

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
НОВОСИБИРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

Горбунова Алена Михайловна

**КЛИНИКО-МОЛЕКУЛЯРНАЯ И НУТРИТИВНО-МЕТАБОЛИЧЕСКАЯ
ХАРАКТЕРИСТИКА ВИБРАЦИОННОЙ БОЛЕЗНИ В СОЧЕТАНИИ
С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ**

3.2.4. Медицина труда

3.1.18. Внутренние болезни

Диссертация на соискание учёной степени
кандидата медицинских наук

Научные руководители:
доктор медицинских наук, профессор
Герасименко Оксана Николаевна,
доктор медицинских наук, доцент
Шпагин Илья Семенович

Новосибирск – 2024

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.	5
ГЛАВА 1 ВИБРАЦИОННАЯ БОЛЕЗНЬ В СОЧЕТАНИИ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ: МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ, КЛИНИКО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ И МОЛЕКУЛЯРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ).	17
1.1 Основные механизмы развития вибрационной болезни и артериальной гипертензии.	17
1.2 Воздействие локальной вибрации на состояние здоровья работающих. . .	20
1.3 Клинико-функциональные особенности вибрационной болезни в сочетании с артериальной гипертензией.	22
1.4 Нутритивно-метаболические особенности вибрационной болезни и артериальной гипертензии.	25
1.5 Молекулярные особенности вибрационной болезни и артериальной гипертензии.	31
1.6 Полиморфизмы генов-кандидатов и их особенности в развитии вибрационной болезни и артериальной гипертензии.	33
ГЛАВА 2 ДИЗАЙН ИССЛЕДОВАНИЯ. ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.	37
2.1 Дизайн исследования, клиническая характеристика больных.	37
2.2 Санитарно-гигиеническая характеристика условий труда.	43
2.3 Клинические, лабораторные и функциональные методы исследования. . .	51
2.4 Специальные методы исследования: нутритивные, метаболические, молекулярные методы изучения уровня воспаления, эндотелиальной дисфункции, оксидативного стресса.	54
2.5 Методы оценки полиморфизмов генов.	56
2.6 Методы статистической обработки и анализа.	59
ГЛАВА 3 КЛИНИКО-ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ	ХАРАКТЕРИСТИКА

ВИБРАЦИОННОЙ БОЛЕЗНИ В СОЧЕТАНИИ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ.	61
3.1 Оценка клинических симптомов при вибрационной болезни в сочетании с артериальной гипертензией.	61
3.2. Оценка специфических функциональных показателей при вибрационной болезни в сочетании с артериальной гипертензией.	66
3.3 Состояние системной гемодинамики и структурно-функциональные параметры сердца при вибрационной болезни в сочетании с артериальной гипертензией.	68
3.4 Нутритивные и метаболические параметры (оценка антропометрических показателей, оценка фактического питания, биоимпедансометрия) больных при вибрационной болезни в сочетании с артериальной гипертензией.	76
3.5 Оценка показателей белкового, углеводного и липидного обмена при вибрационной болезни в сочетании с артериальной гипертензией.	80
Резюме.	85
ГЛАВА 4 МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МАРКЕРЫ ВИБРАЦИОННОЙ БОЛЕЗНИ В СОЧЕТАНИИ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ.	88
4.1 Показатели адипокинового профиля и 25 ОН витамина D при вибрационной болезни в сочетании с артериальной гипертензией.	88
4.2 Маркеры системного воспаления при вибрационной болезни в сочетании с артериальной гипертензией.	89
4.3 Маркеры оксидативного стресса при вибрационной болезни в сочетании с артериальной гипертензией.	91
4.4 Маркеры эндотелиального дисбаланса при вибрационной болезни в сочетании с артериальной гипертензией.	93
4.5 Оценка полиморфизмов Ala16Val (rs4880) гена MnSOD (Супероксиддисмутаза) и rs20417 гена COX2 при вибрационной болезни в сочетании с артериальной гипертензией.	93
4.6 Клинико-функциональные, санитарно-гигиенические, нутритивно-метаболические и молекулярные ассоциации при вибрационной болезни в	

сочетании с артериальной гипертензией.	96
4.7 Межсистемный регрессионный анализ клинико-функциональных, санитарно-гигиенических, нутритивно-метаболических и молекулярных показателей при вибрационной болезни в сочетании с артериальной гипертензией.	98
4.8 Дополнительные критерии диагностики нутритивно-метаболических нарушений при вибрационной болезни в сочетании с артериальной гипертензией.	102
4.8.1 Способ прогнозирования вероятности наличия артериальной гипертензии на фоне вибрационной болезни.	102
4.8.2 Способ прогнозирования вероятности наличия вибрационной болезни в сочетании с артериальной гипертензией.	104
4.8.3 Способ прогнозирования вероятности наличия артериальной гипертензии.	106
4.8.4 Способ прогнозирования вероятности наличия вибрационной болезни	109
Резюме.	111
ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ.	115
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.	125
ВЫВОДЫ.	129
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.	131
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.	132
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.	135
СПИСОК ИЛЛЮСТРАТИВНОГО МАТЕРИАЛА.	172

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность избранной темы

Вибрационная болезнь (ВБ) в России занимает одну из лидирующих позиций в структуре профессиональной заболеваемости, связанной с воздействием производственных факторов физической природы, уступая лишь производственному шуму [38, 75, 120]. Пристальное внимание к ВБ в мире определяется полисиндромностью, частым формированием полиморбидных вариантов, устойчивостью клинических проявлений даже в постконтактном периоде, склонностью к развитию осложнений со стойкой утратой трудоспособности. Основная роль в развитии заболевания отводится локальной вибрации [47, 54, 121, 255, 257, 265, 283, 294]. Показано, что регулярное превышение предельно допустимого уровня (ПДУ) эквивалентного скорректированного виброускорения за рабочую смену сопровождается развитием сложного комплекса нейрогуморальных и нейрорефлекторных нарушений, со временем формирующих серьезные изменения деятельности сердечно-сосудистой, эндокринной, нервной и большинства других систем организма человека, что способствует формированию коморбидных заболеваний [3, 47, 80, 103, 130, 188, 205, 272]. Схожесть патогенетических механизмов при сочетании ВБ и патологии сердечно-сосудистой системы, прежде всего артериальной гипертензии (АГ), закономерно влечет за собой утяжеление каждого из заболеваний, образуя качественно новую форму, увеличивая число осложнений и снижая качество жизни пациентов [21, 97, 128, 202, 250]. Поэтому коморбидный вариант ВБ с АГ остается одной из приоритетных проблем клинической и профессиональной медицины [2, 45, 93, 97, 202].

Отмечена связь пищевого статуса с клинико-функциональными, фенотипическими и лабораторными параметрами при ВБ в сочетании с АГ [19, 137]. Самыми частыми проявлениями нарушений нутритивного статуса при АГ оказываются повышенная масса тела, резистентность к инсулину, а также выраженные изменения липидного и углеводного обмена [173], которые и

формируют все многообразие метаболических нарушений. Избыточная масса тела и ожирение встречаются у значительной части пациентов с АГ, при этом отмечена прямая зависимость между массой тела и показателями артериального давления (АД), а также нарушениями регуляции его циркадного ритма [49, 119]. Важную роль в развитии ожирения и метаболического синдрома как частых предикторов АГ играют адипокины и цитокины, в том числе адипонектин (АДИ), фактор некроза опухоли- α (ФНО- α), резистин, и многие другие молекулы [4, 5, 140, 186]. В процессе развития ВБ происходит изменение метаболизма высших жирных кислот (ВЖК) с возрастанием их насыщенности [83, 143, 142, 167], увеличиваются атерогенные фракции липидов, развивается гиперинсулинемия, повышается содержание клеточно-эндотелиальных маркеров, возникает дисбаланс цитокинов [6, 20, 34], что еще больше усугубляет эндотелиальную дисфункцию (ЭД) [137, 180, 185]. Важное значение в формировании коморбидного течения ВБ и АГ имеет оксидативный стресс (ОС) [66, 149, 282, 300].

В ряде исследований отмечается, что вибрация стимулирует подавление антиоксидантной системы (АОС) в лейкоцитах и тромбоцитах, высокую активность воспалительных процессов, гормональных и метаболических нарушений посредством некомпенсированного перекисного окисления липидов (ПОЛ) [161], что, в свою очередь, способствует развитию ЭД в условиях дефицита АДИ и усиленной выработки вазоконстрикторных факторов [2, 144, 198]. Эти же механизмы имеют важное значение в развитии АГ [44, 50, 59]. При ВБ в сочетании с АГ расстройства клеточно-эндотелиальных взаимодействий вызывают изменения сосудистой архитектоники и структурное ремоделирование сердца [177, 178, 223, 225, 302].

Таким образом, в возникновении ЭД участвуют разнообразные молекулярные механизмы, в том числе ОС, нарушения иммунного ответа, липидного обмена, что обеспечивает сходство формирования ВБ и АГ и объясняет высокий интерес к уточнению механизмов их развития [23, 91]. Не менее важным представляется определение дополнительных диагностических критериев ВБ в сочетании с АГ с учетом взаимосвязи клинико-функциональных,

нутритивно-метаболических, воспалительных показателей и молекулярных маркеров со стажем работы во вредных и неблагоприятных условиях труда.

Возможность возникновения и прогрессирования микроциркуляторных нарушений, ЭД и системного гомеостаза при изолированном течении и коморбидном варианте ВБ и АГ связана с полиморфизмами генов, которые оказывают существенное влияние на уровень ОС и могут вызывать значительные нарушения антиоксидантной способности. С этой точки зрения интерес представляют исследования полиморфизмов Ala16Val (rs4880) гена MnSOD (Супероксиддисмутаза) и rs20417 гена COX2 (циклооксигеназа), роль которых в развитии АГ и некоторых форм профессиональных заболеваний отмечена во многих исследованиях [138, 191, 217].

Вместе с тем недостаточно изучены нутритивно-метаболические и молекулярно-генетические механизмы формирования ВБ в сочетании с АГ, уточнение которых позволит оптимизировать диагностику и оценку эффективности проводимого лечения, что является актуальным для клиники медицины труда и внутренних болезней.

Цель исследования

На основе изучения клинико-функциональных, санитарно-гигиенических и молекулярно-генетических показателей разработать дополнительные диагностические критерии нутритивно-метаболических нарушений при вибрационной болезни и артериальной гипертензии.

Задачи исследования

1. Изучить санитарно-гигиенические, клинические, функциональные и нутритивно-метаболические показатели при вибрационной болезни в сочетании с артериальной гипертензией.
2. Изучить молекулярные и генетические маркеры при вибрационной болезни в сочетании с артериальной гипертензией.

3. Оценить межсистемные взаимосвязи клинико-функциональных, санитарно-гигиенических и клеточно-молекулярных показателей и определить дополнительные маркеры нутритивно-метаболических нарушений при вибрационной болезни в сочетании с артериальной гипертензией.

Научная новизна

Впервые на основе комплексного межсистемного корреляционного и регрессионного анализа клинических, санитарно-гигиенических, функциональных, клеточно-молекулярных показателей оптимизирована диагностика нутритивно-метаболических нарушений при ВБ в сочетании с АГ.

Комплексная клинико-нутритивная и молекулярно-генетическая оценка показала, что сочетание ВБ и АГ является отдельным фенотипом, характеризующимся преобладанием ожирения, выраженного дефицита активно-клеточной массы (АКМ) тела, изменениями белкового и липидного обмена, нарушениями адипокинового статуса, оксидативным стрессом, эндотелиальной дисфункцией, воспалением и молекулярно-генетическими нарушениями.

При ВБ в сочетании с АГ продемонстрирована взаимосвязь нарушений суточного профиля АД с изменениями композиционного состава тела, молекулярного эндотипа и стажем работы.

Вибрационная болезнь в сочетании с АГ характеризуется отклонениями в нутритивном статусе, включая снижение АКМ тела, фазового угла, фракции преальбумина, 25 ОН витамина D, адипонектина и лептин-связывающего рецептора при нарастании индекса ОТ / ОБ, жировой массы, нормированной по росту (ЖМНПР), ХС ЛПНП, индекса атерогенности (ИА), резистина, что свидетельствует о метаболических изменениях. Определены особенности молекулярного эндотипа ВБ в сочетании с АГ, такие как нарушения провоспалительных маркеров и дисбаланс систем репарации тканей (высокие концентрации IL-1 β , пентраксина 3, ММР-1, ММР-9, нейтрофильной эластазы), повышение концентрации эндотелина 1, развитие оксидативного стресса в виде повышения уровня свободных радикалов,

перекисей липидов, продуктов окисления белков на фоне снижения концентраций общего антиоксидантного статуса (ОАС) и Cu/ZnSOD.

Выявлены особенности полиморфизмов генов-кандидатов при ВБ в сочетании с АГ: при оценке частоты встречаемости различных генотипов полиморфизма Ala16Val (rs4880) гена MnSOD (Супероксиддисмутаза) отмечена наибольшая взаимосвязь генотипа ТТ при сочетании ВБ и АГ, что коррелирует с повышением показателей оксидативного стресса.

Впервые в группе пациентов с сочетанием ВБ и АГ выявлены нутритивно-метаболические нарушения в виде снижения уровня активно-клеточной массы, преобладания жировой массы, нормированной по росту, в сочетании с избыточной массой тела и ожирением, снижения преальбумина и нарушения липидного обмена, повышения уровня резистина с обратной направленностью показателей адипонектина и лептин-связывающего рецептора, а также дефицита витамина D, повышения уровня провоспалительных цитокинов – интерлейкина-1 β и нейтрофильной эластазы, увеличения уровней матриксных металлопротеиназ MMP-1 и MMP-9, уменьшения параметра медь-цинк зависимой супероксиддисмутаза, усиления оксидативного стресса с одновременным снижением общего антиоксидантного статуса, а также определен полиморфный вариант ТТ локуса Ala16Val (rs4880) гена MnSOD (Супероксиддисмутаза) в 29 % случаев, что статистически значимо превышает результаты групп контроля и сравнения.

Установлены достоверные прямые корреляционные связи стажа работы во вредных условиях труда у пациентов ВБ в сочетании с АГ с показателями вибрационной чувствительности справа и слева на частотах 250 и 500 Гц, соотношением ОТ / ОБ, жировой массой, нормированной по росту, индексом атерогенности, резистином, молекулярными маркерами – MMP-1, MMP-9 и нейтрофильной эластазой, параметром индекса массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ), при сильных обратных корреляциях с активно-клеточной массой и фазовым углом, преальбумином, адипонектином, уровнем 25 ОН витамина D, молекулярными маркерами – Cu/ZnSOD и общим антиоксидантным статусом, а

также степенью ночного снижения систолического артериального давления (САД) и степенью ночного снижения диастолического артериального давления (ДАД).

Определены достоверные прямые корреляционные связи снижения активно-клеточной массы у пациентов ВБ в сочетании с АГ с преальбумином, фазовым углом, адипонектином, молекулярными показателями – общим антиоксидантным статусом и Cu/ZnSOD, степенью ночного снижения САД и ДАД. При этом наблюдалась высокая обратная корреляция со стажем работы во вредных условиях труда, вибрационной чувствительностью справа и слева на частотах 250 и 500 Гц, индексом ОТ / ОБ, жировой массой, нормированной по росту, индексом атерогенности, резистинном, молекулярными маркерами – нейтрофильной эластазой, MMP-1 и MMP-9 и параметром ИММЛЖ. В группе только АГ установлены достоверные прямые корреляционные связи снижения активно-клеточной массы с показателями биоимпедансометрии – СММ, со степенью ночного снижения САД, при обратной направленности с индексом ОТ / ОБ, параметрами биоимпедансометрии – ЖМНПР и водным спектром организма, а также с показателем доплер-ЭхоКГ – КСРЛЖ.

С помощью метода логистической регрессии проведена серия построений математических моделей, вследствие чего получено несколько моделей, которые демонстрируют соответствующий процент распознавания правильного варианта наличия ВБ, АГ и ВБ в сочетании с АГ.

Впервые разработаны дополнительные маркёры диагностики нутритивно-метаболических нарушений при вибрационной болезни в сочетании с артериальной гипертензией – показатель активно-клеточной массы, преальбумин, индекс атерогенности, адипонектин, матриксные металлопротеиназы – MMP-1 и MMP-9, нейтрофильная эластаза, Cu/ZnSOD, общий антиоксидантный статус.

Дополнительными маркёрами диагностики нутритивно-метаболических нарушений при артериальной гипертензии определены индекс ОТ / ОБ, показатель жировой массы, нормированной по росту, водный спектр организма, лептин-связывающий рецептор и уровень 25 ОН витамина D.

Теоретическая и практическая значимость работы

Полученные результаты исследования клинико-функциональных, санитарно-гигиенических и молекулярно-генетических показателей позволяют оптимизировать диагностику нутритивно-метаболических нарушений при ВБ в сочетании с АГ.

Установлены дополнительные диагностические критерии нутритивно-метаболических нарушений при ВБ в сочетании с АГ, такие как показатель активно-клеточной массы, преальбумин, индекс атерогенности, адипонектин, матриксные металлопротеиназы – MMP-1 и MMP-9, нейтрофильная эластаза, Cu/ZnSOD, общий антиоксидантный статус.

Для пациентов с АГ к дополнительным диагностическим критериям нутритивно-метаболических нарушений следует относить индекс ОТ / ОБ, показатель ЖМНПР, лептин-связывающий рецептор, водный спектр организма и уровень 25 ОН витамина D.

Методология и методы диссертационного исследования

Методология диссертационного исследования построена на комплексном методе и ориентирована на взаимосвязь производственных условий и клинико-функциональных, нутритивно-метаболических и молекулярно-генетических параметров у больных ВБ в сочетании с АГ. Изучены и оценены клинико-функциональные, санитарно-гигиенические, нутритивно-метаболические и молекулярно-генетические параметры ВБ в сочетании с АГ в зависимости от этиологического фактора, в первую очередь профессионального. Методологические аспекты исследования находятся в соответствии с работами отечественных и зарубежных авторов в рамках исследования ассоциативных взаимосвязей между клинико-функциональными, нутритивно-метаболическими и молекулярно-генетическими параметрами ВБ и АГ. Выполнение поставленных задач реализовалось при помощи комплексного клинико-гигиенического анализа посредством клинических, санитарно-гигиенических, антропометрических,

функциональных, лабораторных, инструментальных методов, биоимпедансометрии и оценки фактического питания.

Связь работы с научными программами

Научное исследование выполнялось в соответствии с темой научно-исследовательской работы ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России «Клеточно-молекулярные и цитогенетические механизмы профессиональных, сердечно-сосудистых и респираторных заболеваний в трудоспособном возрасте. Подходы к профилактике», номер государственной регистрации АААА-А19-119070390017-8.

Положения, выносимые на защиту

1. Вибрационная болезнь в сочетании с артериальной гипертензией характеризуется нутритивно-метаболическими изменениями в виде снижения активно-клеточной массы, увеличения индекса отношения окружности талии к окружности бёдер, преобладанием частоты ожирения, уменьшением фазового угла, снижением преальбумина, изменениями параметров липидного обмена, концентрации адипокинов, а также дефицитом 25 ОН витамина D.

