормональных маркеров и интегральных индексов для выявления ранних изменений нейрогуморального статуса в организме рабочих при воздействии факторов рабочей среды.

**Материалы и методы.** Обследованы 330 рабочих предприятий горнорудной и машиностроительной промышленности. Из них 128 человек с вибрационной болезнью, 45 человек — с пояснично-крестцовой радикулопатией, сочетанная патология (вибрационная болезнь и пояснично-крестцовая радикулопатия) выявлена у 60 лиц, доклиническая стадия (начальные признаки заболеваний) отмечалась у 97 работников. Лабораторные исследования включали изучение гормонов и интегральных индексов гипофизарно-надпочечниковой, гипофизарно-тиреоидной, гипофизарно-гонадной системы, углеводного обмена. Для выбора диагностической значимости лабораторных биомаркеров оценивались их чувствительность, донозологическая значимость, патогномичность, направленность, выраженность и избирательность изменения уровней биомаркера.

**Результаты.** Установлено, что сочетанное воздействие вибрации и физических перегрузок на организм работающих оказывает однонаправленное и системное влияние на уровни гормонов гипофизарно-надпочечниковой, гипофизарно-тиреоидной и гипофизарно-гонадной систем, повышается инсулинорезистентность. Выявлено изменение показателей нейрогуморальной регуляции зависит от характера и тяжести профессионального неврологического заболевания. Наибольшая диагностическая чувствительность ( $Df = 72-74\%$ ) при вибрационной болезни и её сочетании с пояснично-крестцовой радикулопатией получена для гормонов гипофизарно-гонадной системы и показателей инсулинорезистентности. Самые низкие значения  $Df$  характерны для гормонов гипофизарно-тиреоидной системы (не более 14%). Для выявления ранних изменений нейрогуморальной регуляции в организме при действии вибрации и физических нагрузок наиболее информативно определение концентрации общего тестостерона, лютеинизирующего гормона и инсулина, а также интегрального гипофизарно-надпочечникового индекса, индексов инсулинорезистентности. Для выявления скрытых нарушений гипофизарно-тиреоидной системы может быть использовано определение интегрального тиреоидного индекса.

**Заключение.** Для выявления ранних изменений нейрогуморальной регуляции в организме работающих при воздействии вибрации и физических нагрузок наиболее информативно определение концентрации общего тестостерона, лютеинизирующего гормона и инсулина, интегрального гипофизарно-надпочечникового индекса, индексов инсулинорезистентности. Для выявления скрытых нарушений гипофизарно-тиреоидной системы может быть использовано определение интегрального тиреоидного индекса.

**Ключевые слова:** биомаркеры; профессиональные заболевания; нейрогуморальная регуляция; ранняя диагностика; информативность; диагностическая чувствительность

**Для цитирования:** Лапко И.В. Выбор информативных биомаркеров для ранней диагностики профессиональных неврологических заболеваний. *Гигиена и санитария*. 2021; 100 (9): 953-958. <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2021-100-9-953-958>

**Для корреспонденции:** Лапко Инна Владимировна, доктор мед. наук, зав. неврологическим отделением Института общей и профессиональной патологии им. акад. РАМН А.И. Потапова ФБУН «Федеральный научный центр гигиены им. Ф.Ф. Эрисмана» Роспотребнадзора, 141014, Мытищи. E-mail: [innakry178@rambler.ru](mailto:innakry178@rambler.ru)

**Конфликт интересов.** Автор декларирует отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов в связи с публикацией данной статьи.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

Поступила 15.06.2021 / Принята к печати 17.08.2021 / Опубликована 20.09.2021

Inna V. Lapko

## Selecting informative biomarkers for early diagnosis of occupational neurological diseases

Federal Scientific Center of Hygiene named after F.F. Erisman of the Federal Service for Supervision in Protection of the Rights of Consumer and Man Wellbeing, 141014, Mytishchi, Moscow region, Russian Federation

**Introduction.** At present, the patterns of changes in the levels of biomarkers and the relationship of changes in their values with the pathogenesis of diseases caused by the impact of adverse factors of labour activity are not sufficiently studied. The most unresolved issues are the choice of informative laboratory indicators and diagnostic test systems in investigating the impact of physical factors on the working environment (vibration and physical overload) neurohumoral regulation: pituitary-adrenal pituitary-thyroid, pituitary-gonadal system and hormonal indicators of carbohydrate metabolism.

**The aim of the study** was to determine diagnostic hormonal markers and integral indices to identify early changes in the neurohumoral status in the body of workers under the influence of working environment factors.