2. При вибрационной болезни в сочетании с артериальной гипертензией в сравнении с группами только вибрационной болезни и только артериальной гипертензии определяются наибольшие значения IL-1 β , MMP-1, MMP-9, нейтрофильной эластазы, пентраксина 3, эндотелина 1, концентрации свободных радикалов, перекисей липидов, продуктов окисления белков; снижение общего антиоксидантного статуса и Cu/ZnSOD; выявляется высокая частота генотипа TT полиморфизма Ala16Val (rs4880) гена MnSOD (Супероксиддисмутаза).

3. При сочетании вибрационной болезни и артериальной гипертензии определяются наиболее тесные клинико-функциональные, нутритивно-метаболические и молекулярные взаимосвязи, что позволяет разработать дополнительные маркеры диагностики нутритивно-метаболических нарушений: показатель активно-клеточной массы, преальбумин, индекс

атерогенности, адипонектин, матриксные металлопротеиназы MMP-1 и MMP-9, нейтрофильная эластаза, Cu/ZnSOD, общий антиоксидантный статус.

Степень достоверности

Достоверность полученных результатов выполненного исследования подтверждается достаточным объемом выборки (104 пациента с ВБ I степени; 101 больной с ВБ I степени в сочетании с АГ I-II степени; 107 работников того же предприятия с АГ I-II степени, не имеющих контакта с вибрацией; 119 условно здоровых лиц без риска профессиональных заболеваний), применением современных гигиенических, клинических, лабораторных, функциональных и инструментальных методов диагностики, использованием современных и адекватных цели и задачам исследования методов статистического анализа.

Апробация работы

Основные положения диссертации были доложены и обсуждены на: 22-м Европейском конгрессе внутренних болезней (ЕСИМ2024) (Турция, Стамбул, 2024); Пятом Всероссийском научно-образовательном форуме с международным участием «Кардиология XXI века: альянсы и потенциал» (Томск, 2024); Межрегиональной научно-практической конференции «Социально-значимые заболевания: проблемы и решения» (Якутск, 2024); 18-м Национальном конгрессе терапевтов (Москва, 2023); 30-м Российском национальном конгрессе «Человек и лекарство» (Москва, 2023); Евразийском конгрессе внутренней медицины (Москва, 2023); 26-й Междисциплинарной научно-практической конференции Московского городского научного общества терапевтов «Осенняя сессия МГНОТ: терапевтические итоги» (Москва, 2023); Межрегиональной научно-практической конференции с международным участием «Социально-значимые заболевания: проблемы и решения» (Якутск, 2023), Межрегиональной научно-практической конференции РНМОТ (Иркутск, 2023); 99-й Межрегиональной научно-практической конференции РНМОТ и 4-м Съезде терапевтов республики Саха (Якутия) с международным участием (Якутск, 2023);

10-м Съезде кардиологов Сибирского федерального округа (Иркутск, 2023); Межрегиональной научно-практической конференции «Актуальные вопросы клинической практики» (Якутск, 2023); Международном специализированном форуме «Здравоохранение Сибири 2023» (Новосибирск, 2023); 6-й Центрально-Азиатской международной научно-практической конференции по медицинскому образованию «Образование будущего: ветер перемен» (Республика Казахстан, г. Караганда, 2023); 16-й Международной научно-практической конференции им. Атчабарова Б. А. «Экология. Радиация. Здоровье» (Республика Казахстан, г. Семей, 2023); Научно-практической конференции с международным участием «Перспективы развития медицины труда и медицинской экологии» (Республика Казахстан, г. Караганда, 2023); Межрегиональной междисциплинарной научно-практической конференции «Артериальная гипертензия: проблемы в Сибири» (Новосибирск, 2023); Региональной междисциплинарной научно-практической конференции «Междисциплинарная неврология» (Новосибирск, 2023); Всероссийских научно-практических конференциях с международным участием «Трудовое долголетие» (Новосибирск, 2022, 2023, 2024); научно-практических конференциях «Актуальные вопросы физической и реабилитационной медицины в неврологии, травматологии и клинике внутренних болезней» (Новосибирск, 2023, 2024); Межрегиональных научно-практических конференциях по вопросам медицинской реабилитации в условиях санаторно-курортных факторов с международным участием (Новосибирская область, к. п. Озеро Карачи, 2021, 2022, 2024); 14-й Российской научно-практической конференции «Авиценна-2023» (Новосибирск, 2023).

Диссертационная работа апробирована на заседании проблемной комиссии «Экология, экологическая медицина/медицина труда» ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (Новосибирск, 2024).

Внедрение результатов исследования

Результаты диссертационного исследования внедрены в клиническую практику кардиологического отделения ГБУЗ НСО «Новосибирский областной клинический кардиологический диспансер», поликлинического и терапевтического отделений ГБУЗ НСО «Новосибирский областной клинический госпиталь ветеранов войн № 3», областного центра профессиональной патологии ГБУЗ НСО «Городская клиническая больница № 2». Результаты исследования используются в учебном процессе на кафедрах госпитальной терапии и медицинской реабилитации педиатрического факультета, факультетской терапии им. проф. Г. Д. Залесского лечебного факультета ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 18 научных работ, в том числе 1 свидетельство о государственной регистрации базы данных и 7 статей в научных журналах и изданиях, которые включены в перечень российских рецензируемых научных журналов, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученых степеней кандидата наук, доктора наук, из них 4 статьи в журналах категории K1, 2 статьи в журналах категории K2, входящих в список изданий, распределённых по категориям K1, K2, K3, в том числе 4 статьи в журналах, входящих в международную реферативную базу данных и систем цитирования Scopus.

Объем и структура работы

Диссертация изложена на 174 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, характеристики материала и методов, двух глав собственных исследований, обсуждения полученных результатов, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы и списка иллюстративного материала. Список литературы представлен 304 источниками,

из которых 101 – в зарубежных изданиях. Полученные результаты проиллюстрированы с помощью 36 таблиц и 4 рисунков.

Личный вклад автора

Автор собрал, обработал и проанализировал все материалы исследования согласно основным главам диссертационной работы. Соискатель полностью участвовал в разработке (100 %), реализации исследования (90 %), обработке и оценке результатов (100 %). Работа выполнена в ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России на кафедре факультетской терапии им. проф. Г. Д. Залесского лечебного факультета (зав. кафедрой – д-р мед. наук, профессор О. Н. Герасименко), в условиях отделения профессиональной патологии на базе ГБУЗ НСО «Городская клиническая больница № 2» (главный врач – д-р мед. наук, профессор Л. А. Шпагина).

ГЛАВА 1 ВИБРАЦИОННАЯ БОЛЕЗНЬ В СОЧЕТАНИИ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ: МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ, КЛИНИКО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ И МОЛЕКУЛЯРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1 Основные механизмы развития вибрационной болезни и артериальной гипертензии

В эпоху непрерывного развития промышленного производства совершенствование методов профилактики и ранней диагностики заболеваний, связанных с производственной деятельностью, остается актуальной задачей медицины труда и внутренних болезней [73, 100, 133, 134, 147, 162, 206, 213, 229, 254, 267, 273, 277]. Сохраняющийся в настоящее время интерес к проблеме ВБ, с одной стороны, определяется высоким удельным весом в структуре профессиональной заболеваемости и постоянным расширением спектра специальностей горнодобывающей, авиастроительной, транспортной и многих других отраслей промышленного производства, работники которых систематически взаимодействуют с производственной вибрацией [19, 38, 47, 53, 101, 117, 181, 297]. С другой стороны, регулярное превышение ПДУ эквивалентного скорректированного виброускорения за рабочую смену сопровождается развитием сложного комплекса патогенетических механизмов, со временем формирующих серьезные изменения деятельности сердечно-сосудистой, эндокринной, нервной и большинства других систем организма человека, в итоге обеспечивая возникновение коморбидных состояний [8, 103, 104, 107, 166, 170, 188, 202, 205, 221, 244, 263, 272].

Течение ВБ в настоящее время характеризуется полисиндромностью, нередким развитием сочетанных форм [51, 190], торпидностью течения даже после прекращения производственного контакта [201], тенденцией к хронизации и возникновению осложнений с утратой трудоспособности [47, 97, 192, 193, 202,

211]. Особого внимания заслуживает состояние коморбидности, когда у одного больного присутствуют два и более хронических заболевания.

С позиций современной медицины наличие сопутствующих заболеваний у пациентов оказывает значимое влияние на течение основного заболевания, исход, развитие осложнений [28, 29, 81, 86, 141, 150, 155, 156, 260]. Во многих исследованиях констатируется существенное изменение клинического течения каждого из заболеваний и увеличение тяжести осложнений сочетанных с ВБ патологий, возникновение затруднений с терапией таких состояний [48, 62, 63, 165]. Такое отягощение коморбидной патологии определяется общими патогенетическими механизмами. В литературных обзорах у пациентов с вибрационной патологией достаточно часто отмечается повышенный риск сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [42, 148, 176, 231], описано развитие метаболического синдрома [34]. Одним из самых частых вариантов оказывается одновременное наличие у пациентов с ВБ артериальной гипертензии, частота которой у населения России, как и других регионов мира, демонстрирует постоянную тенденцию к росту [7, 21, 64, 67, 88, 128, 149, 250, 295]. Установлено, что вибрация как хронический стрессор выступает в качестве фактора риска возникновения сердечно-сосудистой патологии и, в частности, АГ [1, 8, 21, 24, 80, 145]. Артериальная гипертензия, в свою очередь, является одним из распространенных заболеваний этой системы, доля которого среди взрослого населения разных стран достигает 30–45 % [64, 76, 132, 273, 295], и вносит весомый вклад в структуру преждевременной смертности населения [61, 97, 258, 293]. Для АГ характерна высокая частота коморбидности, которая не только влияет на течение и прогноз заболевания [70, 141, 155, 156], но и существенно снижает качество жизни пациентов [111, 275]. Мамедов М. Н. и соавт. при изучении особенностей качества жизни и индекса коморбидности у больных АГ и сочетанной патологией установили, что сопутствующие заболевания (сахарный диабет 2-го типа и хроническая обструктивная болезнь легких) негативно влияли на показатели больных с АГ, существенно снижая качество жизни и ухудшая прогноз 10-летней выживаемости [111]. При сочетанной патологии АГ

и гепато-билиарной системы обнаружили более выраженные изменения углеводного, белкового, липидного и пуринового обмена, что может не только утяжелять течение патологии, но и выступать в качестве факторов риска развития сахарного диабета, атеросклероза и ассоциированных заболеваний [64].

В связи с тем, что вопросы ранней диагностики коморбидной отягощенности и персонафицированного подхода к оказанию качественной медицинской помощи представляют собой комплексную задачу, ВБ в сочетании с АГ на сегодняшний день остается одной из приоритетных проблем клинической и профессиональной медицины. Ямщикова А. В. и соавт. при ретроспективном анализе историй болезней пациентов, в течение длительного периода подвергавшихся воздействию производственной вибрации и неоднократно проходивших обследование в специализированной клинике в связи с динамическим наблюдением, обнаружили наличие коморбидной патологии в 90 % случаев, причем 57 % имели по два сопутствующих заболевания и более одновременно. Доля пациентов с сочетанием ВБ и АГ составила 27 %, с гиперхолестеринемией – 52 %, с гипергликемией – 16 %, то есть в структуре заболеваемости преобладала патология, связанная общими патогенетическими механизмами. Полиморбидность (3 сопутствующие патологии и более) чаще ассоциировалась с более тяжелым течением ВБ, а у 17 % пациентов прогнозируемая 10-летняя летальность составила 50 % и выше. Сделан вывод о том, что связь полиморбидности со степенью тяжести вибрационной патологии предполагает вовлеченность в патофизиологические механизмы все большего количества систем органов по мере увеличения степени тяжести ВБ, а сочетание нескольких патологий приводит к взаимному отягощению, увеличивая степень тяжести каждого из них [202].

Установлено, что вибрация запускает раннюю некомпенсированную активацию ПОЛ с угнетением АОС в лейкоцитах и тромбоцитах, выраженные процессы воспаления, гормональные и метаболические нарушения [57, 99, 130, 161], которые провоцируют формирование ЭД с активацией выработки вазоконстрикторных факторов [25, 59, 105]. Такие же механизмы играют

существенную роль в развитии АГ [10, 76, 164], что определяет актуальность изучения сочетания ВБ и АГ [23, 24, 25, 74, 78, 174]. При сочетании ВБ и АГ повреждение сосудистого эндотелия является предиктором системных гемодинамических расстройств с последующим развитием значительных трофических нарушений, что и определяет тяжесть течения, прогрессирование заболевания и утрату профессиональной трудоспособности [23, 25, 46, 93, 187, 197]. Предполагается прямое повреждающее действие вибрации на интиму сосудов [53, 187].

Частое развитие стойкой нетрудоспособности, существенное снижение качества жизни, ухудшение прогноза для жизни [97], сложность комплексной терапии, снижение комплаенса больных закономерно объясняют неослабевающее внимание исследователей к сочетанию ВБ и АГ [1, 23, 25, 202]. В то же время своевременное выявление работников с начальными проявлениями ВБ и сопутствующей патологии, меры по уменьшению их прогрессирования помогут снизить количество полиморбидных пациентов среди лиц виброопасных профессий.

1.2 Воздействие локальной вибрации на состояние здоровья работающих

Вибрация является одним из основных факторов производственной среды, оказывающих значительное воздействие на здоровье лиц, занятых в различных производственных сферах [38, 40, 47, 51, 121, 190, 264, 268]. Вибрационная болезнь как профессиональное заболевание развивается после продолжительной работы в условиях превышения ПДУ эквивалентного скорректированного виброускорения за рабочую смену, регламентируемого СанПиН 1.2.3685–21 [51]. При этом основная роль в возникновении ВБ, стабильно удерживающей лидирующие позиции в структуре профессиональных заболеваний, обусловленных воздействием физических факторов, отводится локальной

вибрации [52, 107, 194, 281, 284], для которой ПДУ эквивалентного скорректированного виброускорения за рабочую смену составляет 126 дБ.

В связи с постоянным ростом экономического развития и увеличением объемов промышленного производства проблема совершенствования методов прогнозирования риска развития ВБ от действия локальной вибрации становится особенно актуальной.

Отмечено, что ведущую роль в патогенезе ВБ от воздействия локальной вибрации играют сосудистые нарушения, обусловленные прямым повреждающим действием вибрации на эндотелий сосудов [36, 53, 106], активацией процессов ПОЛ и угнетением активности АОС [9, 161], активацией ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, нарушением гемостаза [57], формированием ЭД [25, 59, 105], в дальнейшем развиваются расстройства микроциркуляции [153] и транскапиллярного обмена, тканевая гипоксия, дистрофические изменения [25, 43, 47, 74, 106, 130, 204]. При продолжающемся действии вибрации присоединяются функциональные нарушения центральной и периферической нервной системы по типу ангиодистонического синдрома [25, 31, 53, 74, 75, 77, 146, 233, 262]. Причем в силу функционирования с собственным электромеханическим ритмом первоочередной мишенью при воздействии вибрации оказывается сердце [22, 24, 56, 63, 99, 144, 175, 177, 178].

В клиническом течении ВБ от воздействия локальной вибрации различают три степени выраженности. Вначале заболевание протекает малосимптомно, процесс носит вполне обратимый характер, пациенты жалуются на умеренные боли в руках, чувство онемения, легкие нарушения чувствительности на дистальных фалангах [68, 115]. Затем увеличиваются количество, продолжительность и выраженность жалоб, акроангиоспазмов, расстройств чувствительности, развивается синдром вегетативно-сенсорной полинейропатии в сочетании с дистрофическими нарушениями [52, 77, 212, 227, 249, 270, 274, 294]. Далее приступы ангиоспазмов становятся частыми; ВЧ резко снижена или отсутствует; сосудистые, трофические и чувствительные расстройства резко выражены; могут развиваться атрофия мышц и контрактуры, ангиодистонические

кризы с вовлечением периферических, коронарных и мозговых сосудов [24, 181, 192, 203]. Причем выраженность клинических проявлений нарастает с увеличением времени и силы действия, а также при недостаточно эффективных профилактических мероприятиях [42, 100, 103, 107, 115, 148].

Таким образом, клинические проявления ВБ, обусловленные локальной вибрацией, характеризуются полиморфностью, полисиндромностью и не всегда специфичны [121, 230, 241]. Так, например, описаны нейрососудистые расстройства и трофические нарушения в мышцах и костях верхних конечностей [283]. Matoba T. в процессе изучения эффектов воздействия локальной вибрации пришёл к выводу о вибрационной обусловленности разнообразных симптомов и признаков системных нарушений, включая расстройства центральной и вегетативной нервной систем [257]. Dahlin L. B. и соавт. обнаружили, что ранние нейрофизиологические признаки вибрационного воздействия могут появиться после кратковременного воздействия и у молодых людей, и без клинических симптомов [255].

Уточнение критериев риска возникновения ВБ позволит разработать и внедрить комплекс профилактических мероприятий в сфере охраны труда, направленных на снижение отрицательных эффектов виброускорения в тех специальностях, где его невозможно полностью исключить, то есть управлять профессиональными рисками для безопасности работников.

1.3 Клинико-функциональные особенности вибрационной болезни в сочетании с артериальной гипертензией

Известно, что локальная и общая вибрации способствуют развитию функциональных изменений периферической нервной системы по типу сенсорной полинейропатии, одним из проявлений которой может являться нарушение ВЧ по типу гипестезии, реже – по типу анпаллестезии. Возникающие в процессе продолжительного воздействия вибрационного фактора (ВФ) изменения болевой, вибрационной и температурной чувствительности представлены в ряде

исследований [68, 77, 115]. Так Кураш И. А. и соавт. при обследовании работников машиностроительной отрасли обнаружили нарушения ВЧ по типу гипестезии у 31,4 %, в то время как в контрольной группе она была зарегистрирована только у 18,5 % ($\chi^2 = 4,57$; $p = 0,03$). Гипестезия наблюдалась во всех стажевых группах, однако чаще в группах 21–30 и более 30 лет – 55,5 % и 66,7 % от общего числа работников этих групп соответственно. Причем установлена положительная достоверная корреляция между возрастом и порогами ВЧ на частотах 64, 125 и 250 Гц ($R = 0,44$, $p < 0,0001$; $R = 0,49$, $p < 0,0001$ и $R = 0,53$, $p < 0,0001$ соответственно), а также между стажем контакта с вибрацией и порогами ВЧ ($R = 0,34$, $p = 0,00005$; $R = 0,35$, $p = 0,00004$; $R = 0,38$, $p < 0,0001$ для частот 64, 125 и 250 Гц соответственно) как свидетельство увеличения порога ВЧ с увеличением стажа контакта с ВФ, а также с возрастом работника. Это позволяет рассматривать вибрационную гипестезию в качестве донозологического признака формирования сенсорной полиневропатии от действия производственного ВФ [77].

При оценке состояния ВЧ методом компьютерной паллестезиометрии у лиц с ВБ со стажем работы с виброинструментом 20 [15,0; 30,0] лет Семушина Е. А. и соавт. установили существенное повышение порога ВЧ на дистальных фалангах второго и пятого пальцев кисти ($p < 0,01$) во всем диапазоне частот от 3,15 до 500 Гц в сравнении с группой контроля вследствие снижения ВЧ в области иннервации срединного и локтевого нервов [157].

В исследовании Чачибая З. К. у больных ВБ в сочетании с АГ отмечалось достоверное снижение мышечной силы, кожной температуры кистей, повышение порогов болевой и ВЧ, особенно на частоте 250–500 Гц, в сравнении с результатами контрольной группы [187].

Особое внимание уделяется оценке состояния центральной гемодинамики у лиц виброопасных профессий, особенно при сочетании ВБ и АГ. У больных сочетанной патологией превалирует систоло-диастолический вариант АГ (76,8 % случаев), отмечается высокая вариабельность показателей САД и ДАД, увеличение скорости утреннего подъема САД, снижение частоты физиологических вариантов

суточного профиля АД (СПАД) – «dippers» с нарастанием «non-dippers» (у 59,0 %), что предполагает высокий сердечно-сосудистый риск [187]. В исследовании Герасименко О. Н. и соавт. суточное мониторирование АД (СМАД) в группе ВБ в сочетании с АГ выявило еще более высокие значения патологических вариантов СПАД – «non-dippers» у 65,5 % больных, а физиологический тип «dippers» – только у 34,5 % [93].

Яшникова М. В. в процессе оценки функционального состояния сердечно-сосудистой системы у работников машиностроительной и горнодобывающей промышленности констатировала статистически значимое возрастание средних величин САД и ДАД, а также общего периферического сопротивления соответственно увеличению стажа работы во всех группах виброопасных специальностей. Результаты ЭКГ и ЭхоКГ продемонстрировали высокую распространенность гипертрофии левого желудочка (ЛЖ, 26,7 %–40,0 %) и диффузных изменений миокарда (28,0 %–48,6 %). Кроме того, у лиц исследуемых групп отмечен рост ударного объема (УО) на 16,4 % на фоне уменьшения периферического сосудистого сопротивления на 13,2 % [203]. В исследовании Войтович Т. В. также отмечается заметный рост общего легочного сопротивления, давления в легочной артерии, что приводит к формированию диастолической дисфункции правого желудочка [56].

Бабанов С. А. и соавт. установили, что у больных ВБ от воздействия локальной вибрации формируются изменения центральной гемодинамики и сократительной способности миокарда, в том числе достоверное увеличение конечного диастолического размера, конечного диастолического объема полости левого желудочка (КДР ЛЖ, КДО ЛЖ), что способствует значительному увеличению УО сердца [21]. Третьяков С. В. и соавт. выяснили, что у больных ВБ и АГ в позднем послеконтактном периоде происходит трансформация преимущественно изотонического типа гиперфункции ЛЖ в состояние относительно устойчивой компенсации ЛЖ при его умеренной гипертрофии, усугубляется диастолическая дисфункция ЛЖ за счет ухудшения его активного и пассивного расслабления. Отмечается существенный рост общего легочного

сопротивления (ОЛС), давления в легочной артерии, что приводит к усилению работы правого желудочка (ПЖ) и формированию его диастолической дисфункции [176].

Бараева Р. А. констатировала, что сочетание ВБ и АГ характеризовалось выраженным утолщением комплекса интима-медиа, что выступает показателем ремоделирования сосудистой стенки. Причем изменение сердечной архитектоники у больных ВБ от воздействия локальной вибрации предшествует развитию клинических проявлений АГ и может выступать в качестве компенсаторно-приспособительной реакции организма в условиях стрессового воздействия локальной вибрации [25].

Таким образом, в современных условиях ВБ в сочетании с АГ характеризуется не только развитием выраженных функциональных изменений периферической нервной системы по типу сенсорной полинейропатии, но и целым каскадом нарушений в системе центральной гемодинамики, закономерным итогом которых оказывается структурное ремоделирование сердца.

1.4 Нутритивно-метаболические особенности вибрационной болезни и артериальной гипертензии

В современном мире с выраженной тенденцией к увеличению доли населения с избыточной массой тела и ожирением вопросам изучения нутритивно-метаболического статуса уделяется особое внимание [79, 119, 123, 124, 126, 131, 137, 220, 280], которое определяется установленной связью его особенностей с развитием социально значимых заболеваний, среди которых важное место занимает АГ [119, 172, 173]. Методы комплексной оценки нутритивного статуса преимущественно дают количественную характеристику тощей (ТМ) и жировой массы [163, 189, 222, 269], но актуальным является изучение гормональной активности жировой ткани [4, 5, 186].

Известно, что при АГ нутритивный (пищевой) статус пациентов чаще всего характеризуется избыточной массой тела или ожирением, провоцирующими

комплекс нарушений белкового, липидного и углеводного обмена [65, 71, 131]. В свою очередь, ожирение и избыточная масса тела в большинстве случаев являются первопричиной каскада метаболических нарушений [27, 58, 71, 158]. В многочисленных исследованиях показана связь ожирения с развитием АГ [11, 49, 64, 65, 87, 172]. Одинаковые для ВБ и АГ патогенетические цепочки формируют у пациентов с коморбидной патологией аномалии композиции тела, такие как трофологические нарушения и дисфункция жировой ткани, что негативно сказывается на качестве и продолжительности жизни пациентов [187, 202].

Представляет интерес изучение композитных особенностей (водного спектра организма, безжировой (БМТ) и жировой массы тела, АКМ и др.) у лиц с ВБ и АГ [89, 92, 93, 118, 119]. Отмечена важность определения компонентного состава организма, прежде всего содержания жировой массы [151, 163, 182, 215, 242], так как определение ИМТ не учитывает состояние висцеральной жировой ткани и не позволяет выявить ранние изменения данных параметров [79, 127, 151]. Отмечено, что висцеральное ожирение ассоциировано с высоким кардиометаболическим риском [123]. Рекомендовано использование фазового угла в качестве информативного маркера расстройства питания.

Татарникова И. С. и соавт. констатировали у пациентов с АГ повышенное в 1,2 раза ($p = 0,0466$) по сравнению с контролем среднее значение ЖМНПР при исследовании компонентного состава тела методом биоимпедансометрии. В то же время показатели ТМ и АКМ, водного спектра организма, основного и удельного основного обмена у пациентов с АГ и в группе контроля оказались сопоставимыми ($p > 0,05$). Кроме того, выявлены нарушения в нутритивном статусе (избыточная масса тела, несбалансированность суточного рациона питания по сравнению с рекомендуемым) как в группе пациентов с АГ, так и в группе контроля [119, 172, 173]. В то же время другие авторы в результате изучения нутритивно-метаболического статуса у пациентов с ВБ, ВБ в сочетании с АГ установили достоверное превышение индекса ОТ / ОБ, ЖМНПР, водного спектра организма по сравнению с аналогичными результатами групп АГ и контроля, в то время как показатели ТМ и АКМ, фазового угла у больных ВБ в

сочетании с АГ оказались значимо ниже, чем в группах АГ и контроля ($p < 0,05$) [93]. Не вызывает сомнения связь пищевого статуса с клинико-функциональными, фенотипическими и лабораторными параметрами при ВБ в сочетании с АГ [93, 119].

Особого отношения в качестве предиктора развития патологии системы кровообращения заслуживает ожирение [235, 261, 266, 290]. Современные данные позволяют рассматривать жировую ткань в качестве важного органа, секретирующего значительное количество гормоноподобных веществ, обладающих существенным влиянием на систему кровообращения. Отмечено, что около 2/3 пациентов с АГ имеют избыточную массу тела или ожирение. Значимая связь АГ с увеличенной массой тела подтверждается большим числом исследований [49, 125], причем характеризуется прямо пропорциональным возрастанием частоты АГ по мере увеличения ИМТ и достижением лучшего эффекта гипотензивной терапии на фоне снижения ИМТ [165]. Более того, обнаружена значимая корреляция между величинами САД, ДАД и массой тела, а также частая регистрация нарушений регуляции циркадного ритма АД у пациентов с метаболическим синдромом по сравнению с лицами без ожирения, выступающих в качестве дополнительного фактора риска [70, 94]. Акцентируется внимание на функционировании адипокинов, которые посредством синтеза большого количества гормонов и медиаторов воспаления оказывают влияние на системное воспаление и развитие нутритивных нарушений у пациентов [4, 5, 186].

Установлено, что особую опасность представляет концентрация жировых отложений не в типичных местах, а внутри и вокруг органов и тканей, в том числе сердца [49]. Это связано, в первую очередь, с возрастающей выработкой большой группы биологически активных веществ – адипоцитокинов. При этом жировая ткань, обычно выполняющая барьерную функцию по защите сердца от чрезмерного накопления освобождающихся жирных кислот, оказывает непосредственное воздействие на его кровоснабжение за счет секретируемых в кровотоки адипокинов и цитокинов с провоспалительным действием с последующим развитием гипертрофии сердечной мышцы и нарушения функции ЛЖ [4]. Адипокины, в том числе АДИ, ФНО- α , резистин и многие другие

вещества, играют важную роль в регуляции обменных процессов, имеющих существенное значение в развитии ожирения и метаболического синдрома как частых предикторов АГ [4, 5, 186, 207, 252]. Получены данные о связи концентрации АДИ в плазме с дневным систолическим давлением при отсутствии таковой между систолическим синдромом снижения и уровнем АДИ. Отмечены более высокие значения инсулина и низкие уровни АДИ в группе пациентов с «non-dippers» [172].

Показателем высокого риска развития сердечно-сосудистой патологии, в том числе инфаркта, инсульта, выступает повышенный индекс ОТ / ОБ, свидетельствующий о чрезмерном накоплении жировой ткани в области талии. С метаболической активностью висцерального (абдоминального) жира связывают регуляцию формирования дисфункции эндотелия, инсулинорезистентности, атеросклероза как проявлений хронического воспаления и в целом сердечно-сосудистую патологию [49, 125].

Результатом накопления жировой массы оказывается компенсаторная гиперинсулинемия в связи с нарушением усвоения глюкозы и повышенной продукцией инсулина на фоне повышения липолиза с высвобождением свободных жирных кислот. Увеличенное содержание инсулина, в свою очередь, вызывает спазм сосудов, пролиферацию сосудистого эндотелия, активацию ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и ряд других эффектов, позволяющих прогнозировать развитие АГ [55].

В настоящее время выяснено, что обязательным компонентом патогенеза ВБ, как и широкого спектра сердечно-сосудистых, эндокринных и многих других заболеваний, является ОС, который в результате действия активных метаболитов кислорода вызывает глубокие структурно-функциональные изменения белков, липидов, нуклеиновых кислот [66, 122, 210, 259]. С этим процессом неразрывно связано ПОЛ, выступающее в качестве важнейшего физиологического процесса со свободнорадикальным механизмом, являющееся важным звеном метаболизма при АГ, ишемии миокарда и других патологических процессах, активация которого участвует в развитии ВБ. Активность ПОЛ контролируется сложной

АОС организма [9, 13, 159, 161]. В ряде исследований отмечается, что вибрация оказывается своеобразным пусковым импульсом для ранней некомпенсированной активации ПОЛ с угнетением АОС в лейкоцитах и тромбоцитах, высокой активности процессов воспаления, а также метаболических и гормональных нарушений [9, 30, 32, 35, 161, 168].

В процессе развития ВБ происходит изменение метаболизма ВЖК с возрастанием их насыщенности [83, 142, 143, 167]. В ряде исследований установлено, что при воздействии вибрации увеличиваются атерогенные фракции липидов, развивается гиперинсулинемия, определяющие нарушения липидного [238], углеводного, а впоследствии и общего обмена веществ, повышается содержание клеточно-эндотелиальных маркеров, возникает дисбаланс цитокинов [6, 20, 33], что еще больше усугубляет ЭД [34, 137, 185].

Определенный интерес представляет изучение влияния вибрации на обмен витаминов в связи с их важной ролью природных антиоксидантов в защите клеток от свободных радикалов. Установлена тенденция к снижению витаминов А, группы В и С в плазме крови. В то же время известно, что существенное сокращение резервов антиоксидантной защиты сопровождается развитием свободнорадикальных повреждений клеток и тканей, лежащих в основе патогенеза различных заболеваний. Дисбаланс оксидантной и АОС оказывается фоном, на котором разворачивается большинство патологических процессов, при этом усиление процессов ПОЛ со снижением активности АОС сопровождается прогрессированием и утяжелением заболеваний [161].

В настоящее время особое внимание в развитии социально значимых заболеваний уделяется роли витамина D [72], который подавляет экспрессию гена ренина, регулирует рост и пролиферацию кардиомиоцитов и гладкомышечных клеток сосудистой стенки, а также тормозит высвобождение цитокинов из лимфоцитов, поэтому выяснение эффектов, связанных с его дефицитом, приобретает особую важность при коморбидных состояниях [95, 110, 239].

Во многих исследованиях отмечаются многочисленные изменения биохимических показателей крови как свидетельство нарушений основных видов

обмена в результате продолжительного вибрационного воздействия [64]. В результате дисбаланса центральной регуляции обменных процессов и возникающего нарушения функционального состояния печени наблюдается уменьшение содержания альбуминов и увеличение глобулинов с соответствующим снижением альбумино-глобулинового коэффициента. Углеводный обмен демонстрирует прямую зависимость между тяжестью ВБ и степенью деформаций сахарных кривых, при этом выраженность изменений определяется частотными характеристиками ВФ. Действие вибрации вызывает существенное снижение содержания в крови холестерина – основного липида, которому принадлежит одна из ведущих ролей в реакциях липопероксидации [118].

Свой вклад в развитие и прогрессирование связанной со стрессирующим эффектом вибрационного воздействия полиорганной недостаточности вносит возникающее при ВБ нарушение соотношения микроэлементов, заключающееся в их перераспределении между кровеносным руслом и лимфатической системой с регулирующей ролью последней в восстановлении нарушенного баланса [109, 195]. Исследования продемонстрировали прямую связь между потреблением натрия и повышенным АД, а также другой патологией системы кровообращения, причем снижение использования натрия снижало риск таких состояний на 25–30 %, а его усиленное потребление увеличивало их опасность вплоть до летального исхода [278, 289]. При вибрационной патологии повреждение мембранных структур сосудистой стенки, сопровождающееся повышением в цитоплазме концентрации свободного кальция, способствует формированию типичного ангиодистонического синдрома с изменением тонуса сосудов и микроциркуляции. Аналогичные эффекты вызывает увеличенное содержание магния, выступающего в качестве кофактора ферментных реакций и усиливающего процессы ПОЛ с подавлением системы антиоксидантной защиты [195].

Вместе с тем актуальными остаются вопросы комплексной оценки пищевого статуса, профиля гормонов жировой ткани и маркеров воспаления, а также связь этих факторов с клинико-функциональными параметрами при ВБ в сочетании с АГ [21, 33, 85, 101, 115]. Важным представляется определение

дополнительных маркеров диагностики нутритивных и метаболических нарушений при коморбидном течении ВБ в сочетании с АГ.

1.5 Молекулярные особенности вибрационной болезни и артериальной гипертензии

В связи с высокой чувствительностью мембраны сосудистого эндотелия к воздействию промышленной вибрации ведущая роль в развитии коморбидного варианта ВБ и АГ отводится дисфункции эндотелия сосудов с ранним развитием клинических проявлений сосудистой патологии [26, 78, 90]. В настоящее время общепризнано важное значение состояния эндотелия в обеспечении нормального функционирования организма, что определяет ведущую роль ЭД в патогенезе большого количества заболеваний [98, 160, 154, 179, 183, 184, 228, 234, 236, 237, 243, 246, 251, 256, 271, 296, 298]. Вопросы развития связанных с нарушением функции эндотелия патологических состояний, в том числе сердечно-сосудистой системы, изучались многими исследователями [46, 84, 108, 112, 113, 199, 200, 208, 209, 219, 224, 232, 301, 303, 304]. Однако механизмы эндотелиальных нарушений при сочетании ВБ и АГ требуют уточнения [78, 118].

Формирование ЭД определяется нарушением соотношения между вазодилатирующими и вазоконстрикторными веществами, которые продуцируются эндотелиоцитами. Среди них важная роль принадлежит выраженному вазоконстриктору – эндотелину-1 [169]. Эндотелиальная дисфункция играет важную роль в развитии и прогрессировании не только ССЗ [285, 286], но и патологических изменений при ВБ. Дисфункция эндотелия при изолированном течении ВБ и, особенно, в случае сочетания ВБ с АГ характеризуется ростом уровня вазоактивных веществ в сыворотке крови обследуемых, прежде всего эндотелина – полипептида с яркими вазоспастическими качествами, – и ряда других, причем длительное вибрационное воздействие усиливает тяжесть сосудистых расстройств, имеющих место в патогенезе ВБ и коморбидной патологии [91, 185, 279]. Установлено

статистически значимое увеличение содержания эндотелина-1 в сыворотке крови у больных ВБ и при сочетании ВБ и АГ как свидетельство развивающегося эндотелиального повреждения [25, 54]. В работе Бабанова С. А. выяснено повышение концентрации эндотелина-1 при действии любого типа вибрации, особенно выраженное в случае сочетания ВБ с АГ [185], что является показателем не только существенной дисфункции эндотелия, но и значительной вазоконстрикции, преимущественно при сочетании ВБ и АГ.

Продолжается изучение воздействия вибрации на состояние цитокинового профиля [17, 20, 23, 31], в том числе представителя провоспалительных цитокинов ИЛ-1 β . Особое внимание к ИЛ-1 β , продуцируемому фагоцитами, макрофагами и рядом других клеток, определяется его существенной ролью в инициации и регуляции воспалительных, иммунных процессов, стимуляции синтеза белков острой фазы, других цитокинов, молекул адгезии, повышении фагоцитоза и многими другими эффектами, наблюдающимися при воздействии вибрации. Однако данные, касающиеся особенностей содержания в сыворотке крови ИЛ-1 β при ВБ и сочетании ВБ с АГ [23, 31, 108, 185], достаточно противоречивы. В отдельных исследованиях установлены увеличенные уровни цитокина ИЛ-1 β , в том числе в контрольной группе [20], в других – существенно сниженные по сравнению со средними референсными значениями и у работников, подвергающихся действию локальной вибрации, и у лиц группы контроля [30]. Такие данные предполагают необходимость уточнения иммунных механизмов формирования вибрационной патологии.

При сочетании ВБ и АГ нарушения клеточно-эндотелиальных взаимодействий, связанные с возрастанием мембранной активации тромбоцитов и синтеза эндогенных проагрегантов в клетках, дефицитом NO, повышением концентрации окисленных атерогенных липидов, выраженными процессами воспаления, гормональными и метаболическими нарушениями, закономерно приводят к преобразованию архитектоники сосудов [177, 178]. Следовательно, в возникновении ЭД участвуют разнообразные молекулярные механизмы, в том числе ОС, снижение концентрации NO, нарушения иммунного ответа, липидного

обмена, что обеспечивает сходство формирования ВБ и АГ и объясняет высокий интерес к уточнению механизмов их развития [21, 91].