**Materials and methods.** 330 workers of mining and machine-building enterprises were examined. Of these, 128 people with vibration disease, 45 people - with lumbosacral radiculopathy, combined pathology (vibration disease and lumbosacral radiculopathy) was detected in 60 persons. The preclinical stage (initial signs of diseases) was noted in 97 workers. Laboratory studies included hormones and integral indices of the pituitary-adrenal, pituitary-thyroid, pituitary-gonadal system, carbohydrate metabolism. To select the diagnostic significance of laboratory biomarkers, diagnostic sensitivity, prenosological value, pathognomonity, direction, severity, and selectivity of changes in biomarker levels were evaluated.

**Results.** The combined effect of vibration and physical overload on the body of workers was found to have a unidirectional and systemic impact on the levels of hormones of the pituitary-adrenal, pituitary-thyroid and pituitary-gonadal systems, increases insulin resistance. The severity of changes in neurohumoral regulation indicators depends on the nature and severity of the occupational neurological disease. The highest diagnostic sensitivity ( $Df = 72-74\%$ ) in vibra-

tion disease and its combination with lumbosacral radiculopathy was obtained for pituitary-gonadal hormones and indicators of insulin resistance. The lowest values of  $Dh$  are typical for the hormones of the pituitary-thyroid system (no more than 14%). To identify early changes in neurohumoral regulation in the body under the influence of vibration and physical exertion, it is most informative to determine the concentration of total testosterone, luteinizing hormone and insulin, as well as the integral pituitary-adrenal index, insulin resistance indices. To identify hidden disorders of the pituitary-thyroid system, the definition of the essential thyroid index can be used.

**Discussion.** The results obtained allowed us to assess the nature of changes in the levels of hormones of the pituitary-adrenal, pituitary-thyroid and pituitary-gonadal systems and carbohydrate metabolism and to propose informative laboratory biomarkers reflecting early changes in neurohumoral regulation under the influence of physical factors of the working environment.

**Conclusions.** To identify early changes in neurohumoral regulation in the body of workers under the influence of vibration and physical exertion, the most informative is the determination of the concentration of total testosterone, luteinizing hormone and insulin, the integral pituitary-adrenal index, and insulin resistance indices. To identify hidden disorders of the pituitary-thyroid system, the definition of the integral thyroid index can be used.

**Keywords:** biomarkers; occupational diseases; neurohumoral regulation; early diagnosis; informativeness; diagnostic sensitivity

**For citation:** Lapko I.V. Selecting informative biomarkers for early diagnosis of occupational neurological diseases. *Gigiena i Sanitariya (Hygiene and Sanitation, Russian journal)*. 2021; 100 (9): 953-958. <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2021-100-9-953-958> (In Russ.)

**For correspondence:** Inna V. Lapko, MD, PhD, DSci., head of the Neurological Department of the Institute of General and Professional Pathology named after Academician of the Russian Academy of Medical Sciences A. I. Potapov of the Federal Scientific Center of Hygiene named after F. F. Erisman of the Federal Service for supervision in Protection of the Rights of Consumer and Man Wellbeing, e-mail: innakryl78@rambler.ru

**Information about the author:** Lapko I.V., <https://orcid.org/0000-0001-8468-6166>

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

**Acknowledgement.** The study had no sponsorship.

Received: June 15, 2021 / Accepted: August 17, 2021 / Published: September 20, 2021

## Введение

Приоритетной задачей развития медицинской науки является разработка и внедрение методов ранней диагностики и профилактики заболеваний. Особое внимание уделяется развитию персонализированной медицины, задачами которой является определение информативных тестов (биомаркеров), способствующих доклиническому выявлению заболеваний, разработке эффективных лечебно-профилактических мероприятий [1–3].

В профессиональной патологии ранняя диагностика признаков воздействия вредных производственных факторов имеет особое значение. Для снижения профессиональной заболеваемости коррекция выявленных нарушений должна начинаться ещё до выраженных клинических проявлений болезни.

Однако многие вопросы выбора информативных биомаркеров (БМ) для определения ранних изменений в организме при воздействии неблагоприятных условий труда остаются нерешёнными. В большинстве случаев выбор лабораторных тестов в профессиональной патологии осуществляется на основании оценки изменений средних значений показателей в организме рабочих. Способы оценки информативности биомаркеров, используемые в общей патологии [4–6], не позволяют достаточно корректно установить диагностическую значимость лабораторных показателей при профессиональных заболеваниях [7].

Несмотря на то что в ряде работ приведена оценка информативности различных лабораторных показателей для диагностики профессиональных заболеваний, остаются недостаточно изученными закономерности изменения маркеров нейрогуморальной регуляции человека при воздействии вредных производственных факторов [8, 9]. Выявление нарушений нейрогуморальной регуляции позволит провести лечебно-профилактические мероприятия для улучшения состояния здоровья рабочих и предотвращения заболеваний, ассоциированных с условиями труда. Несмотря на то что изучению изменений нейрогуморального статуса при воздействии факторов рабочей среды посвящён ряд исследований [10, 11], для большинства биомаркеров не указан исходный уровень изменения предложенного теста, не установлена частота встречаемости работников, у которых изменяются уровни показателей на разных стадиях развития заболевания, не определена количественная связь значений маркеров с патогенезом заболевания. Таким образом, в настоящее время многие методологические вопросы выбора информативных лабораторных показателей и разработка диагностических тест-систем в профпатологии остаются актуальными.