1.6 Полиморфизмы генов-кандидатов и их особенности в развитии вибрационной болезни и артериальной гипертензии

Учитывая сохраняющийся высоким риск развития сердечно-сосудистых проблем, среди которых важная роль отводится АГ, объяснимо активное исследование генов, кодирующих многочисленные белки, которые принимают непосредственное участие в различных этапах патогенеза этой группы заболеваний [12, 129, 139, 248]. Более того, риск развития и прогрессирования микроциркуляторных расстройств при изолированном течении и сочетании ВБ и АГ определяется полиморфизмами генов [226]. В последнее время в механизмах развития многих патологических состояний объектом внимательного изучения оказалась генетическая изменчивость ферментов АОС организма, активность которых генетически детерминирована в связи с наличием полиморфных аллелей в структуре кодирующих их генов [96, 159]. Поэтому исследования взаимосвязи между активностью антиоксидантных ферментов и полиморфизмами их генов при различных заболеваниях, прежде всего социально значимых, получили достаточно широкое распространение [159].

Известно, что мутации в генах антиоксидантных ферментов, вызывая структурно-функциональные изменения белков, оказывают существенное влияние на уровень ОС и могут приводить к выраженным нарушениям антиоксидантного потенциала. Установлено, что фермент супероксиддисмутаза (СОД) присутствует во всех клетках, потребляющих кислород, в том числе в митохондриях. Причем в большинстве работ отмечается снижение активности СОД при заболеваниях с типичным ОС [96, 253].

Мутации в генах, обеспечивающих функционирование дыхательной цепи митохондрий, вызывают изменения процессов окислительного фосфорилирования, выступающего в качестве значимого источника энергии.

Показана ассоциация генотипа ValVal гена SOD2 с ИБС у женщин [216], аллеля AA с долголетием [82], защитное действие аллеля А для риска развития СД2 и его осложнений [218]. В качестве таких полиморфизмов научный интерес представляет Ala16Val (rs4880) гена MnSOD2 (Супероксиддисмутаза-2), способный приводить к истощению фермента [96], роль которого в формировании АГ и некоторых вариантов профпатологии отмечена в ряде исследований [138, 191, 217], однако результаты работ неоднозначны.

Береза И. А. и соавт. при изучении взаимосвязи полиморфизма Ala16Val (rs4880) гена MnSOD2 (Супероксиддисмутаза-2) с АД, ИМТ и уровнями общего холестерина (ОХС) и глюкозы крови у работников конверторного цеха металлургического комбината обнаружили ассоциацию генотипа ValVal с более высокими показателями САД и ДАД, а также ОХС в сравнении с контрольной группой [138].

В работе Шпагина И. С. при изучении взаимосвязей про- и АОС в сыворотке и плазме крови с генотипами полиморфизма Ala16Val (rs4880) гена MnSOD (Супероксиддисмутаза) у больных ХОБЛ и АГ установлено, что наиболее существенные изменения, типичные для ОС, проявляющиеся снижением концентрации свободных радикалов, перекисей липидов, показателей ОАС, продуктов окисления белков, наблюдаются у больных при коморбидном варианте течения ХОБЛ и АГ с полиморфным генотипом TT. В исследовании отмечен высокий риск сосудистого воспаления у больных с фенотипом ХОБЛ в сочетании с АГ в связи со значительным преобладанием полиморфного варианта CC, значимо отличавшегося от групп контроля и изолированной АГ в 2,0 и 1,2 раза ($p < 0,05$), на фоне выраженного снижения типичного для здоровых людей аллеля GG [196].

В то же время Первушина О. А. и соавт. в процессе изучения полиморфизма Ala16Val (rs4880) гена MnSOD2 (Супероксиддисмутаза-2) у подростково-европеоидов с эссенциальной АГ, проживающих в Восточной Сибири, не обнаружили различий частот встречаемости аллелей и генотипов полиморфизма Ala16Val (rs4880) гена MnSOD2 (Супероксиддисмутаза-2) в группе контроля и

пациентов с АГ [136]. Особый научный интерес представляет изучение полиморфизма Ala16Val (rs4880) гена MnSOD (Супероксиддисмутаза) в отношении профессиональных заболеваний, а именно вибрационной болезни.

Внимание исследователей привлекает полиморфизм rs20417 гена COX2 (циклооксигеназа 2) в связи с тем, что кодируемый им белок не обнаруживается в большинстве неизмененных тканей, а начинает вырабатываться в очагах воспаления в ответ на провоспалительные цитокины (IL-1 α/β , INF- γ , TNF- α), продуцируемый воспалительными клетками. Сам фермент COX2 через синтез простагландинов, в том числе простаглицина, содержащегося в слизистой оболочке кровеносных сосудов и регулирующего тромбообразование, оказывает существенное влияние на апоптоз, иммунный статус, клеточную пролиферацию, сохранение тонуса и целостности сосудистой стенки [69].

В ряде работ изучались ассоциации полиморфизмов гена COX2 с коллагенозами, разными вариантами злокачественных новообразований, патологией ССЗ. Выяснено, например, что однонуклеотидный полиморфизм rs20417 гена COX2 связан с повышенным риском возникновения остеоартроза коленного и тазобедренного суставов, причем аллель С ассоциирован с низким, а G – с более высоким риском развития остеоартроза [135, 288]. В другом обзоре выяснялась вероятная связь полиморфизмов генов, в том числе rs20417 гена COX2, с резистентностью к аспирину как показателю повышенной опасности сердечно-сосудистых катастроф [60]. В исследовании Шпагина И. С. установлен высокий риск сосудистого воспаления у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких в сочетании с АГ, свидетельством которого выступила высокая частоты аллеля СС полиморфного локуса rs20417 гена COX2 (циклооксигеназа 2) – 31 %, превышающая аналогичный показатель в группах контроля и изолированной АГ в 2,0 и 1,2 раза соответственно ($p < 0,05$), в то время как генотип GG, типичный для здоровых людей, был отмечен лишь у 7 % обследованных. Доказательством значимости полиморфного варианта СС выступает прямая связь с высокими значениями биомаркеров воспаления и

ремодулирования сосудов [196]. Поэтому представляет интерес изучение полиморфизма rs20417 гена COX2 при сочетании ВБ и АГ.

Учитывая общность звеньев патогенетических механизмов влияния дополнительных маркеров нутритивного статуса и полиморфизма генов, в том числе Ala16Val (rs4880) гена MnSOD2 и rs20417 гена COX2, на ОС и нарушения антиоксидантного потенциала, а также неоднородность предшествующих исследований, существенный интерес представляет комплексное изучение этих параметров при сочетании ВБ и АГ с целью уточнения механизмов формирования заболеваний для совершенствования ранней диагностики и своевременной коррекции констатируемых изменений.

ГЛАВА 2 ДИЗАЙН ИССЛЕДОВАНИЯ.

ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Дизайн исследования, клиническая характеристика больных

Объект исследования – ВБ в сочетании с АГ. Предмет исследования – характеристика клинико-функциональных, нутритивно-метаболических и молекулярно-генетических нарушений при ВБ в сочетании с АГ.

Гипотеза: воздействие локальной вибрации влияет на клинико-функциональные, нутритивно-метаболические и молекулярно-генетические показатели при ВБ в сочетании с АГ, что влечет за собой утяжеление каждого из заболеваний, образуя новый фенотип.

Проведено одноцентровое открытое нерандомизированное одномоментное клиническое исследование на базе областного центра профессиональной патологии ГБУЗ НСО «Городская клиническая больница № 2» г. Новосибирска, в рамках которого было изучено воздействие локальной вибрации на состояние здоровья работников предприятия авиастроения г. Новосибирска. Исследование включало 431 мужчину, в том числе 104 пациентов с подтвержденной ВБ I степени в результате воздействия локальной вибрации с превышением ПДУ эквивалентного скорректированного виброускорения за рабочую смену в 1,5–3,0 раза, 107 работников того же предприятия с диагностированной ГБ I–II стадии умеренного и высокого риска, не связанных с воздействием локальной вибрации, 101 пациента с ВБ I степени вследствие воздействия локальной вибрации с превышением ПДУ эквивалентного скорректированного виброускорения за рабочую смену в 1,5–3,0 раза в сочетании с ГБ I–II стадии, умеренного и высокого риска. В группу контроля вошли 119 условно здоровых мужчин, сотрудников того же предприятия, не контактирующих с локальной вибрацией, и без сопутствующей ГБ. Основанием для постановки диагноза вибрационной болезни был анализ санитарно-гигиенической характеристики условий труда, стажа работы, а также результатов полной

клинико-функциональной оценки больных (классификация Артамоновой В. П. 1985 года). Верификация диагноза артериальной гипертензии проводилась на основании клинических рекомендаций Российского кардиологического общества (2020). Дизайн исследования продемонстрирован на рисунке 1.

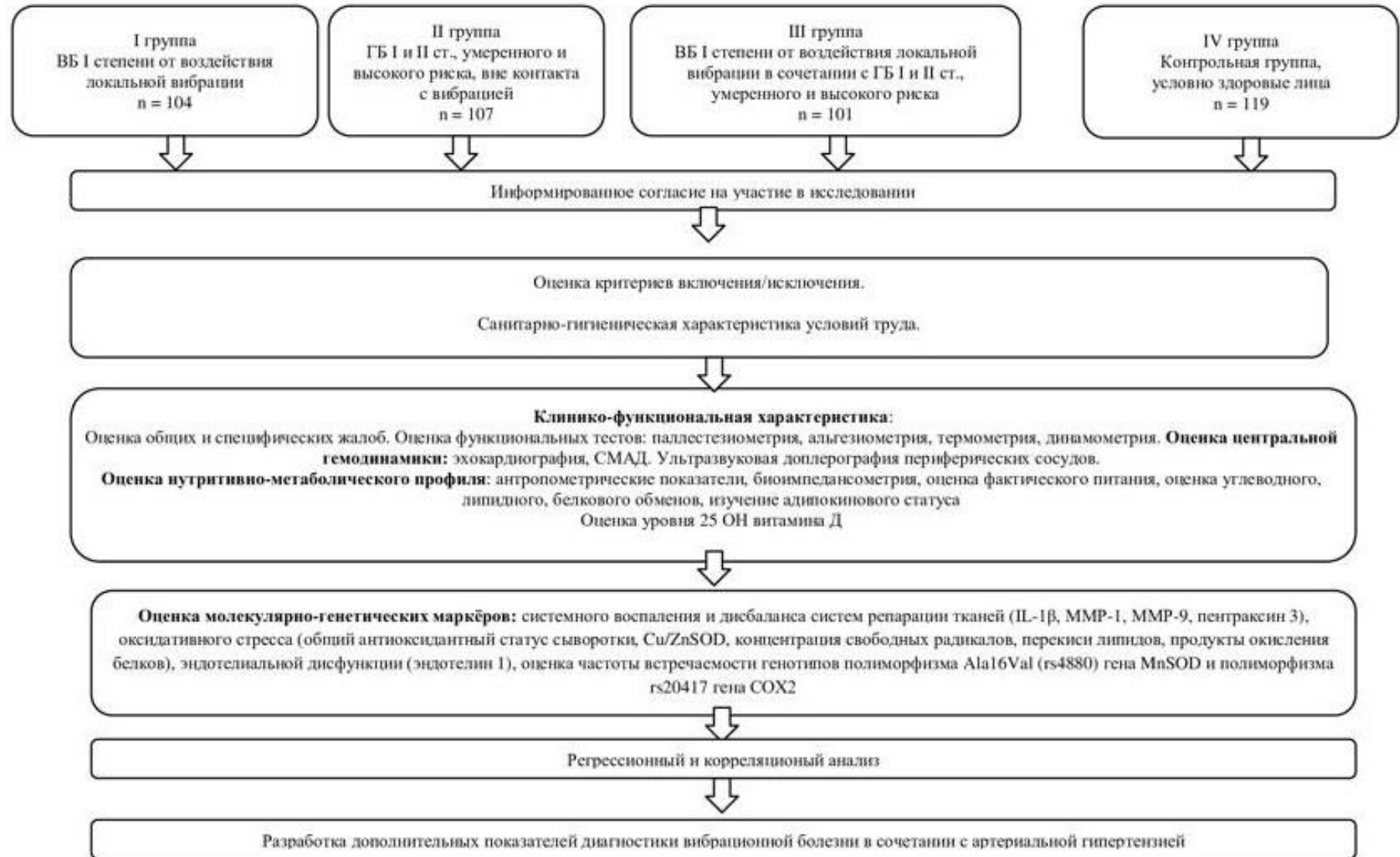


Рисунок 1 – Дизайн исследования

Критерии включения и исключения представлены в таблице 1.

Таблица 1 – Критерии включения в исследование и критерии исключения

Критерии включения	Критерии исключения
1. Информированное согласие больного на участие в исследовании.	1. Отсутствие информированного согласия больного.
2. Способность понимать и выполнять требования протокола исследования.	2. Острые воспалительные заболевания и хронические заболевания в стадии обострения.
3. Мужчины в возрасте 25–68 лет.	3. Больные сахарным диабетом 1 и 2 типа и другими типами сахарного диабета.
4. В основную группу и в группу сравнения: достоверный диагноз – ВБ I ст. на момент первичной диагностики или спустя 5 лет после прекращения контакта.	4. Больные с нарушениями мозгового кровообращения и их последствиями.
5. В основную группу и в группу сравнения: ВБ I степени, ГБ I и II ст., умеренного и высокого риска.	5. Больные с клинически выраженной ишемической болезнью сердца
6. В основную группу и в группу сравнения: работа в условиях контакта с локальной вибрацией с превышением ПДУ эквивалентного скорректированного виброускорения за рабочую смену в 1,5–3,0 раза.	6. Больные с сердечной недостаточностью более II ФК.
7. В основную группу: ВБ в сочетании с ГБ I и II ст., умеренного и высокого риска.	7. Хроническая болезнь почек СЗб и выше.
8. В группу контроля – условно здоровые лица без профвредностей.	8. Больные с нарушениями ритма сердца по типу фибрилляции.

Исходные параметры исследуемых представлены в таблице 2. В исследование включен 431 мужчина в возрасте от 29 до 68 лет (средний возраст составил $(52,2 \pm 2,5)$ года). Группа ВБ включала 104 больных с подтвержденной ВБ I степени в результате воздействия локальной вибрации с превышением ПДУ эквивалентного скорректированного виброускорения за рабочую смену в 1,5–3,0 раза. Группу АГ составили 107 работников того же предприятия с

диагностированной ГБ I–II стадии, умеренного и высокого риска, вне контакта с вибрацией. В группу ВБ в сочетании с АГ включен 101 пациент с ВБ I степени в результате воздействия локальной вибрации с превышением ПДУ эквивалентного скорректированного виброускорения за рабочую смену в 1,5–3,0 раза в сочетании с ГБ I–II стадии умеренного и высокого риска. В контрольную группу были включены 119 сотрудников того же предприятия, которые не подвергались воздействию вибрации и не имели диагноза АГ.

Все пациенты дали согласие на участие в клиническом исследовании в соответствии с международными этическими требованиями ВОЗ (Женева, 1993). Форма добровольного информированного согласия и программа исследования рассмотрены и одобрены на заседании комитета по этике ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (протокол № 139 от 25 ноября 2021 г.). Исследование проведено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской Декларации Всемирной медицинской ассоциации. Обследование проводилось с соблюдением «Этических принципов проведения научных медицинских исследований с участием человека» и в соответствии с «Правилами клинической практики в Российской Федерации».

Таблица 2 – Клиническая характеристика обследованных больных

Показатель	ВБ (n = 104)	АГ (n = 107)	ВБ + АГ (n = 101)	Контрольная группа (n = 119)	p
Возраст (лет)	54 (39–64)	50 (40–58)	59 (46–64)*^	52 (29–68)	0,081
Длительность ВБ (лет)	16,1 ± 0,81	не применимо	16,4 ± 0,73	не применимо	0,672
Длительность АГ (лет)	не применимо	8,9 ± 0,56	9,2 ± 0,61	не применимо	0,541
Стаж работы в условиях воздействия локальной вибрации, лет	26,7 ± 4,08	не применимо	28,4 ± 4,75	не применимо	0,772

Продолжение таблицы 2

Показатель	ВБ (n = 104)	АГ (n = 107)	ВБ + АГ (n = 101)	Контрольная группа (n = 119)	p
Эквивалентное корректированное виброускорение за рабочую смену	118,0 ± 3,18	не применимо	121,0 ± 5,78	не применимо	0,821
Индекс курения (пачка- лет) для курящих	12,6 ± 0,14	13,24 ± 0,21	12,11 ± 0,21	11,96 ± 0,35	0,364
Индекс массы тела (ИМТ)	31,24 ± 0,16	(34,19 ± 0,12)*	(35,94 ± 0,27)*	29,01 ± 0,23	0,071
Индекс атерогенности (ИА)	4,1 ± 0,04*	(3,6 ± 0,06)*	(4,4 ± 0,04)**^	2,2 ± 0,05	0,043
Тяжесть АГ 1 степень, n (%) 2 степень, n (%)	не применимо	45 (42,1) 62 (57,9)	31 (30,7) 70 (69,3)	не применимо	0,181 ¹ 0,232 ¹
Примечание: p – статистическая значимость различий: ¹ – различия определены между группами ВБ в сочетании с АГ и ВБ; различия статистически значимы на уровне p < 0,001; ** – всех групп по сравнению с группой контроля; различия статистически значимы на уровне p < 0,05; * – всех групп по сравнению с группой контроля; ^ – группы ВБ + АГ по сравнению с группой АГ.					

Результаты оценки клинической характеристики обследованных больных позволяют сделать вывод, что группы сопоставимы по стажу работы в условиях воздействия локальной вибрации, уровню эквивалентного корректированного виброускорения за рабочую смену, продолжительности заболевания и стажу курения.

Из общего числа осмотренных с ВБ полностью прекратили взаимодействие с локальной вибрацией и были трудоустроены на том же предприятии 184 человека (89,8 %); продолжали частично взаимодействовать с локальной вибрацией – 21 человек (10,2 %). При изучении профессионально-стажевого состава различий между больными с ВБ и ВБ в сочетании с АГ установлено не было (Таблица 3).

Таблица 3 – Профессионально-стажевая характеристика больных ВБ и ВБ в сочетании с АГ

Профессия, стаж работы	Группы пациентов ВБ			
	ВБ (n = 104)		ВБ + АГ (n = 101)	
	абс.	%	абс.	%
Слесари-сборщики авиационных приборов	90	86,5	86	85,1
Сборщики-клепальщики	14	13,5	15	14,9
Стаж работы от 10 лет до 20 лет	19	18,3	17	16,8
Стаж работы от 20 лет до 30 лет	85	81,7	84	83,2
Прекратили контакт с вибрацией, рационально трудоустроены	90	86,5	94	93,1
Продолжили частично контактировать	14	13,5	7	6,9

Все пациенты с ВБ были обследованы во время прохождения регулярного профилактического осмотра, диагноз верифицирован в условиях отделения профессиональной патологии на базе ГБУЗ НСО «Городская клиническая больница № 2». Во время осмотра в 100 % случаев обнаружен периферический ангиодистонический синдром преимущественно верхних конечностей, который явился ведущим клиническим признаком, в 35,8 % случаев – в сочетании с вегетативно-сенсорной полинейропатией.

2.2 Санитарно-гигиеническая характеристика условий труда

Авиастроение – это одна из сфер машиностроения, где работники подвергаются негативному воздействию производственной среды, что в полной мере относится к работникам агрегатно-сборочного производства.

Больные вибрационной болезнью работали на предприятии авиастроения (код ОКВЭД 30.30.32). Экспертиза связи заболевания с профессией осуществлена в центре профессиональной патологии г. Новосибирска (ГБУЗ НСО «Городская

клиническая больница № 2»). Профессии обследуемых: сборщики-клепальщики, слесари-сборщики авиационных приборов.

Гигиенический анализ условий труда основных профессиональных групп проведен на основании:

- карт и протоколов специальной оценки условий труда (СОУТ);
- информации о санитарно-гигиенических характеристиках условий труда, представленных экспертами Управления Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по Новосибирской области при проведении экспертизы связи заболевания с профессией на момент первичной диагностики профессионального заболевания;
- гигиенического анализа условий труда согласно Р.2.2.2006-05 «Руководство по гигиенической оценке факторов рабочей среды и трудового процесса. Критерии и классификация условий труда» (действует на момент проведения исследования);
- приказа Минздравсоцразвития России от 12.04.2011 № 302н (ред. от 18.05.2020) «Об утверждении перечней вредных и (или) опасных производственных факторов и работ, при выполнении которых проводятся обязательные предварительные и периодические медицинские осмотры (обследования), и Порядка проведения обязательных предварительных и периодических медицинских осмотров (обследований) работников, занятых на тяжелых работах и на работах с вредными и (или) опасными условиями труда», действовал до 01.04.2021;
- приказа Минздрава России от 28.01.2021 № 29н (ред. от 01.02.2022) «Об утверждении Порядка проведения обязательных предварительных и периодических медицинских осмотров работников, предусмотренных частью четвертой статьи 213 Трудового кодекса Российской Федерации, перечня медицинских противопоказаний к осуществлению работ с вредными и (или) опасными производственными факторами, а также работ, при выполнении которых проводятся обязательные предварительные и периодические

медицинские осмотры» (зарегистрировано в Минюсте России 29.01.2021 № 62277), действует с 01.04.2021;

- приказа Минздравсоцразвития России от 27.04.2012 № 417н «Об утверждении перечня профессиональных заболеваний»;

- СанПиНа 1.2.3685-21 «Гигиенические нормативы и требования к обеспечению безопасности и (или) безвредности для человека факторов среды обитания», утвержденного Постановлением Главного государственного санитарного врача Российской Федерации от 28 января 2021 года № 2. Зарегистрирован в Минюсте 29 января 2021 г., регистрационный № 62296, действует с 01.03.2021;

- Единого тарифно-квалификационного справочника работ и профессий рабочих (ЕТКС), выпуск 22, раздел «Производство и ремонт летательных аппаратов, двигателей и их оборудования», утвержденного Постановлением Минтруда РФ от 26.03.2002 № 24.

На рабочих местах, которые характеризовались наибольшим количеством измеряемых и оцениваемых производственных факторов, всеми классами условий труда и степенями вредности, проводились проверки и анализ показателей вредных факторов. Были изучены карты технологического процесса и проведены хронометражные исследования для более точного определения степени тяжести и напряженности труда.

Трудовые операции сборщиков-клепальщиков, слесарей-сборщиков авиационных приборов проводятся как на слесарных участках, так и внутри агрегатов, несмотря на то, что рабочие места находятся на площадях цехов. Освещение на рабочем месте естественное и искусственное, представленное лампами накаливания, вентиляция естественная.

Слесарь-сборщик авиационных приборов (n = 176) выполняет различные технологические действия, включающие установку, сборку, настройку, проверку качества и тестирование приборов, входящих в комплектацию (запрессовка штифтов, крепление винтами); монтаж узлов и агрегатов авиационных приборов средней сложности с требуемым регулированием и балансировкой; монтаж

контактных групп (выставка зазора, подгибок упоров прокладками, правка монтажа с применением шаблона); оценку проведенных слесарно-сборочных работ; отработку функциональных связей и зависимостей в авиационных приборах; проверку выполняемых работ с использованием контрольно-измерительных приборов и стендов; ликвидацию неисправностей и дефектов в работе обслуживаемого оборудования; поиск и устранение неисправности в готовых изделиях во время их использования.

Характер работы сборщика-клепальщика ($n = 29$) состоит из следующих видов технологических операций: сборка и клепка силовых сложных конструкций серийных летательных аппаратов; клепка в труднодоступных местах взрывными заклепками и заклепками с сердечниками; нивелировка авиационных агрегатов по реперным точкам; обнаружение и ликвидация дефектов сборки; приготовление и замена стыковых узлов, влияющих на нивелировочные данные летательного аппарата; наладка позиционеров, приспособлений и механических систем клепальных автоматов.

Измерение воздействия локальной вибрации проводилось с помощью виброметра Октава 101В, свидетельство № 001397 «Ассистент», заводской номер 045410, свидетельство о поверке № 029093, при оценке условий труда руководствовались нормативными документами: ГОСТ 12.1.012-2004 Вибрационная безопасность, общие требования Р 2.2.2006-05 «Руководство по гигиенической оценке факторов рабочей среды и трудового процесса. Критерии и классификация условий труда», СН 2.2.4/2.1.8.566-96 «Производственная вибрация, вибрация в помещениях жилых и общественных зданий».

Для оценки воздействия шума использовался прибор ВШВ-003-М2 № 1106, свидетельство № 004528 «Ассистент», заводской номер 045410, свидетельство о поверке № 029093, при оценке условий труда руководствовались нормативными документами: ГОСТ 12.1.050-86 ССБТ методы измерения шума на рабочих местах, СН 2.2.4/2.1.8.562-96 «Шум на рабочих местах, в помещениях жилых, общественных зданий и на территории жилой застройки», Р 2.2.2006-05 «Руководство по гигиенической оценке факторов рабочей среды и трудового

процесса. Критерии и классификация условий труда». Измерение показателей микроклимата проводилось с помощью актиометра № 35, свидетельство № 001149, метеометра МЭС 202А № 041103, метеоскопа № 86210, свидетельство № 019587, при оценке условий труда руководствовались нормативными документами: Р 2.2.2006-05 «Руководство по гигиенической оценке факторов рабочей среды и трудового процесса. Критерии и классификация условий труда», СанПиН 2.2.4.548-96 «Гигиенические требования к микроклимату производственных помещений». Измерение показателей тяжести и напряженности трудового процесса проводилось с помощью секундомера СМ-60, свидетельство № 005283, и динамометра ДПУ № 474, при оценке условий труда руководствовались нормативными документами: Р 2.2.2006-05 «Руководство по гигиенической оценке факторов рабочей среды и трудового процесса. Критерии и классификация условий труда».

В основном рабочие в группах исследования, занятые на агрегатно-сборочном производстве, подвержены вредным производственным факторам, которые способствуют развитию костно-мышечной патологии.

Общее количество неблагоприятных факторов, которые влияют на работников, включает локальную вибрацию, производственный шум, неудобное и вынужденное положение тела, статическое напряжение мышц и неблагоприятный микроклимат.

Различные методы выполнения работ в процессе трудовой деятельности работников позволяют определить разные степени воздействия вредных факторов производства.

В процессе работы сборщика-клепальщика используются различные вибрационные инструменты: клепальные молотки КМП-31, КМП-5, КМП-6, КМП-21, шлифовальные машины ИП-2009, бормашина с цангой 105-714. Приблизительно 35,0 % рабочего времени занимает процесс клепки, а около 25,0 % – другие виды работ, такие как сверление и зенковка отверстий для заклепок. Сборщики-клепальщики используют не только пневмомолотки, но и поддержки, что создает вибрацию. При работе с поддержками массой менее 2 кг

амплитуда вибрации особенно высока. Воздействие вибрации при пневматической клепке распространяется через ткани верхних конечностей до плечевого пояса. Средний уровень виброскорости составляет 115 дБ. Вибрационные характеристики пневмоинструментов, используемых сборщиками-клепальщиками, превышают санитарные нормы на 4–21 дБ в октавных полосах с частотами 16, 63, 125 и 250 Гц, основная частота в октавной полосе 31,5 Гц.

В группах ВБ и ВБ в сочетании с АГ уровень локальной вибрации на рабочем месте был выше допустимого значения на 13, 8 и 16 дБ по осям x, y и z соответственно для шлифмашинки ИП 2009 (ПДУ эквивалентного скорректированного виброускорения 112 дБ) и на 8, 6 и 10 дБ для клепальных молотков (ПДУ эквивалентного скорректированного виброускорения 112 дБ). У слесарей-сборщиков авиационных приборов и сборщиков-клепальщиков длительность воздействия локальной вибрации в течение рабочей смены составляет от 52,3 % до 60 % рабочего времени.

В группах ВБ и ВБ в сочетании с АГ работающие внутри отсеков и агрегатов сборщики-клепальщики и слесари-сборщики летательных аппаратов подвержены воздействию локальной вибрации, которая превышает допустимые уровни. Используемые ими ручные виброинструменты имеют превышение ПДУ эквивалентного скорректированного виброускорения на 8–16 дБ в октавных полосах с частотами 16, 63, 125 и 250 Гц, особенно при работе в вынужденной позе с наклоном туловища под углом от 30 до 40 °. У слесарей-сборщиков авиационных приборов и сборщиков-клепальщиков в группе ВБ в сочетании с АГ воздействие локальной вибрации составляет 52,3 % рабочего времени в течение смены.

Условия труда в группах, где изучается воздействие производственного фактора локальной вибрации на ВБ и ВБ в сочетании с АГ, были оценены как 3-й класс 2-й степени по гигиеническим критериям. Тяжесть и напряженность труда сборщиков-клепальщиков и слесарей-сборщиков летательных аппаратов в

основном связаны со статическим напряжением при удержании груза одной рукой, работой в неудобных позах с наклоном туловища под углом от 30 до 40 °.

Исследование показало, что в группах работников с ВБ и ВБ в сочетании с АГ факторы среды и трудового процесса не превышали установленных гигиенических норм и соответствовали допустимым условиям труда (2-й класс).

Усиление воздействия локальной вибрации приводит к появлению производственного фактора шума, который превышает допустимые уровни при использовании вибрационного инструмента на 5–7 дБ в зависимости от места и характера технологических процессов. Превышение предельно допустимых уровней звука при выполнении слесарно-сборочных работ внутри агрегатов составляет 10–12 дБ.

Сборщики и слесари, выполняющие технологические процессы сборки авиационных приборов, проводят большую часть рабочего времени в различных положениях тела, включая позу «стоя», которая занимает до 50 % рабочего времени, и неудобную рабочую позу, которая занимает до 25 % рабочего времени. Внутри агрегатов технологические процессы выполняются в вынужденной позе «сидя на корточках» в течение 120–140 минут в смену. В таких условиях ограниченного рабочего пространства эта поза является неестественной и быстро вызывает утомление мышц. Наиболее неблагоприятному воздействию подвергаются нижние конечности, включая коленные суставы. Кроме того, выполнение трудовых процессов сопровождается статическим напряжением мышц разгибателей нижних конечностей и спины, а также нарушением кровообращения в нижних конечностях при сгибании в тазобедренных и голеностопных суставах.

Оценка микроклимата производственных помещений агрегатно-сборочных цехов, максимальные и минимальные показатели температуры воздуха согласовывались с допустимыми нормами СанПиН 2.2.4.548-96, относительная влажность в среднем составляла $(29,0 \pm 0,75) \%$, что согласуется с допустимыми значениями.

Характер и содержание технологических процессов, которые выполняют пациенты групп ВБ и ВБ в сочетании с АГ, определяют уровень напряженности труда, нагрузку на слуховой анализатор, степень ответственности за результат своей работы. Это соответствует классу условий труда, допустимому и соответствующему средней степени напряженности трудового процесса согласно показателям.

Проведенная оценка подтверждает воздействие различных факторов рабочей среды на работников, занятых сборкой авиационных приборов, включая локальную вибрацию, производственный шум и тяжесть трудового процесса.

Общая оценка условий труда сборщиков-клепальщиков и слесарей-сборщиков авиационных приборов по всем факторам рабочей среды относится к 3-му классу 2-й степени (Таблица 4).

Таблица 4 – Суммарная оценка условий труда обследованных рабочих по степени вредности и опасности

Производственный фактор рабочей среды и трудового процесса	ВБ (n = 104)	ВБ + АГ (n = 101)
	класс условий труда по Р 2.2.2006-05	
Локальная вибрация	3.1	3.1
Производственный шум	3.1	3.1
Микроклимат	2	2
Тяжесть труда	2	3.2
Напряженность труда	2	2
Суммарная оценка условий труда	3.2*	3.2
Примечание: * – с учетом пояснения раздела 8 Р 2.2.2006-05, при наличии 2 и более показателей класса 3.1, суммарная оценка повышается на одну степень.		

Установленный уровень воздействия вредных факторов в соответствии с критериями и классификацией условий труда (Руководство Р 2.2.2006-05) может привести «к стойким функциональным изменениям, приводящим во многих случаях к повышению профессионально обусловленной заболеваемости,

возникновению начальных признаков или легких форм профессиональных заболеваний, появляющихся после продолжительной экспозиции».

В общем, несмотря на одинаковую профессиональную принадлежность участников исследования, было выявлено значительное различие в интенсивности воздействия основных вредных факторов на рабочих местах, уровнях локальной вибрации, продолжительности контакта с вибрацией и тяжести трудового процесса.

Было показано, что у пациентов с ВБ и ВБ в сочетании с АГ основным вредным производственным фактором является воздействие локальной вибрации, превышающей ПДУ эквивалентного скорректированного виброускорения на 8–16 дБ при длительности экспозиции до 60 %.

2.3 Клинические, лабораторные и функциональные методы исследования

Во всех группах исследования проведена оценка жалоб, анамнеза. Сведения об анамнезе получены с использованием анкетирования участников исследования, оценки данных медицинской документации (амбулаторных карт, выписных эпикризов, паспортов здоровья).

Для достижения целей и решения задач, поставленных в диссертационном исследовании, использовались общеклинические, лабораторно-инструментальные, в том числе специальные методы исследования, в соответствии с Российскими клиническими рекомендациями по АГ 2020 года, клиническими рекомендациями по ВБ 2024 года и протоколом диссертационного исследования.

Анализ функциональных тестов основных анализаторов был выполнен с применением следующих методов: паллестезиометрии (определение порогов ВЧ вибротестером), альгезиометрии (определение порогов болевой чувствительности с применением альгезиметра), термометрии (кожная термометрия с помощью электротермометра и проведением холодной пробы), динамометрии (оценка силы и выносливости мышц верхних конечностей с помощью динамометра).

Оценка лабораторных параметров включала: общий анализ крови (ОАК), общий анализ мочи (ОАМ), биохимический анализ крови с оценкой печеночной (АЛТ, АСТ, общий билирубин, прямой билирубин, щелочная фосфатаза) и почечной (мочевина, креатинин, расчет скорости клубочковой фильтрации) функций.

Для проведения ОАК использовался автоматический гематологический анализатор Nihon Kohden MEK 6410 (Япония), который работал с реактивами от производителя «Diagon» (Венгрия). Были оценены такие показатели, как количество лейкоцитов, лимфоцитов, моноцитов, гранулоцитов, гемоглобина, эритроцитов, гематокрит, средний объем эритроцитов, средняя концентрация гемоглобина в эритроците, среднее содержание гемоглобина в крови, тромбоцитов, средний объем тромбоцитов, тромбоцитокрит и относительное количество лимфоцитов (%).

Для проведения ОАМ использовался анализатор мочи Clinitek Satus Bayer (Германия) и тест-полоски Duriu (КНР).

Для проведения биохимического анализа использовался биохимический анализатор (UniCel DxС 600 Pro Beckman Coulter, США) по стандартным методикам. Забор венозной крови для анализа проводился в вакуумные пробирки с реактивом ЭДТА, утром строго натощак, из кубитальной вены. Уровень инсулина определялся с помощью иммуноферментного метода с использованием стандартных наборов «Insulin ELISA» и «C-Peptide ELISA» («DRG Instruments GmbH», Германия). Для расчета индекса инсулинорезистентности НОМА-IR (НОМА-IR – Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance) использовалась формула: $\text{НОМА-IR} = \text{глюкоза (ммоль/л)} \times \text{инсулин (мкМЕд/мл)} / 22,5$.

Оценка лабораторных данных с использованием специальных методов исследования включала следующие параметры: уровень белкового обмена (общий белок, альбумин, преальбумин, трансферрин), состояние липидов (ОХС, ХС ЛПНП, ХС ЛПВП, ХС ЛПОНП, триглицериды, ИА), уровень углеводного обмена (концентрация глюкозы, гликозилированный гемоглобин и инсулин в крови, индекс инсулинорезистентности НОМА-IR), профиль адипокинов (АДИ,

резистин, лептин-связывающий рецептор) и уровень 25 ОН витамина D.

Для оценки состояния адипокинового профиля использовался метод иммуноферментного анализа (ИФА) на анализаторе (фотометре) Model 680 Microplate Reader с инкубатором IPS и устройством для промывки планшетов PW 40 (Bio-Rad Laboratories Inc., США), реактивы фирмы Human (Германия).

Уровень 25 ОН витамина D оценивался с помощью твердофазного ИФА с использованием тест-системы «DRG ELISA, Техсистемс» (Россия), основанного на принципе конкурентного связывания. При интерпретации результатов учитывались рекомендации Российской Ассоциации Эндокринологов, согласно которым значения ниже 10 нг/мл указывали на выраженный дефицит, 10–20 нг/мл – на дефицит, 20–30 нг/мл – на недостаточность, 30–100 нг/мл – на адекватный уровень (целевые значения при коррекции дефицита витамина D составляют 30–60 нг/мл), а значения выше 150 нг/мл могли указывать на возможный токсический эффект.

Оценка системной гемодинамики проводилась с применением методов СМАД и ЭхоКГ. СМАД выполнялось с помощью портативных мониторов системы АВРМ-02 (Венгрия). Оценка АД и ЧСС проводилась каждые 20 минут в дневное время и каждые 40 минут в ночное время. В ночное время измерения проводились реже, чтобы избежать нарушений сна, которые могут повлиять на достоверность результатов. Выполнен анализ следующих параметров: степень снижения ночного САД и ДАД (суточный индекс); среднее САД и среднее ДАД; вариабельность САД; вариабельность ДАД; среднее гемодинамическое АД; пульсовое АД; скорость утреннего подъема САД и ДАД.

Структура и функция сердца были изучены с помощью метода доплер-эхокардиографии с использованием ультразвукового сканера Mindray DC-7 (КНР) и стандартной методики (В-режим, М-режим импульсно-волновой, непрерывно-волновой и цветовой доплер-эхокардиографии) в положении пациентов на левом боку.