Изучение воздействия физических факторов производственной среды (вибрации, физических перегрузок, неблагоприятного микроклимата) на процессы нейрогуморальной регуляции при формировании профессиональных заболеваний неврологического профиля имеет существенное значение для разработки вопросов патогенеза, методов ранней диагностики, способов эффективного лечения и профилактики.

Поэтому определение диагностической информативности отдельных гормональных показателей и интегральных индексов, позволяющих с достоверностью выявить ранние изменения нейрогуморального статуса в организме рабочих для выбора высокоинформативных биомаркеров, стало целью исследования.

## Материалы и методы

Проведено обследование 330 рабочих предприятий горнорудной и машиностроительной промышленности в возрасте от 36 до 62 лет (средний возраст  $46,8 \pm 4,3$  года), подвергающихся воздействию локальной или общей вибрации, превышающей предельно допустимый уровень на 3–10 дБ, и физическим перегрузкам. Средний стаж трудовой деятельности  $18,2 \pm 4,2$  года.

Углублённое обследование выявило вибрационную болезнь (ВБ) различной степени выраженности у 128 человек, пояснично-крестцовую радикулопатию (ПКР) – у 45, сочетанную патологию (ВБ + ПКР) – у 60, начальные признаки заболеваний (доклиническая стадия) отмечались у 97 работников.

Изучение нейрогуморальных показателей в периферической крови с использованием иммуноферментного анализа включало определение адренкортикотропного (АКТГ), тиреотропного (ТТГ), фолликулостимулирующего (ФСГ), лютеинизирующего гормонов (ЛГ), альдостерона, кортизола, свободного тироксина (сТ4), свободного трийодтиронина (сТ3), общего и связанного тестостерона и иммунореактивного инсулина (ИРИ). Проводился расчёт интегрального гипофизарно-надпочечникового индекса (ИГНИ), гипофизарно-тиреоидного индекса (ИТИ) и индексы инсулинорезистентности  $\text{НОМА} = \text{IR}$  и  $\text{Caro}$  [12–14].

Для выбора диагностически значимых лабораторных биомаркеров нейрогуморальной регуляции применена методология, согласно которой оценивались диагностическая чувствительность (Дч), донозологическая значимость (Дзн), патогномичность, направленность, выраженность и избирательность изменения уровней биомаркера [15–17].

Таблица 1 / Table 1

**Частота лиц, у которых уровни нейрогуморальных биомаркеров выходили за границы референтных значений, %**

**The frequency of occurrence of the examined individuals in whom the levels of neurohumoral biomarkers exceed the reference values, %**

Показатель Indicator	Признаки воздействия факторов Signs of the impact of factors	ВБ Vibration disease (VD)	ПКР Lumbosacral radiculopathy (LSR)	Сочетанная патология (ВБ + ПКР) Combined pathology (VD + LSR)
АКТГ ACTH	↑26	↓38	↓20	↓43
Альдостерон Aldosterone	↑1	↑6	—	↓11
Кортизол Cortisol	↑34	↓40	↓20	↓44
ИГНИ IPAI	↑75	↑60	↑53	↑64
ТТГ TSH	—	↑2	—	↑6
сТ3 fT3	↓2	↓2	—	↓4
сТ4 fT4	↓3	↓4	—	↓6
ИТИ ITI	↓18	↓52	↓20	↓55
ФСГ FSH	↑9	↑12	↑6	↑12
ЛГ LH	↑15	↑69	↑60	↑68
ТС об. TS tot.	↓32	↓45	↓20	↓47
ТС св. TS b.	↓12	↓19	↓7	↓22
СТГ STH	↑6	↑8	↑7	↑9
Инсулин Insulin	↑29	↑53	↑20	↑61
Индекс Саго Caro index	↓65	↓60	↓60	↓62
Индекс НОМА-IR НОМА-IR index	↑55	↑62	↑53	↑55

Примечание. ↑ — возрастание уровня показателя; ↓ — снижение уровня показателя; расчёт проведён по формуле 1.

Note. ↑ — increasing the level of the index; ↓ — decreasing the level of the index; the calculation is carried out according to equation 1.