Были проанализированы следующие показатели: масса миокарда ЛЖ (ММЛЖ), ИММЛЖ, толщина межжелудочковой перегородки (ТМЖП), толщина

задней стенки ЛЖ (ТЗСЛЖ), конечный систолический объем ЛЖ (КСОЛЖ), КДОЛЖ, конечный систолический размер ЛЖ (КСРЛЖ), КДРЛЖ, УО, фракция выброса (ФВ) ЛЖ, пик Е ЛЖ, пик А ЛЖ, соотношение Е / А ЛЖ и DT.

Ультразвуковая доплерография периферических сосудов проводилась на аппарате LOGIC 400 (США) методом двухмерного сканирования с использованием линейного датчика 7,5 МГц в режиме реального времени. Методика осуществлялась при горизонтальном положении больного, лежа на спине, а для локализации подколенной артерии – на животе. Процедура выполнялась в стандартных точках [14].

Проводилась качественная и количественная оценка доплерографических кривых. При качественной оценке наиболее значимыми критериями представлялись отсутствие отрицательной волны, снижение амплитуды, сглаживание систолического пика. При оценке состояния артерий применялись разработанные критерии и нормативы [14]. При оценке доплерографических кривых и состояния комплекса «интима-медиа» периферических артерий использовались критерии и нормативы, разработанные к применению в каждой области исследования. Критерии оценки: ТИМ < 0,9 мм – нормальная величина; ТИМ $\geq$ 1,0, но < 1,3 мм – утолщение; ТИМ $\geq$ 1,3 мм – ремоделирование сосудов [14].

2.4 Специальные методы исследования: нутритивные, метаболические, молекулярные методы изучения уровня воспаления, эндотелиальной дисфункции, оксидативного стресса

Для определения состава тела использовался метод биоимпедансометрии на приборе МЕДАСС АВС-01 (Россия). Были изучены следующие показатели: нормализованная жировая масса (кг), ТМ (кг), АКМ (кг), процент АКМ, СММ (кг), фазовый угол и водный спектр организма (кг). Предшествующие измерения роста, веса, окружности талии (ОТ, см) и бедер (ОБ, см) с расчетом индекса ОТ / ОБ были проведены для стандартизации оценки массы тела. Посредством определения ИМТ (индекс Кетле) осуществляли

стандартизированную оценку массы тела. Индекс массы тела (ИМТ) – это отношение массы тела (кг) к квадрату роста (м^2). Для оценки массы тела использовались следующие критерии: ИМТ 18,5–24,9 $\text{кг}/\text{м}^2$ – нормальная масса тела, ИМТ 25,0–29,9 $\text{кг}/\text{м}^2$ – избыточная масса тела, ожирение 1-й степени – 30,0–34,9 $\text{кг}/\text{м}^2$, ожирение 2-й степени – 35,0–39,9 $\text{кг}/\text{м}^2$, ожирение 3-й степени – более 40,0 $\text{кг}/\text{м}^2$ согласно классификации ВОЗ.

Для оценки питания была использована компьютерная программа-опросник «Анализ состояния питания человека» от ФГБУН «ФИЦ питания, биотехнологии и безопасности пищи» (версия 1.2.4 ГУ НИИ питания РАМН). Был проанализирован профиль потребляемых пищевых веществ, количество и объем потребления основных продуктов и блюд, а также уровень физической активности. Также были рассчитаны общая калорийность и химический состав рациона, оценены недостатки и избытки потребления основных витаминов и минеральных веществ в соответствии с «Нормами физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации» (Методические рекомендации МР 2.3.1.0253-21).

В ходе исследования сочетания ВБ и АГ была проведена оценка молекулярного профиля в сыворотке крови (представленная в таблице 5), включающая оценку уровня провоспалительных цитокинов и нарушения процессов репарации тканей (уровни интерлейкина- 1β (IL- 1β), матриксных металлопротеиназ 1 и 9 (MMP-1, MMP-9), нейтрофильной эластазы, пентраксина 3), ЭД (эндотелин 1), ОС (концентрация свободных радикалов, продуктов перекисного окисления липидов, продуктов окисления белков (AOPP), ОАС, активность медь/цинк зависимой супероксиддисмутазы (Cu/ZnSOD).

Используя метод твердофазного ИФА «сэндвич»-типа (ELISA) с помощью иммуноферментного 8-канального планшетного фотометра «ExpertPlus» от компании «ASYS HITECH» (Австрия) с длиной волны измерения 450 нм, была проведена оценка содержания цитокинов, эластазы лейкоцитов, Cu/ZnSOD и эндотелиального профиля. Для этого были использованы наборы от производителей. Забор крови производился в утренние часы (8 : 00).

Таблица 5 – Методы оценки молекулярных маркеров для характеристики ВБ в сочетании с АГ

Исследуемый параметр, название наборов реагентов, единицы измерения	Метод исследования	Исследуемый материал	Фирма-производитель
IL1 β , пг/мл	ELISA	Сыворотка	ИФА–БЕСТ
ММР 1, пг/мл	ELISA	Сыворотка	Abfrontier
ММР 9, нг/мл	ELISA	Сыворотка	BenderMedSystems
Нейтрофильная эластаза, нг/мл	ELISA	ЭДТА-плазма	Hycultbiotech
Пентраксин 3, нг/мл	ELISA	ЭДТА-плазма	Hycultbiotech
Общий антиоксидантный статус (ОАС), ммоль/л	ELISA	Сыворотка	«Общий антиоксидантный статус-Ново»
Cu/ZnSOD, нг/мл	ELISA	ЭДТА-плазма	BenderMedSystems
Концентрация свободных радикалов, ед.FORT	Биохимический экспресс-метод	Цельная кровь	Callegaris.p.a.
Перекиси липидов, мкмоль/л	ИФА колориметрический метод в микропланшетном формате	ЭДТА-плазма	Biomedica
Продукты окисления белков (АОРР), мкмоль/л	ИФА биохимический метод в микропланшетном формате	ЭДТА-плазма	Immundiagnostik
Эндотелин 1, мкг/мл	ELISA	Сыворотка	Biomedica

2.5 Методы оценки полиморфизмов генов

Генетические полиморфизмы формирования ВБ в сочетании с АГ оценивали с помощью исследования однонуклеотидных полиморфизмов и инсерции/делеции генов-кандидатов: rs20417 гена циклооксигеназы 2 (COX2),

rs4880 гена марганец-зависимой супероксиддисмутазы (MnSOD). Применялись реактивы: Tween 20 («Serva», USA), SDS, Tris-base (ICN, USA), акриламид (ICN, USA), N,N-метилен бисакриламид (ICN, USA), PCA (Sigma), ТЭМЕД (Reanal). Ферменты: Taq-полимераза (ИХБФМ), лизоцим (Serva), протеиназа К (Serva). Также были использованы отечественные реактивы: KCl, MgCl₂, (NH₄)₂SO₄, ЭДТА, NaCl, NaAc, NaOH, HCl, которые имели категорию не ниже «ос. ч.». Дезоксинуклеотидтрифосфаты (dNTP) и олигонуклеотидные праймеры были синтезированы в ИХБФМ СО РАН.

Для выделения ДНК из клинических образцов был использован метод фенол-хлороформной экстракции. Пробирки с образцами были подвергнуты центрифугированию при скорости 14 тыс. оборотов в минуту в течение 15 минут. Полученный осадок был ресуспендирован в 300 мкл раствора № 1, содержащего 100 mM Tris HCl pH = 8,0; 10 mM EDTA и 100 mM NaCl. Затем к нему были добавлены 50 мкл раствора № 2, содержащего 10 % додецил сульфат натрия (SDS) и 10 мкл протеиназы К (10 мг/мл). Смесь была инкубирована при 55 °C в течение 1 часа. После этого к ней были добавлены 200 мкл фенола, уравновешенного TE и 200 мкл хлороформа. Смесь была интенсивно перемешана и подвергнута центрифугированию на максимальной скорости (14 т. о./мин) в течение 10 минут. Верхняя фаза была перенесена в новую пробирку, не затрагивая нижнюю и интерфазу. Добавляли 400 мкл хлороформа. Перемешивали и отцентрифугировали в течение 5 минут на максимальной скорости (14 т. о./мин). Верхнюю фазу переносили в чистую пробирку. Добавляли 10 мкл ЛПААГ, 40 мкл 3M AcNa pH 5,4, 800 мкл этанола, тщательно перемешивали. Инкубировали на ночь при температуре –20 °C. Отцентрифугировали в течение 15 минут на максимальной скорости (14 т. о./мин). Удаляли супернатант, к осадку добавляли 400 мкл 75 % EtOH. Инкубировали 10 минут при комнатной температуре. Отбирали супернатант так, чтобы осадок остался в пробирке. Сушили пробирки с открытыми крышками в термостате для микропробирок при 37 °C в течение 15 мин. К осадку добавляли 100 мкл дистиллированной воды и прогревали при 65 °C 10 минут.

Генотипирование однонуклеотидных замен производилось в режиме реального времени с использованием конкурирующих TaqMan-зондов, которые соответствуют полиморфным участкам ДНК. Определение однонуклеотидных замен в генах выполняли с помощью ПЦР в режиме реального времени с использованием конкурирующих TaqMan-зондов, комплементарных полиморфным участкам ДНК. Зонды различались по структуре на один нуклеотид, соответствующий SNP (находится в центре олигонуклеотидного зонда). В реакционной смеси зонды конкурируют за связывание с матрицей, и при полной комплементарности матрицы и зонда гибридизация будет более эффективной, чем при неполной комплементарности.

Таким образом, накопление флуоресцентного сигнала, соответствующего полностью комплементарному зонду, будет преобладать. Основным показателем, который считался для каждой из реакций, было соотношение значений флуоресценции (relative fluorescence unit, или RFU) в диапазонах эмиссии красителей FAM и R6G. При оптимизации условий амплификации меняли соотношение концентраций зондов, температуру отжига праймеров, состав амплификационного буфера. Подтверждение достоверности генотипирования производилось путем секвенирования. При оптимизации были выбраны условия, которые использовались для проведения типирования. Основным критерием достоверности генотипирования была кластеризация генотипов в группы на основе параметров интенсивности флуоресценции (в относительных единицах флуоресценции – RFU).

Для проведения ПЦР были установлены следующие условия: начальная денатурация 3' при 96 °C; затем 40 циклов, включающих денатурацию при 96 °C – 8", отжиг праймеров и последующую элонгацию при 60 °C – 35". Каждый этап сопровождался регистрацией флуоресцентного сигнала в диапазонах, соответствующих интервалам флуоресценции флуорофоров FAM и R6G.

2.6 Методы статистической обработки и анализа

Статистический анализ данных осуществляли с помощью пакета статистических программ SPSS 23 и Microsoft Excel 2010.

Объем выборки рассчитывался с помощью формулы определения выборки через ОШ:

$$N_{min} = 15,4 \times \frac{p \times (1 - p)}{W^2}$$

Нулевую гипотезу отклоняли при $p < 0,05$. Соответствие данных нормальному распределению проверяли методом Колмогорова – Смирнова.

Описательная статистика – средняя и стандартная ошибка средней, данные представлены в виде $(M \pm m)$ при соответствии данных нормальному распределению, или медиана и межквартильный интервал, данные представлены в виде $Me (Q1; Q3)$ при отсутствии соответствия нормальному распределению – для непрерывных (шкалированных) переменных, для качественных переменных определяли их доли.

При несоответствии распределения критериям нормального применяли тесты Крускала – Уоллиса и Манна – Уитни (Kruskal – Wallis & Mann – Withney).

Различия между исследуемыми группами по номинальным переменным определяли с помощью критерия χ^2 , если общее количество наблюдений было не менее 50, ожидаемое число каждого варианта значений – не менее 5. Для номинативных показателей применен точный двусторонний критерий Фишера (Fisherexact p), критерий сопряженности χ^2 Пирсона [50, 70, 168].

Взаимосвязи между показателями оценивали с помощью корреляции Спирмена (rs). Различия сравниваемых показателей считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Методом множественного регрессионного анализа выявлены наиболее значимые ассоциации клинико-функциональных и нутритивно-метаболических

характеристик ВБ в сочетании с АГ и молекулярных факторов, составляющих реакции воспаления и оксидативного стресса.

Для построения регрессионной модели рассчитывали коэффициенты корреляции прогнозируемой величины с независимыми величинами, далее факторы ранжировали по порядку величины модуля коэффициента корреляции в порядке убывания. Вначале рассчитывали регрессионную модель по самому сильному фактору, далее к списку независимых величин добавляли следующий по силе фактор и повторно рассчитывали регрессионную модель и показатели ее качества. Если величина поправленного коэффициента корреляции не увеличивалась, то последний фактор удаляли из списка независимых переменных. На следующем этапе из регрессионной модели последовательно исключали факторы, регрессионные коэффициенты которых достоверно не отличались от нуля, начиная с наиболее недостоверных факторов. Если при удалении фактора качество модели ухудшалось, фактор оставляли.

ГЛАВА 3 КЛИНИКО-ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ВИБРАЦИОННОЙ БОЛЕЗНИ В СОЧЕТАНИИ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

3.1 Оценка клинических симптомов при вибрационной болезни в сочетании с артериальной гипертензией

Характер предъявляемых жалоб говорит об их разнообразии и позволяет представить выявленные различия в группах обследованных больных (Таблица 6). Если в группе АГ преобладали жалобы на периодические головные боли (41,1 %), шум в голове, ушах (32,7 %), головокружение (19,6 %), раздражительность (20,6 %), нарушение сна и отсутствие ощущения отдыха после сна (18,7 %), то в группе ВБ – на раздражительность, нарушение сна и отсутствие ощущения отдыха после сна (23,1 %; 20,2 % соответственно) оказались даже выше таковых в группе АГ. В группе ВБ в сочетании с АГ констатирована суммация предъявляемых жалоб, встречающихся в группах ВБ и АГ: на головные боли жаловались 53,5 % пациентов, на шум в голове и ушах – 44,6 %, на нарушение сна и отсутствие ощущения отдыха после сна – 28,7 %, на головокружение и раздражительность – соответственно 32,7 % и 34,7 %.

Таблица 6 – Частота встречаемости жалоб в группах обследованных больных (%)

Показатель	Контроль n = 119		АГ n = 107		ВБ n = 104		ВБ + АГ n = 101		p
	n	%	n	%	n	%	n	%	
Периодические головные боли	8	6,7	44	41,1**	17	16,3****	54	53,5***°	0,067
Шум в голове, ушах	4	3,4	35	32,7**	16	15,4****	45	44,6***°	< 0,001

Продолжение таблицы 6

Показатель	Контроль n = 119		АГ n = 107		ВБ n = 104		ВБ + АГ n = 101		p
	n	%	n	%	n	%	n	%	
Нарушение сна, отсутствие ощущения отдыха после сна	5	4,2	20	18,7**	21	20,2**	29	28,7*** [°]	< 0,001
Головокружение	7	5,9	21	19,6**	8	7,8*	33	32,7*** ^{^°}	0,026
Общая слабость	5	4,2	12	11,2 *	11	10,6*	15	14,9*** [°]	< 0,001
Раздражительность	4	3,4	22	20,6 **	24	23,1**	35	34,7*** ^{^°}	< 0,001
Примечания: p – статистическая значимость различий; различия статистически значимы на уровне p < 0,001: ** – всех групп по сравнению с группой контроля; ° – группы ВБ + АГ по сравнению с группой ВБ; ** – группы ВБ по сравнению с группой АГ; различия статистически значимы на уровне p < 0,05: * – всех групп по сравнению с группой контроля; ^ – группы ВБ + АГ по сравнению с группой АГ; ° – группы ВБ + АГ по сравнению с группой ВБ; * – группы ВБ по сравнению с группой АГ.									

В группе ВБ в сочетании с АГ частота встречаемости специфических жалоб, таких как ноющие боли в конечностях – 80,2 %, парестезии – 58,4 %, судороги – 23,8 %, приступы акроангиоспазмов спонтанного характера – 84,2 %, приступы акроангиоспазмов парадоксального характера – 14,9 %, зябкость кистей – 53,5 %, демонстрирующих сосудистые изменения в верхних конечностях, выявлялась достоверно выше в сравнении с другими группами исследования (Таблица 7).

Таблица 7 – Частота встречаемости специфических жалоб в группах обследованных больных (%)

Показатель	Контроль n = 119		АГ n = 107		ВБ n = 104		ВБ + АГ n = 101		p
	n	%	n	%	n	%	n	%	
Ноющие боли в конечностях	5	4,2	24	22,4**	42	40,4***	81	80,2**^°	< 0,001
Парестезии	—	—	6	5,6	27	26,0**	59	58,4^^°°	< 0,001
Судороги	—	—	—	—	23	22,1	24	23,8	0,142
Приступы акроангиоспазмов спонтанного характера	—	—	—	—	71	68,3	85	84,2°	0,030
Приступы акроангиоспазмов парадоксального характера	—	—	—	—	12	11,5	15	14,9	0,123
Зябкость кистей	1	0,8	4	3,7 **	31	29,8****	54	53,5***^°	< 0,001
Примечания: p – статистическая значимость различий; различия статистически значимы на уровне $p < 0,001$: ** – всех групп по сравнению с группой контроля; ^^ – группы ВБ + АГ по сравнению с группой АГ; °° – группы ВБ + АГ по сравнению с группой ВБ; ** – группы ВБ по сравнению с группой АГ; различия статистически значимы на уровне $p < 0,05$: ^ – группы ВБ + АГ по сравнению с группой АГ; ° – группы ВБ + АГ по сравнению с группой ВБ; *** – группы ВБ по сравнению с группой АГ.									

Анализ клинической симптоматики больных показал, что наиболее частыми оказались общие жалобы, причем в группе с сочетанием ВБ и АГ продемонстрировано нарастание частоты общих жалоб в сравнении с группами АГ и ВБ, специфических – с группой ВБ.

Все группы проанализированы по структуре и характеру сопутствующих заболеваний (Таблица 8), причем обращает на себя внимание превалирование

патологии позвоночника дегенеративно-дистрофического генеза в группе ВБ в сочетании с АГ (51,4 %) в сравнении с группами ВБ, АГ и группой контроля ($p < 0,001$; $p < 0,05$; $p < 0,001$). В группе с сочетанием ВБ и АГ у 40,6 % больных установлен кохлеарный неврит, что превышает показатели группы ВБ ($p > 0,05$); тугоухость 1-й ст. в группе ВБ в сочетании с АГ выявлена у 21,9 % осмотренных, что достоверно выше результатов группы ВБ ($p < 0,05$); в группе АГ патология ЛОР-органов не выявлена. Частота патологии сердечно-сосудистой системы в виде ишемической болезни сердца статистически значимо превалирует в группе ВБ в сочетании с АГ (7,9 %) в сравнении с группами ВБ, АГ и контролем ($p < 0,05$; $p < 0,05$; $p < 0,001$), тогда как разница между группами ВБ и АГ оказалась менее выраженной. Группы ВБ в сочетании с АГ, ВБ, АГ и контроля оказались сопоставимы по частоте выявляемости патологии органов дыхания в виде хронического необструктивного бронхита. Заболевания желудочно-кишечного тракта и мочеполовой системы варьировались в пределах 12,1–14,4 % и 9,3–11,8 %, причем разница между всеми группами оказалась недостоверной. Самым распространенным заболеванием пищеварительной системы была дискинезия желчевыводящих путей, а мочеполовой системы – хронический пиелонефрит и цистит без существенной разницы в частоте в группах исследования. Хроническая болезнь почек IIIa стадии в группе ВБ в сочетании с АГ (51,5 %) встречается значимо чаще в сравнении с группой АГ (40,2 %; $p < 0,05$), тогда как в группах ВБ и контроля установлена только ХБП I стадии.

Таблица 8 – Структура сопутствующих заболеваний у пациентов в группах исследования

Показатель	ВБ (n = 104)	АГ (n = 107)	ВБ + АГ (n = 101)	Контрольная группа, (n = 119)	p
Заболевания позвоночника дегенеративно- дистрофического генеза, n (%)	38,5 % ^{***xx} (40/104)	17,8 % [*] (19/107)	51,4 % ^{**^Λ^ο} (52/101)	5,9 % (7/119)	< 0,001

Продолжение таблицы 8

Показатель	ВБ (n = 104)	АГ (n = 107)	ВБ + АГ (n = 101)	Контрольная группа, (n = 119)	p
Заболевания ЛОР-органов – кохлеарный неврит, n (%)	31,7 % (33/104)	—	40,6 % (41/101)	—	0,092
Заболевания ЛОР-органов – тугоухость 1-й ст., n (%)	14,4 % (15/104)	—	21,9 % [°] (22/101)	—	0,043
ИБС: стабильная стенокардия	4,8 %** (5/104)	6,5 %** (7/107)	7,9 %**^ [°] (8/101)	1,7 % (2/119)	< 0,001
Заболевания бронхо-легочной системы, n (%)	18,3 % (19/104)	18,6 % (20/107)	19,8 % (20/101)	19,3 % (23/119)	0,162
Заболевания желудочно-кишечного тракта, n (%)	14,4 % (15/104)	12,1 % (13/107)	13,9 % (14/101)	14,2 % (17/119)	0,154
Заболевания мочеполовой системы, n (%)	9,6 % (10/104)	9,3 % (10/107)	10,9 % (11/101)	11,8 % (14/119)	0,341
ХБП:					
I ст.	24,0 % * (25/104)	15,9 %* (17/107)	7,9 %**^ ^{°°} (8/101)	21,1 % 22/119	0,038
II ст.	—	43,9% (47/107)	40,6% (41/101)	—	
III ст.	—	40,2% (43/107)	51,5%^ (52/101)	—	
Примечания: p – статистическая значимость различий; различия статистически значимы на уровне p < 0,001: ** – всех групп по сравнению с группой контроля; ^^ – группы ВБ + АГ по сравнению с группой АГ; °° – группы ВБ + АГ по сравнению с группой ВБ; ** – группы ВБ по сравнению с группой АГ; различия статистически значимы на уровне p < 0,05: * – всех групп по сравнению с группой контроля; ^ – группы ВБ + АГ по сравнению с группой АГ; ° – группы ВБ + АГ по сравнению с группой ВБ; * – группы ВБ по сравнению с группой АГ.					

3.2 Оценка специфических функциональных показателей при вибрационной болезни в сочетании с артериальной гипертензией

Полученные в процессе функционального обследования с использованием специальных методов данные анализа состояния основных систем и анализаторов, отвечающих за развитие ВБ, выявили изменения в основных диагностических тестах (Таблица 9). В группе с сочетанием ВБ и АГ установлено достоверное снижение в среднем мышечной силы в 1,22 раза ($p < 0,05$), кожной температуры кистей в 1,51 раза по сравнению с группой контроля ($p < 0,001$) при одновременном увеличении порогов болевой и ВЧ на частоте 250–500 Гц в 1,33 раза и в 1,27 раза соответственно по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$). В группах ВБ и АГ также наблюдается изменение показателей функциональных тестов, менее выраженное по сравнению с группой ВБ в сочетании с АГ.

Таблица 9 – Результаты функциональных тестов основных анализаторов у больных ВБ в сочетании с АГ; Ме [Q1; Q3]

Группы	Динамометрия, кг		Кожная температура 3 пальца, °C		Болевая чувствительность, мм		Вибрационная чувствительность 250 Гц		Вибрационная чувствительность 500 Гц	
	п	л	п	л	п	л	п	л	п	л
ВБ (n = 104)	39,5** (38,5; 42,1)	40,4 ** (39,2; 43,2)	20,4** (19,4; 20,975)	20,1** (19,125; 20,7)	0,63** (0,62; 0,66)*	0,63** (0,61; 0,63)	75* (73; 78)	76,5* (75; 79)	90** (88; 92)	90 ** (89; 91)
АГ (n = 107)	49,8 (47,4; 52,4)	46,5 (44,5; 47,7)	26,5 (25,7; 27,6)	26,1 (25,3; 27,2)	0,51 (0,49; 0,52)	0,49 (0,48; 0,51)	70 (66; 72)	69 (66; 72)	59* (58; 62)	60* (59; 62)
ВБ + АГ (n = 101)	41,6*^ (39,7; 44,6)	39,5*^ (37,7; 42,5)	18,8**^^ (17,85; 20)	20,4**^^ (19,95; 20,7)	0,67**^^ (0,65; 0,69)	0,66*^^ (0,64; 0,67)	78*^ (76; 81)	77*^ (75; 80)*	100**^^ (97; 103)	104**^^° (102; 107)
Контроль (n = 119)	50,2 (48,3; 53,3)	48,6 (45,3; 51,1)	29,4 (28,5; 30)	29,7 (28,8; 30,4)	0,49 (0,47; 0,51)	0,51 (0,48; 0,52)	67 (64; 70)	64 (62; 67)	77 (76; 81)	77 (75; 80)
p	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001

Примечания: p – статистическая значимость различий; различия статистически значимы на уровне $p < 0,001$: ** – всех групп по сравнению с группой контроля; ^^ – группы ВБ + АГ по сравнению с группой АГ; * – группы ВБ по сравнению с группой АГ; различия статистически значимы на уровне $p < 0,05$: * – всех групп по сравнению с группой контроля; ^ – группы ВБ + АГ по сравнению с группой АГ; ° – группы ВБ + АГ по сравнению с группой ВБ; * – группы ВБ по сравнению с группой АГ.

3.3 Состояние системной гемодинамики и структурно-функциональные параметры сердца при вибрационной болезни в сочетании с артериальной гипертензией

В таблице 10 представлена клиническая характеристика группы АГ и сочетания ВБ и АГ, отражающая факторы кардиоваскулярного риска у больных в исследуемых группах и частоту встречаемости субклинического поражения органов-мишеней при АГ. Проведенная оценка клинико-anamнестических данных демонстрирует, что это типичные пациенты I и II стадии артериальной гипертензии, с умеренным и высоким сердечно-сосудистым риском.

Таблица 10 – Клиническая характеристика артериальной гипертензии и вибрационной болезни в сочетании с артериальной гипертензией

Показатель	АГ (n = 107)		ВБ + АГ (n = 101)		p
	n	%	n	%	
Средний возраст, (M ± s)	50 (40–58)	—	59 (46–64)	—	0,061
Стаж АГ, (M ± s)	8,9 ± 0,56	—	9,2 ± 0,61	—	0,541
Степень АГ на момент верификации диагноза					
1-я ст.	90	84,1	82	81,2	0,681
2-я ст.	17	15,9	19	18,8	0,532
Контролируемая	91	85,1	96	95,1	0,103
Неконтролируемая	16	14,9	5	4,9	0,002
Факторы риска					
Дислипидемия	75	70,1	78	77,2	0,083
Гипергликемия натощак	13	12,2	15	14,9	0,072
Избыточная масса тела (ИМТ 25,0–29,9 кг/м ²) или ожирение (ИМТ ≥ 30 кг/м ²)	107	100	101	100	—
Семейный анамнез развития ССЗ в молодом возрасте	51	47,7	52	51,5	0,321
Мочевая кислота	11	10,3	14	13,9	0,049*
Малоподвижный образ жизни	101	94,4	97	96,0	0,762

Продолжение таблицы 10

Показатель	АГ (n = 107)		ВБ + АГ (n = 101)		p
	n	%	n	%	
Факторы риска					
Курение	77	72,0	80	79,2	0,351
Частота сердечных сокращений	52	48,6	74	73,3	0,045*
Среднедневное АД (Ме [Q1; Q3])					
САД	125 (113; 133)	—	129(118; 138)	—	0,634
ДАД	77(74; 80)	—	79(72; 83)	—	0,523
Средненочное АД (Ме [Q1; Q3])					
САД	116 (110; 122)	—	118 (113; 124)	—	0,362
ДАД	67 (62; 70)	—	69 (63; 72)	—	0,281
Среднесуточное АД (Ме [Q1; Q3])					
САД	123 (114; 132)	—	128 (120; 135)	—	0,457
ДАД	75 (72; 78)	—	77 (71; 82)	—	0,371
Бессимптомное поражение органов-мишеней:					
ГЛЖ	48	44,9	52	51,5	0,435
ХБП с СКФ > 30–59 мл/мин/1,73 м ² (СКД-ЕРІ):					
- I	17	15,9	8	7,9	0,021*
- II	47	43,9	41	40,6	0,356
- IIIa	43	40,2	52	51,5	0,063
Ретинопатия	7	6,5	9	8,9	0,041*
Получают антигипертензивную терапию	95	88,8	98	97,0	0,672
Получают гиполипидемическую терапию	43	40,2	46	45,5	0,473
Примечание: p – статистическая значимость различий: * – различия статистически значимы на уровне p < 0,05.					

Структура пациентов с АГ и ВБ в сочетании с АГ по степени АГ представлена в таблице 11. Статистически значимых различий между группами АГ и сочетания ВБ и АГ не выявлено.

Таблица 11 – Структура пациентов в группах ВБ в сочетании с АГ и только АГ по степени АГ

Артериальное давление (мм рт. ст.)	ВБ + АГ (n = 101)	АГ (n = 107)	p
АГ 1-й степени, САД 140–159 или ДАД 90–99, n (%)	81,2 % (82/101)	84,1 % (90/107)	0,580
АГ 2-й степени, САД 160–179 или ДАД 100–109, n (%)	18,8 % (19/101)	15,9 % (17/107)	0,642
Примечания: p – статистическая значимость различий.			

По результатам оценки показателей системной гемодинамики в группах ВБ в сочетании с АГ и группой АГ продемонстрировано статистически значимое повышение САД и ДАД, среднего гемодинамического АД (Таблица 12), в 1,08–1,30 раза превышающее показатели группы ВБ и группы контроля ($p < 0,05$). Анализ частоты сердечных сокращений (ЧСС) выявил ее достоверное повышение в группе ВБ в сочетании с АГ в 1,13; 1,10 и 1,22 раза по сравнению с группами ВБ, АГ и контроля ($p < 0,05$).

Таблица 12 – Параметры системной гемодинамики в группах исследования, Me [Q1; Q3]

Показатель	ВБ (n = 104)	АГ (n = 107)	ВБ + АГ (n = 101)	Контрольная группа (n = 119)	p
Систолическое АД, мм рт. ст.	134,0 (130,6; 139,2)	145,4 * (141,7; 151,9)	149,7*° (145,8; 154,0)	124,2 (120,2; 132,5)	< 0,001
Диастолическое АД, мм рт. ст.	86,1 (83,6; 87,2)	101,2 * (98,1; 103,9)	103,1**° (101,7; 105,1)	79,5 (77,5; 81,8)	< 0,001
Среднее гемодинамическое АД, мм рт. ст.	104,8 (104,8; 108,2)	106,3 (110,2; 113,5)	111,1* (107,7; 114,8)	94,36 (90,4; 96,5)	< 0,001
ЧСС, ударов в минуту	74,3 (70,5; 78,0)	76,4 (70,3; 84,2)	83,9* (81,3; 87,1)	68,5 (63,8; 72,9)	< 0,001

Примечание: p – статистическая значимость различий; различия статистически значимы на уровне $p < 0,001$: ** – всех групп по сравнению с группой контроля; различия статистически значимы на уровне $p < 0,05$: * – всех групп по сравнению с группой контроля; ° – группы ВБ + АГ по сравнению с группой ВБ.

Исследование показало, что у пациентов с сочетанием ВБ и АГ наблюдается статистически значимое повышение вариабельности дневного САД и ДАД, а также пульсового АД в 1,02–1,49 раза в сравнении с группами ВБ и контроля ($p < 0,05$; $p < 0,001$). При этом между группами ВБ в сочетании с АГ и АГ значимых различий не было. Анализ степени ночного снижения САД и ДАД в группе ВБ в сочетании с АГ выявил достоверные отличия от групп ВБ и контроля в 1,07–1,59 раза ($p < 0,05$; $p < 0,001$), а в группе АГ – в 1,13–1,49 раза ($p < 0,05$; $p < 0,001$) соответственно. Скорость утреннего подъема САД и ДАД была более высокой в группах ВБ в сочетании с АГ и АГ, статистически значимо отличаясь от групп ВБ и контроля ($p < 0,05$). При этом между собой данные групп ВБ в сочетании с АГ и АГ достоверно не отличались. Результаты продемонстрированы в таблице 13.

Таблица 13 – Параметры СМАД в группах исследования; Ме [Q1; Q3]

Параметры СМАД	ВБ (n = 104)	АГ (n = 107)	ВБ + АГ (n = 101)	Контрольная группа (n = 119)	p
Вариабельность САД днем, мм рт. ст.	11,8 × (11,1; 12,6)	14,5** (13,4; 15,8)	15,3*** (14,6; 17,2)	10,3 (9,6; 11,1)	< 0,001
Вариабельность САД ночью, мм рт. ст.	11,5 (10,9; 12,1)	13,6** (12,8; 14,6)	15,0*** (14,0; 16,5)	9,6 (9,1; 10,2)	< 0,001
Вариабельность ДАД днем, мм рт. ст.	11,5 (10,9; 11,9)	13,6** (12,8; 14,2)	14,8*** (14,5; 15,3)	9,1 (8,7; 9,5)	< 0,001
Вариабельность ДАД ночью, мм рт. ст.	10,7 (10,5; 11,4)	12,1** (11,3; 12,8)	12,9** (12,4; 13,3)	8,1 (7,6; 8,8)	< 0,001
Пульсовое АД, мм рт. ст.	32,33 (32,15; 32,59)	32,95 (32,57; 33,44)	33,54 (33,30; 33,85)	30,74 (30,42; 31,06)	< 0,001
Скорость утреннего подъема САД, мм рт. ст.	8,6 (8,5; 8,9)	9,9** (9,4; 10,3)	10,3** (10,0; 10,5)	7,4 (6,9; 8,0)	< 0,001
Скорость утреннего подъема ДАД, мм рт. ст.	3,5 × (3,4; 3,9)	5,3** (4,8; 5,7)	6,2*** (5,9; 6,4)	2,9 (2,5; 3,2)	< 0,001

Продолжение таблицы 13

Параметры СМАД	ВБ (n = 104)	АГ (n = 107)	ВБ + АГ (n = 101)	Контрольная группа (n = 119)	p
Степень ночного снижения САД, %	13,5 [×] (13,0; 13,7)	16,6 (16,1; 17,0)	8,4 ^{**^∞} (8,1; 8,9)	14,2 (13,6; 14,6)	< 0,001
Степень ночного снижения ДАД, %	13,1 (12,4; 13,4)	14,6 (13,5; 15,3)	5,3 ^{**^∞} (4,8; 6,0)	13,8 (13,2; 14,2)	< 0,001
Примечания: p – статистическая значимость различий; различия статистически значимы на уровне p < 0,001: ** – всех групп по сравнению с группой контроля; ^^ – группы ВБ + АГ по сравнению с группой АГ; ∞ – группы ВБ + АГ по сравнению с группой ВБ; различия статистически значимы на уровне p < 0,05: ° – группы ВБ + АГ по сравнению с группой ВБ; × – группы ВБ по сравнению с группой АГ.					

Изучение структуры и функции левых отделов сердца показало, что ММЛЖ, ИММЛЖ, ТМЖП, ТМЖП, ТЗСЛЖ, КСОЛЖ и КДОЛЖ, КДРЛЖ, УО были значительно увеличены в группах с АГ и ВБ в сочетании с АГ по сравнению с контрольной группой (p < 0,05; p < 0,001). Группа ВБ в сочетании с АГ имела более высокий показатель ИММЛЖ в 1,22 раза по сравнению с группой ВБ (p < 0,05), а группа АГ – только в 1,07 раза. ФВ левого желудочка была статистически значимо ниже в группах АГ и ВБ в сочетании с АГ (60,8 и 61,2 против 63,75 и 64,8 соответственно, p < 0,05), но не ниже референсных значений (норма ФВ левого желудочка для взрослого человека составляет 55–70 %, 40–55 % говорит о сниженной ФВ, показатель менее 40 % и еще более низкие значения ФВ указывают на сердечную недостаточность). Таблица 14 содержит данные, полученные с помощью доплер-ЭхоКГ.

Таблица 14 – Структура и функция ЛЖ в группах исследования; Ме [Q1; Q3]

Показатель	ВБ (n = 104)	АГ (n = 107)	ВБ + АГ (n = 101)	Контрольная группа, (n = 119)	p
ММЛЖ, г	185,66 ^{**×} (181,60; 197,53)	206,97 [*] (192,10; 218,41)	220,94 ^{**°} (212,88; 229,05)	117,72 (106,89; 128,17)	< 0,001
ИММЛЖ, г/м	114,10 ^{**} (109,12; 125,73)	122,08 [*] (107,47; 129,88)	139,67 ^{**°} (128,06; 144,30)	82,07 (77,45; 87,68)	< 0,001
ТМЖП, см	1,05 (0,99; 1,09)	1,14 [*] (1,09; 1,18)	1,21 [*] (1,17; 1,24)	0,93 (0,91; 0,95)	< 0,001
ТЗСЛЖ, см	1,04 (0,99; 1,07)	1,12 [*] (1,06; 1,17)	1,18 [*] (1,14; 1,22)	0,96 (0,88; 1,02)	< 0,001
КДОЛЖ, мл	103,75 [*] (100,10; 110,05)	120,5 [*] (111,7; 130,6)	129,5 ^{**°} (117,25; 134,35)	94,1 (87,9; 101,1)	< 0,001
КСОЛЖ, мл	50,9 [*] (48,7; 53,88)	54,8 [*] (50,3; 57,5)	58,3 ^{**°} (54,4; 61,2)	42,3 (38,8; 44,3)	< 0,001
КДРЛЖ, см	4,9 (4,8; 5,1)	5,1 (4,9; 5,3)	5,4 [*] (5,1; 5,5)	4,8 (4,5; 5,0)	< 0,001
УО, мл	72,45 (68,83; 76,38)	75,2 [*] (70,5; 78,6)	78,7 [*] (74,7; 82,0)	64,8 (60,7; 69,5)	< 0,001
ФВ, %	63,75 [*] (61,73; 65,98)	60,8 [*] (58,4; 63,9)	61,2 [°] (58,0; 63,3)	64,8 (63,0; 69,0)	< 0,001
Пик Е ЛЖ, м/с	0,90 (0,88; 0,91)	0,89 (0,87; 0,91)	0,88 (0,86; 0,90)	0,90 (0,87; 0,93)	< 0,001
Пик А ЛЖ, м/с	0,73 (0,71; 0,74)	0,79 [*] (0,77; 0,82)	0,84 ^{**^°} (0,83; 0,86)	0,64 (0,62; 0,66)	< 0,001
Е/А ЛЖ	1,11 [*] (1,00; 1,26)	0,96 [*] (0,84; 1,06)	0,89 ^{**} (0,75; 1,01)	1,38 (1,22; 1,50)	< 0,001
DT, мс	193,75 (190,73; 195,88)	197,5 (196,6; 199,0)	219,2 ^{^°} (216,1; 220,4)	180,0 (176,3; 183,7)	< 0,001

Примечания: p – статистическая значимость различий; различия статистически значимы на уровне $p < 0,001$: ** – всех групп по сравнению с группой контроля; различия статистически значимы на уровне $p < 0,05$: * – всех групп по сравнению с группой контроля; ^ – группы ВБ + АГ по сравнению с группой АГ; ° – группы ВБ + АГ по сравнению с группой ВБ; × – группы ВБ по сравнению с группой АГ.