Диагностическую чувствительность (Дч) или частоту встречаемости лиц вычисляли по формуле:

$$Дч = [Q / Z] \cdot 100, \quad (1)$$

где Q — число обследованных лиц в группе, у которых значение показателя выходит за границы референтных значений или достоверно отличается от данных, полученных в контрольной группе (если референтные значения отсутствуют); Z — суммарное число лиц в данной группе.

В случае когда частота встречаемости (Чв) лиц контрольной группы высока (более 5%), при расчёте диагностической чувствительности (Дч) использовали формулу:

$$Дч = (Qp / Zp - Qk / Zk) \cdot 100, \quad (2)$$

где Qp — число рабочих с признаками воздействия вредных факторов и больных ВБ, ПКР, сочетанной патологией, у которых уровни тестов выходят за границы нормы (референтных значений); Qk — число лиц в контрольной группе, у которых значения тестов выходят за границы нормы (референтных значений); Zp — суммарное число лиц в группе рабочих с признаками воздействия вредных факторов или больных ВБ, ПКР, сочетанной патологией; Zk — суммарное число лиц в контрольной группе.

Для выявления патогномоничности рассчитывали коэффициенты корреляции между тяжестью заболевания и средними значениями показателей.

Для установления донозологической значимости (Дзн) изучали изменение уровней тестов и Чв на стадии предболезни и при наиболее выраженной стадии вибрационной болезни (ВБ) и при её сочетании с пояснично-крестцовой радикулопатией. Для ранней диагностики выбирали биомаркеры, средние уровни которых начинают достоверно (при сравнении с нормой) изменяться в доклинической стадии заболевания. Частота встречаемости рабочих, у которых изменяются значения тестов более 50%, свидетельствовала о связи с развитием профессионального заболевания.

## Результаты

Для оценки диагностической чувствительности показателей нейрогуморальной регуляции вычислялась частота встречаемости работников, у которых уровни показателей выходят за границы референтных значений (табл. 1).

Как представлено в табл. 1, частота встречаемости пациентов больных ВБ, ПКР, при сочетании обоих профзаболеваний, а также с начальными признаками болезни для кортикотропных гормонов не превышала 44%. Самые низкие значения получены при заболевании ПКР (20%), наиболее высокие — при сочетанной патологии (43–44%). Наименее интенсивно изменялась концентрация альдостерона, её Чв составляла даже при сочетанной патологии 11%. В то же время частота встречаемости индекса ИГНИ, значение которого выше нормы, значительно больше отдельных показателей гипоталамо-надпочечниковой системы и достигала 75% уже при признаках воздействия комплекса физических факторов.

Частота встречаемости обследуемых, у которых уровни гипоталамо-тиреоидных гормонов выходили за границы референтных значений, очень мала и находится в пределах 2–6%. Значительно более высокая Чв отмечалась для индекса ИТИ. Высокие значения Чв наблюдались для индекса ИТИ при вибрационной болезни (52%) и при её сочетанных формах с пояснично-крестцовым корешковым синдромом (55%). При заболевании ПКР Дч индекса ИТИ не превышала 20%.

Процент больных, у которых повышался уровень ФСГ, не высок и не превышал 12% даже при сочетанной патологии. Повышение уровня соматотропного гормона наблюдалось также у небольшой доли больных (до 9%). В то же время интенсивно повышалась концентрация ЛГ особенно у больных ВБ и при сочетанной патологии. Одновременно отмечалось умеренное понижение концентрации общего

тестостерона. При ВБ и сочетанной патологии Дч тестостерона общего достигала 46%.

Высокая частота встречаемости повышенных уровней инсулина определялась при ВБ (53%) и сочетанной патологии (61%), намного ниже она была при ПКР и признаках воздействия производственных факторов (20–26%). Чв индекс инсулинорезистентности Саго и НОМА-IR, значения которых выходили за границы референтных уровней, составляла более 50% уже при признаках воздействия производственных факторов (55–65%). Частота встречаемости понижения индекса Саго для ВБ и ПКР – 60%, для сочетанной патологии – 62%. Наиболее часто повышение индекса НОМА-IR отмечалось при ВБ (62%). Минимальная Чв повышенных значений индекса НОМА-IR диагностировалась при заболевании ПКР (53%).

Установлено, что частота встречаемости повышенных значений гормональных показателей при неврологических профессиональных заболеваниях зависит от тяжести и характера заболевания. Наименее выражены изменения гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной системы при ВБ, ПКР и их сочетании. Наиболее высокие значения Дч отмечаются для гормонов гипоталамо-гипофизарно-гонадной системы (ЛГ, общий тестостерон) и показателей углеводного обмена: инсулина и индексов инсулинорезистентности.

При заболевании вибрационной болезнью и её сочетании с пояснично-крестцовой радикулопатией наименее часто изменялись уровни альдостерона и гормоны щитовидной железы (сТ3, сТ4, ТТГ) от 0 до 11%. Концентрации АКТГ, кортизола, свободного тестостерона изменялись у большинства пациентов: от 9 до 44%. Наибольшая частота больных, у которых значения показателей выходили за границы референтных уровней, отмечалась для ЛГ (15–68%), общего тестостерона (28–72%) и индексов ИТИ (16–55%), ИГНИ (52–78%), индексов инсулинорезистентности (55–65%).

Частота рабочих с признаками воздействия производственных факторов, у которых уровни тестов выходили за пределы нормы, а также максимальная Чв при выраженной стадии вибрационной болезни и её сочетании с пояснично-крестцовой радикулопатией представлены в табл. 2.

Как показано в табл. 2, на ранних стадиях воздействия вибрации и физических перегрузок наиболее интенсивно изменялись индексы ИГНИ, ИТИ, инсулинорезистентности, уровни ЛГ и тестостерона. Частота рабочих, у которых уровни этих маркеров выходили за границы нормальных значений, уже при признаках воздействия комплекса физических факторов превышала 50%. При выраженной стадии заболеваний ВБ и её сочетании с пояснично-крестцовым корешковым синдромом наиболее высокая частота встречаемости также характерна для этих показателей. Частота рабочих, у которых изменялись уровни гормонов щитовидной железы (ТТГ, сТ3, сТ4), а также ФСГ, альдостерона, невысока.

При расчёте диагностической чувствительности существенное значение имеют данные не только о Чв теста у больных, но и у лиц контрольной группы. Установлено, что в большинстве случаев частота встречаемости лиц контрольной группы, у которых уровни гормонов выходили за границы референтных значений, достаточно высока (более 5%). Поэтому большая часть изменений уровней гормонов, наблюдаемых в группах больных, может происходить в результате посторонних причин, а не воздействия условий труда. Для того чтобы выявить, обусловлено ли изменение уровня теста производственным фактором, а не посторонними причинами, при расчёте Дч использовали формулу 2.

Максимальные значения Дч, полученные при признаках воздействия производственных факторов и при выраженных стадиях профессиональных неврологических заболеваний, а также коэффициенты корреляции между тяжестью заболеваний и уровнями тестов представлены в табл. 3.

Данные табл. 3 свидетельствуют, что на ранних стадиях сочетанного воздействия вибрации и физических перегрузок наиболее часто изменялись значения гонадотропных

Таблица 2 / Table 2

**Частота обследуемых, у которых уровни биомаркеров нейрогуморальной регуляции выходили за границы физиологической нормы на ранней и выраженной стадиях заболеваний, %**

**The frequency of occurrence of subjects in whom the levels of biomarkers of neurohumoral regulation exceed the limits of the physiological norm at the early and pronounced stages of diseases, %**

Тест Test	Чв при признаках воздействия факторов Frequency of occurrence under signs of exposure to factors		Чв при выраженных стадиях заболевания Frequency of occurrence in severe stages of the disease	
	вибрация vibration	комплекс физических факторов complex of physical factors	ВБ VD	сочетанная патология (ВБ + ПКР) combined pathology (VD + LSR)
АКТГ ACTH	28	28	44	42
Альдостерон Aldosterone	1	12	5	24
Кортизол Cortisol	26	24	36	38
ИГНИ IPAI	<b>58</b>	<b>62</b>	<b>76</b>	<b>82</b>
ТТГ TSH	0	3	3	10
сТ3 fT3	2	3	3	7
сТ4 fT4	3	3	5	10
ИТИ ITI	18	<b>50</b>	<b>55</b>	<b>63</b>
ФСГ FSH	3	14	14	46
ЛГ LH	15	<b>56</b>	<b>58</b>	<b>72</b>
ТС об. TS tot.	28	<b>56</b>	<b>72</b>	<b>72</b>
ТС св. TS b.	12	24	26	32
Инсулин Insulin	6	29	<b>68</b>	<b>68</b>
Индекс Саго Caro index	<b>54</b>	<b>65</b>	<b>64</b>	<b>72</b>
Индекс НОМА-IR HOMA-IR index	<b>52</b>	<b>55</b>	<b>68</b>	<b>76</b>

Примечание. Жирным шрифтом обозначены уровни Дч, имеющие наиболее высокую диагностическую значимость.

Note. Bold indicates the levels of diagnostic sensitivity (Ds) that have the highest diagnostic significance.

Таблица 3 / Table 3

**Изменения уровней тестов в зависимости от тяжести заболеваний, %**

Maximum values of Ds, integral indices of biomarkers of neurohumoral regulation, correlation coefficients between the severity of changes in test levels and the severity of diseases, %

Показатель Index	Дч макс. при признаках воздействия Ds max. under .signs of exposure	Дч макс. при выраженной стадии Ds max. with a pronounced stage	Коэффициенты корреляции между тяжестью заболевания и Дч биомаркеров нейрогуморальной регуляции Correlation coefficients between disease severity and Ds of biomarkers of neurohumoral regulation	
			ВВ VD	сочетанная патология (ВВ + ПКР) Combined pathology (VD + LSR)
АКТГ ACTH	11.1	27.1	<b>-0.69</b>	<b>-0.72</b>
Альдостерон Aldosterone	10.5	22.5	0.42	0.46
Кортизол Cortisol	8.6	22.6	<b>-0.72</b>	<b>-0.76</b>
ИГНИ IPAI	<b>43.5</b>	<b>63.5</b>	<b>0.86</b>	<b>0.88</b>
ТТГ TSH	1.5	8.5	0.64	0.68
сТ3 fT3	3	7	-0.46	-0.62
сТ4 fT4	3	10	-0.48	-0.64
ИТИ ITI	3.8	22.9	-0.64	<b>-0.74</b>
ФСГ FSH	9.4	32.2	0.67	<b>0.72</b>
ЛГ LH	<b>42.2</b>	<b>58.6</b>	<b>0.88</b>	<b>0.89</b>
ТС об. TS tot.	<b>42.2</b>	<b>65.8</b>	<b>-0.86</b>	<b>-0.88</b>
ТС св. TS b.	11.2	28.9	<b>-0.86</b>	<b>-0.88</b>
Инсулин Insulin	18.2	<b>58.2</b>	<b>0.72</b>	<b>0.74</b>
Индекс Caro Caro index	<b>55</b>	<b>76</b>	<b>0.86</b>	<b>0.87</b>
Индекс НОМА-IR НОМА-IR index	<b>51.2</b>	<b>58.2</b>	<b>-0.88</b>	<b>-0.88</b>

Примечание. Жирным шрифтом обозначены диагностически значимые значения Дч и коэффициентов корреляции.

Note. Bold indicates the diagnostically significant values of the Ds and correlation coefficients.

гормонов (тестостерон, ЛГ), ИГНИ и индексов инсулинорезистентности. Диагностическая чувствительность гормонов гипофизарно-тиреоидной, гипофизарно-надпочечниковой систем и инсулина невелика и не превышала 18,2%.

При выраженной стадии ВВ и её сочетанной форме с пояснично-крестцовой радикулопатией Дч биомаркеров значительно повышается. Высокие значения Дч характерны для инсулина, индексов инсулинорезистентности, ИГНИ, ЛГ и общего тестостерона. Дч АКТГ, кортизола, ФСГ не превышала 30%, а для тиреотропных гормонов она была не выше 10%.

Высокие значения коэффициентов корреляции между тяжестью заболеваний и значениями Дч были выявлены при ВВ для кортизола, индекса ИГНИ, ЛГ, общего и свободного тестостерона, показателей углеводного обмена (инсулин, индексы НОМА-IR и Caro). При сочетанной патологии – для гормонов гипофизарно-надпочечниковой системы (АКТГ, кортизола, ИГНИ), гипофизарно-гонадной системы (ФСГ, ЛГ, общий и свободный тестостерон), углеводного обмена (инсулин, индексы инсулинорезистентности), гипофизарно-тиреоидного индекса (ИТИ).

**Обсуждение**

Проведённое исследование по выявлению информативных биомаркеров ранней диагностики профессиональных неврологических заболеваний показало, что длительное комплексное воздействие вибрации и физических перегрузок на организм работающих оказывает влияние на нейрогуморальную систему. Изменяются уровни гормонов гипофизарно-надпочечниковой, гипофизарно-тиреоидной и гипофизарно-гонадной систем, повышается инсулинорезистентность.

Установлено, что направленность изменений уровней гормонов гипофизарно-надпочечниковой, гипофизарно-тиреоидной, гипофизарно-гонадной систем и углеводного обмена не зависит от характера заболевания при ВВ, ПКР и сочетанной патологии. Сходство и однонаправленность изменений со стороны эндокринных нарушений при профессиональных заболеваниях неврологического профиля указывают на их системный характер.

Выраженность изменений уровней показателей нейрогуморальной регуляции зависела от характера и тяжести профессионального неврологического заболевания. Наиболее интенсивно изменяются биомаркеры при сочетанной патологии, наименее – при пояснично-крестцовой радикулопатии. При сочетании нескольких форм профессиональных заболеваний происходило потенцирование эффекта. Таким образом, изменение уровней биомаркеров гипофизарно-надпочечниковой, гипофизарно-тиреоидной, гипофизарно-гонадной систем и углеводного обмена, а также частоты встречаемости рабочих, у которых концентрации их выходили за границы референтных значений, связано с патогенезом развития ВВ, ПКР, сочетанной патологией, формирующихся при воздействии физических факторов рабочей среды.

Независимо от характера заболевания (ВВ, ПКР, сочетанная патология) наиболее интенсивно изменялись уровни показателей гипофизарно-гонадной системы, инсулинорезистентности. Наименее интенсивно происходило изменение концентрации гормонов гипофизарно-тиреоидной системы.

Наиболее высокие значения диагностической чувствительности (72–74%) при ВВ и её сочетании с радикулопатией пояснично-крестцового уровня получены для ЛГ и тестостерона, индексов НОМА-IR и Caro. Самые низкие значения Дч были характерны для гормонов гипофизарно-тиреоидной системы: ТТГ, сТ3 и сТ4 (не более 14%). Частота встречаемости больных ВВ и сочетанной патологией, у которых интегральные индексы ИГНИ и ИТИ выходили за пределы нормы, была значительно выше, чем отдельных гормонов, и достигала 45–63% при выраженных стадиях заболеваний.

Высокие значения Дч и связь изменений уровней гормональных тестов с патогенезом профессиональных невроло-



гических заболеваний (ВБ, ПКР) позволяют рекомендовать перечисленные биомаркеры для ранней диагностики нарушений гипофизарно-надпочечниковой, гипофизарно-гонадной систем и инсулинорезистентности. Для выявления изменений гипофизарно-тиреоидной системы целесообразно использовать определение гормонов щитовидной железы и индекса ИТИ.

## Заключение

Применение методологии выбора информативных лабораторных биомаркеров позволило установить диагностические характеристики определения гормонов ги-

пофизарно-надпочечниковой, гипофизарно-тиреоидной, гипофизарно-гонадной систем и углеводного обмена у рабочих вредных производств.

Для выявления ранних изменений нейрогуморальной регуляции в организме работающих при воздействии физических факторов рабочей среды (вибрации и физических нагрузок) наиболее информативно определение концентрации общего тестостерона, лютеинизирующего гормона и инсулина, а также интегрального гипофизарно-надпочечникового индекса, индексов инсулинорезистентности Сао иНОМА-IR. Для выявления скрытых нарушений гипофизарно-тиреоидной системы может быть использовано определение интегрального тиреоидного индекса (ИТИ).

## Литература

1. Щербо С.Н., Щербо Д.С. Медицина 5П: молекулярно-диагностические технологии мобильного здравоохранения. *Медицинский алфавит*. 2017; 4(28): 5–11.
2. Годков М.А. Лабораторная диагностика в эпоху научно-технической революции. Закат или рассвет? *Лабораторная служба*. 2017; 6(3): 5–8. <https://doi.org/10.17116/labs2017635-8>
3. Мошковский С.А. Омикс-биомаркеры и ранняя диагностика. *Биомедицинская химия*. 2017; 63(5): 369–72. <https://doi.org/10.18097/PBMC20176305369>
4. Schleidgen S., Klingler C., Bertram T., Rogowski W.H., Marckmann G. What is personalized medicine: sharpening a vague term based on a systematic literature review. *BMC Med. Ethics*. 2013; 14: 55. <https://doi.org/10.1186/1472-6939-14-55>
5. Nabipour I., Assadi M. Precision medicine, an approach for development of the future medicine technologies. *ISMJ*. 2016; (19): 167–84.
6. Меньшиков В.В. Клиническая безопасность пациента и достоверность лабораторной безопасности. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2013; (6): 29–36.
7. Павловская Н.А. Методология выбора информативных лабораторных биомаркеров для ранней диагностики профессиональных заболеваний. М.; 2019.
8. Павловская Н.А., Антошина Л.И. Выбор лабораторных биомаркеров для раннего выявления неблагоприятного воздействия вибрации на организм. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2012; (1): 13–5.
9. Павловская Н.А., Рушкевич О.П. Биомаркеры для ранней диагностики последствий воздействия угольной пыли на организм шахтеров. *Медицина труда и промышленная экология*. 2012; (9): 36–41.
10. Бодиенкова Г.М., Курчевенко С.И. Закономерности изменений иммунно-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>
11. Федина Р.Г., Потеряева Е.Л., Филиппова С.Н. Эндокринно-метаболические характеристики у практически здоровых мужчин-доноров и рабочих производственных виброопасных профессий. *Аллергология и иммунология*. 2017; 18(3): 187–9.
12. Макишева Р.Т. Адаптивный смысл инсулинорезистентности. *Вестник новых медицинских технологий*. 2016; (1): 60–6. <https://doi.org/10.12737/18557>
13. Пашинцева А.В., Вербовой А.Ф., Шаронова Л.А. Инсулинорезистентность в терапевтической клинике. *Ожирение и метаболизм*. 2017; 14(2): 9–17. <https://doi.org/10.14341/omet201729-17>
14. Бабичев В.Н. Организация и функционирование нейроэндокринной системы. *Проблемы эндокринологии*. 2013; 59(1): 62–9.
15. Павловская Н.А. Методические подходы к выбору информативных лабораторных биомаркеров и их комплексов для раннего выявления действия вредных факторов на человека и диагностики профзаболеваний. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2011; 56(4): 22–5.
16. Дон Е.С., Тарасов А.В., Эпштейн О.И., Тарасов С.А. Биомаркеры в медицине: поиск, выбор, изучение и валидация. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2017; 62(1): 52–9. <https://doi.org/10.18821/0869-2084-2017-62-1-52-59>
17. Кирьяков В.А., Павловская Н.А., Антошина Л.И. *Клиническая лабораторная диагностика профессиональных заболеваний*. Ярославль; 2013.

## References

1. Shcherbo S.N., Shcherbo D.S. Medicine 5P: molecular diagnostic technologies of mobile healthcare. *Meditsinskiy alfavit*. 2017; 4(28): 5–11. (in Russian)
2. Godkov M.A. Laboratory diagnostics in the era of the scientific and technical revolution Sunset or sunrise? *Laboratornaya sluzhba*. 2017; 6(3): 5–8. <https://doi.org/10.17116/labs2017635-8> (in Russian)
3. Moshkovskiy S.A. Omics-biomarkers and early diagnosis. *Biomeditsinskaya khimiya*. 2017; 63(5): 369–72. <https://doi.org/10.18097/PBMC20176305369> (in Russian)
4. Schleidgen S., Klingler C., Bertram T., Rogowski W.H., Marckmann G. What is personalized medicine: sharpening a vague term based on a systematic literature review. *BMC Med. Ethics*. 2013; 14: 55. <https://doi.org/10.1186/1472-6939-14-55>
5. Nabipour I., Assadi M. Precision medicine, an approach for development of the future medicine technologies. *ISMJ*. 2016; (19): 167–84.
6. Men'shikov V.V. The clinical safety of patient and reliability of laboratory information. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*. 2013; (6): 29–36. (in Russian)
7. Pavlovskaya N.A. *Methodology for Selecting Informative Laboratory Biomarkers for Early Diagnosis of Occupational Diseases [Metodologiya vybora informativnykh laboratornykh biomarkerov dlya ranney diagnostiki professional'nykh zabolevaniy]*. Moscow; 2019. (in Russian)
8. Pavlovskaya N.A., Antoshina L.I. The choice of laboratory biomarkers for early detection of vibration unfavorable impact on human organism. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*. 2012; (1): 13–5. (in Russian)
9. Pavlovskaya N.A., Rushkevich O.P. Biologic markers for early diagnosis of effects caused by exposure to coal dust in miners. *Meditsina truda i promyshlennaya ekologiya*. 2012; (9): 36–41. (in Russian)
10. Bodienkova G.M., Kurchevenco S.I. Patterns of changes in immune and hormonal regulation in hand-arm vibration syndrome and sensorineural hearing loss. *Byulleten' sibirskoy meditsiny*. 2020; 19(2): 6–12. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2020-2-6-12> (in Russian)
11. Fedina R.G., Poteryaeva E.L., Filippova S.N. Endocrine-metabolic characteristics in practically healthy male donors and workers of industrial vibration-hazardous professions. *Allergologiya i immunologiya*. 2017; 18(3): 187–89. (in Russian)
12. Makisheva R.T. The adaptive meaning of insulin resistance. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy*. 2016; (1): 60–6. <https://doi.org/10.12737/18557> (in Russian)
13. Pashintseva A.V., Verbovoy A.F., Sharonova L.A. Insulin resistance in therapeutic clinic. *Ozhirenie i metabolizm*. 2017; 14(2): 9–17. <https://doi.org/10.14341/omet201729-17> (in Russian)
14. Babichev V.N. Organization and functioning of the neuroendocrine system. *Problemy endokrinologii*. 2013; 59(1): 62–9. (in Russian)
15. Pavlovskaya N.A. Methodological approaches to choosing informative laboratory biomarkers and their complexes for the early detection of the influence of harmful factors on man and for the diagnosis of occupational diseases. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*. 2011; 56(4): 22–5. (in Russian)
16. Don E.S., Tarasov A.V., Epshteyn O.I., Tarasov S.A. The biomarkers in medicine: search, choice, study and validation. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*. 2017; 62(1): 52–9. <https://doi.org/10.18821/0869-2084-2017-62-1-52-59> (in Russian)
17. Kir'yakov V.A., Pavlovskaya N.A., Antoshina L.I. *Clinical Laboratory Diagnostics of Occupational Diseases [Klinicheskaya laboratornaya diagnostika professional'nykh zabolevaniy]*. Yaroslavl'; 2013. (in Russian)