По результатам анализа диастолической функции ЛЖ по

транстрикуспидальному кровотоку установлено, что скорость раннего диастолического наполнения ЛЖ (пик Е) имеет тенденцию к снижению в группе пациентов с сочетанием ВБ и АГ в сравнении с группами ВБ, АГ и контроля. Скорость позднего диастолического наполнения ЛЖ А была выше в группе ВБ в сочетании с АГ, чем в группах АГ, ВБ и контроля ($p < 0,05$; $p < 0,05$; $p < 0,001$). Группы АГ и сочетания ВБ и АГ также показали значительное уменьшение отношения скорости раннего диастолического наполнения ЛЖ (пик Е) к скорости позднего диастолического наполнения ЛЖ (пик А), статистически значимо отличающееся от контрольной группы ($p < 0,001$). В группе пациентов с ВБ в сочетании с АГ DT было выше нормы (> 200 мс) и составило 219,2 м/с (216,1; 220,4), значительно отличаясь от групп ВБ, АГ и контроля ($p < 0,05$).

В таблице 15 представлена сравнительная характеристика антигипертензивной терапии у пациентов с АГ и сочетанием ВБ и АГ с учетом частоты назначения разных классов препаратов в составе терапии. Анализ назначаемых классов антигипертензивных препаратов существенных отличий между группами не показал.

Таблица 15 – Группы антигипертензивных препаратов у больных в исследуемых группах

Группа препаратов	АГ n = 107	ВБ + АГ n = 101	p
Ингибиторы АПФ	15,0 % (16/107)	8,9 % (9/101)	0,042*
Блокаторы рецепторов ангиотензина II	27,1 % (29/107)	31,7 % (32/101)	0,275
Блокаторы медленных кальциевых каналов (дигидропиридиновые)	2,8 % (3/107)	4 % (3/101)	0,023 *
Бета-адреноблокаторы	4,7 % (5/107)	2 % (2/101)	<0,001
Тиазидные диуретики	3,7 % (4/107)	4 % (3/101)	0,473

Продолжение таблицы 15

Группа препаратов	АГ n = 107	ВБ + АГ n = 101	p
Комбинированная терапия из двух препаратов	35,5 % (38/107)	48,5 % (49/101)	0,039*
Не получали терапию или получали нерегулярно	12,84 % (12/107)	3,0 % (3/101)	< 0,001
Примечание: p – статистическая значимость различий: * – различия статистически значимы на уровне $p < 0,05$.			

Таблица 16 демонстрирует анализ гиполипидемической терапии у пациентов с АГ и сочетанием ВБ и АГ в отношении частоты назначения разных классов препаратов в составе терапии. Анализ назначаемых классов гиполипидемических препаратов существенных отличий между группами не выявил.

Таблица 16 – Группы гиполипидемических препаратов у больных в исследуемых группах

Группа препаратов	АГ n=107	ВБ+АГ n=101	p
Статины	64,5 % (69/107)	53,5 % (54/101)	0,061
Комбинированная терапия статином + эзетимиб	12,1 % (13/107)	17,8 % (18/101)	0,037*
Комбинированная терапия эзетимиб + PCSK9	—	—	—
Не получали терапию или получали нерегулярно	23,4 % (25/107)	28,7 % (29/101)	0,057
Примечание: p – статистическая значимость различий: * – различия статистически значимы на уровне $p < 0,05$.			

3.4 Нутритивные и метаболические параметры (оценка антропометрических показателей, фактического питания, биоимпедансометрия) больных при вибрационной болезни в сочетании с артериальной гипертензией

Всем больным в соответствии с протоколом исследования были выполнены антропометрия и анализ композиционного состава тела методом биоимпедансометрии (Таблица 17).

Таблица 17 – Антропометрические параметры и композиционный состав тела в исследуемых группах; Me [Q1; Q3]

Показатель	Группы исследования				p
	ВБ (n = 104)	АГ (n = 107)	ВБ + АГ (n = 101)	Контрольная группа (n = 119)	
Вес, кг	94 [×] (89; 99)	109 [*] (98; 117)	110 ^{*°} (104; 115)	88 (79; 94)	< 0,001
ИМТ	31,39 ^{**} (29,90; 32,70)	34,32 [*] (33,50; 35,20)	35,53 ^{*°} (33,10; 38,86)	29,06 (28,70; 29,40)	< 0,001
Окружность талии, см	95,0 ^{**} (91; 100)	98,0 [*] (94; 103)	100,0 ^{*^°} (98; 105)	88,0 (85; 90)	< 0,001
Окружность бёдер, см	108,0 ^{**} (106; 110)	109,0 [*] (107; 112)	111,0 ^{*^°} (110; 113)	107 (106; 108)	< 0,001
Соотношение ОТ / ОБ	0,88 ^{**} (0,85; 0,91)	0,91 [*] (0,87; 0,93)	0,91 ^{*°} (0,89; 0,93)	0,82 (0,80; 0,84)	< 0,001
Жировая масса, норма по росту, кг	34,5 ^{**} (31,3; 37,6)	37,4 [*] (34,8; 39,7)	36,8 ^{*°} (33,7; 38,5)	28,7 (27,6; 32,4)	< 0,001
Жировая масса, %	37,8 ^{**} (35,4; 40,6)	41,7 [*] (39,5; 43,8)	39,9 ^{*^°} (37,4; 42,6)	36,1 (32,7; 37,9)	< 0,001
Тощая масса, кг	46,6 ^{**} (44,5; 49,3)	44,7 [*] (42,4; 47,2)	44,0 ^{*°} (40,4; 47,1)	50,1 (48,4; 52,3)	< 0,001

Продолжение таблицы 17

Показатель	Группы исследования				p
	ВБ (n = 104)	АГ (n = 107)	ВБ + АГ (n = 101)	Контрольная группа (n = 119)	
Активно-клеточная масса, кг	25,3* (23,6; 27,3)	25,3* (24,3; 27,6)	21,5**^° (20,1; 25,3)	30,9 (28,3; 32,9)	< 0,001
Активно-клеточная масса, %	52,4* (51,0; 53,2)	51,9 (50,9; 54,4)	50,8* (49,6; 54,7)	52,7 (51,8; 53,6)	< 0,001
Скелетно-мышечная масса, кг	20,5 (18,6; 21,4)	19,9 (18,1; 22,3)	18,6*^° (17,6; 20,2)	20,6 (18,8; 22,7)	< 0,001
Водный спектр организма, кг	38,0* (37,0; 39,1)	40,9* (39,9; 42,3)	39,3*^° (37,9; 40,9)	34,4 (33,4; 35,6)	< 0,001
Фазовый угол (50 кГц), град	5,00*** (4,4; 5,4)	5,39* (5,0; 5,8)	4,9** (4,5; 5,4)	6,39 (6,0; 6,6)	< 0,001
Примечания: p – статистическая значимость различий; различия статистически значимы на уровне $p < 0,001$: ** – всех групп по сравнению с группой контроля; различия статистически значимы на уровне $p < 0,05$: * – всех групп по сравнению с группой контроля; ^ – группы ВБ + АГ по сравнению с группой АГ; ° – группы ВБ + АГ по сравнению с группой ВБ; * – группы ВБ по сравнению с группой АГ.					

Результаты данных исследования компонентного состава тела и нутритивного статуса выявили статистически значимые различия между группами в зависимости от величины показателя ИМТ: ожирение 1-й ст. установлено у 74,0 % больных ВБ, 72,9 % – АГ и 43,4 % – ВБ в сочетании с АГ; ожирение 2-й ст. – у 27,1 % в группе АГ и 39,6 % – в группе сочетания ВБ и АГ, причем в последней – у 15,8 % установлено ожирение 3-й ст., а в группе контроля все пациенты характеризовались избыточной массой тела, не достигающей степени ожирения. Определено, что группы ВБ, АГ и ВБ в сочетании с АГ отличаются от контроля по весу в 1,07; 1,24; 1,25 раза, ИМТ – в 1,08; 1,16; 1,22, окружности талии – в 1,08; 1,11; 1,14 и индексу ОТ / ОБ – в 1,07; 1,08; 1,08 раза, при этом существенной разницы между группами по данным показателям не

обнаружено. Продemonстрированы достоверные различия показателя АКМ: в группах ВБ в сочетании с АГ, только ВБ и только АГ отмечено снижение доли АКМ в сравнении с группой контроля в 1,44 ($p < 0,001$); 1,22; 1,22 раза соответственно ($p < 0,05$). Установлено, что водный спектр организма в группе АГ статистически значимо превышал значения групп ВБ, сочетания ВБ и АГ и контроля в 1,08; 1,14; 1,19 раза соответственно ($p < 0,05$).

Показатель фазового угла по результатам биоимпедансометрии в группах ВБ в сочетании с АГ, ВБ и АГ по сравнению с контрольной группой продемонстрировал достоверное снижение в 1,30; 1,28 ($p < 0,001$); 1,19 раза ($p < 0,05$). Причем самым низким он оказался в группе сочетания ВБ и АГ, что опосредованно свидетельствует о снижении интенсивности метаболических процессов на клеточном уровне.

Для оценки рациона питания была использована специальная программа «Анализ состояния питания человека» (версия 1.2.4 ФГБУН «ФИЦ питания, биотехнологии и безопасности пищи»), разработанная ФГБУН «ФИЦ питания, биотехнологии и безопасности пищи» (НИИ питания РАМН). Эта программа анализирует данные о состоянии питания человека, основываясь на его антропометрических показателях, возрасте, поле и информации о питании и физической активности. Она также оценивает пищевую ценность различных групп продуктов для каждого пациента и выдает заключение о том, соответствует ли его рацион рекомендуемому уровню потребления микро- и макронутриентов.

По уровню двигательной активности все пациенты исследуемых групп относились к I группе (очень низкая физическая активность; мужчины), коэффициент физической активности – 1,4.

Представляет интерес анализ фактических показателей питания и отклонений от вариантов нормы. В таблице 18 приведены фактические показатели компонентов структуры питания в зависимости от группы исследования.

Таблица 18 – Значения отдельных показателей компонентов структуры питания в зависимости от группы исследования; Me [Q1; Q3]

Структура питания	Группы исследования				p
	ВБ (n = 104)	АГ (n = 107)	ВБ + АГ (n = 101)	Контрольная группа (n = 119)	
Белок	83,45 (78,2; 88,3)	85,4 (81,7; 89,7)	86,7 (82,1; 90,0)	82,8 (76,4; 86,7)	0,251
Холестерин	375,5 (330,8; 312,8)	357,3 (317,2; 382,5)	396,3 (358,8; 464,1)	352,5 (303,3; 384,3)	0,072
Пищевые волокна	6,9 (6,0; 8,7)	7,4 (6,3; 9,5)	6,9 (5,5; 8,5)	7,7 (5,6; 10,0)	0,091
Натрий	2,9 (2,6; 3,4)	3,2 (2,7; 3,7)	3,3 (2,9; 4,1)	3,1 (1,9; 3,4)	0,401
Кальций	896,0 (704,0; 996,1)	879,0 (755,2; 1109,8)	902,2 (695,4; 1058,5)	918,1 (730,7; 1123,8)	0,645
Магний	309,0 (262,5; 346,8)	312,2 (259,8; 363,6)	303,3 (243,1; 356,1)	309,2 (253,1; 369,9)	0,082
Железо	19,8 (18,6; 21,7)	18,6 (17,3; 20,6)	19,8 (18,5; 22,1)	18,9 (16,6; 20,7)	0,235
Витамин А	941,9 (800,4; 1170,1)	1001,9 (889,1; 1202,1)	919,8 (777,6; 1185,3)	1005,7 (834,8; 1236,2)	0,061
Витамин В1	0,9 (0,7; 1,1)	1,0 (0,9; 1,1)	0,8 (0,7; 1,0)	1,0 (0,8; 1,2)	0,073
Витамин В2	1,1 (1,0; 1,3)	1,1 (0,9; 1,4)	1,0 (0,8; 1,3)	1,1 (0,8; 1,3)	0,302
Ниацин	10,9 (10,0; 12,6)	12,4 (11,5; 13,6)	10,2 (8,4; 12,1)	12,1 (9,8; 14,4)	0,272
Витамин С	124,7 (104,1; 159,2)	125,3 (95,2; 179,7)	118,5 (82,8; 166,5)	120,7 (103,9; 161,2)	0,061
Общий жир	107,1 (96,1; 115,3)	102,2 (93,8; 117,1)	107,7 (95,0; 119,9)	104,9 (84,6; 117,5)	0,074
НЖК	34,1 (30,3; 40,0)	34,6 (28,9; 37,3)	36,1 (31,8; 43,9)	35,3 (30,8; 38,5)	0,451

Продолжение таблицы 18

Структура питания	Группы исследования				p
	ВБ (n = 104)	АГ (n = 107)	ВБ + АГ (n = 101)	Контрольная группа (n = 119)	
ПНЖК	24,2 (20,4; 29,7)	24,9 (18,6; 27,4)	26,0 (20,1; 29,9)	23,7 (18,6; 278,8)	0,305
n 3 – ПНЖК	2,5 (2,1; 3,1)	2,4 (1,9; 2,9)	2,7 (2,2; 3,4)	2,5 (2,0; 2,7)	0,063
n 6 – ПНЖК	22,7 (18,1; 25,9)	21,5 (18,4; 24,6)	22,7 (20,3; 25,6)	20,6 (17,7; 23,2)	0,322
Добавленный сахар	43,3 (38,8; 53,0)	42,8 (34,2; 52,6)	41,0 (36,4; 48,9)	42,8 (32,1; 53,8)	0,655
Общие углеводы	243,0 (208,7; 274,5)	247,3 (211,4; 277,3)	246,9 (207,2; 279,8)	239,8 (196,0; 269,0)	0,702
Примечания: p – статистическая значимость различий.					

Оценка фактического питания выявила неблагоприятный рацион питания во всех исследуемых группах, включая группу контроля. Определены увеличение в рационе жирового компонента при дефиците омега-3 ПНЖК, повышенное потребление натрия, холестерина и углеводов, а также повышенное потребление добавленного сахара. Установлено существенное по сравнению с референсными значениями снижение содержания в пищевом рационе таких компонентов, как клетчатка, витамины и микроэлементы.

3.5 Оценка показателей белкового, углеводного и липидного обмена при вибрационной болезни в сочетании с артериальной гипертензией

Анализ белкового обмена продемонстрировал (Таблица 19), что в группе АГ значимых сдвигов относительно контрольных показателей не было, тогда как при отсутствии заметных изменений в содержании общего белка и альбумина в группе ВБ в сочетании с АГ выявлено достоверное снижение преальбумина,

отличавшееся от показателей группы АГ и контрольной группы в 1,19; 1,21 раза ($p < 0,05$), а в группе ВБ – в 1,16 раза в сравнении с контролем ($p < 0,05$).

Относительное количество лимфоцитов в крови оказалось статистически значимо повышено в группах ВБ в сочетании с АГ, ВБ и АГ по сравнению с контрольной группой в 1,52; 1,46; 1,53 раза соответственно ($p < 0,001$). Анализ показателя трансферрина крови в группах исследования отклонений от референсных значений не обнаружил, точно так же как и достоверных различий.

Таблица 19 – Параметры белкового обмена в группах исследования; Ме [Q1; Q3]

Показатель	ВБ (n = 104)	АГ (n = 107)	ВБ + АГ (n = 101)	Контрольная группа, (n = 119)	p
Общий белок, г/л	74,8 (72,3; 76,7)	76,4 (74,1; 78,1)	74,5 (72,7; 76,9)	78,7 (76,4; 81,1)	0,003
Альбумин, г/л	39,8 (36,2; 44,8)	41,7 (36,6; 46,7)	38,3 (34,8; 41,6)	44,0 (40,0; 46,7)	0,402
Преальбумин, мг/дл	19,3 * (17,8; 21,6)	22,0 (20,6; 23,3)	18,45 *^ (16,1; 22,8)	22,4 (20,2; 26,1)	0,391
Относительное количество лимфоцитов, %	41,4 ** (38,6; 43,8)	39,8 ** (35,9; 43,2)	41,6 ** (39,6; 45,6)	27,2 (24,8; 29,7)	< 0,001
Трансферрин, мг/дл	236,0 (228,3; 241,8)	244,0 (239,0; 251,0)	231,0 (225,0; 237,0)	255,0 (247,0; 261,0)	0,417
Примечание: p – статистическая значимость различий: различия статистически значимы на уровне $p < 0,001$; ** – всех групп по сравнению с группой контроля; различия статистически значимы на уровне $p < 0,05$; * – всех групп по сравнению с группой контроля; ^ – группы ВБ + АГ по сравнению с группой АГ.					

В группах ВБ и АГ выявлена дислипидемия с повышением содержания ОХС в 1,16 ($p < 0,05$); 1,06 раза, ХС ЛПОНП в 1,5; 1,83 раза ($p < 0,001$) и ИА в 1,76; 1,95 раза ($p < 0,001$) в сравнении с контрольными показателями.

Группа сочетания ВБ и АГ продемонстрировала наибольший дисбаланс липидного спектра: значения атерогенных фракций по многим позициям

достоверно превышали показатели групп сравнения и контроля, в том числе ХС ЛПНП в 1,08; 1,14 раза был выше соответствующих значений групп ВБ и АГ, контроля – в 1,38 раза ($p < 0,001$); ХС ЛПОНП – в 1,22 раза группы АГ ($p < 0,05$) и в 1,83 раза – группы контроля ($p < 0,001$); триглицеридов – в 1,08 группы ВБ, в 1,47; 1,79 раза ($p < 0,001$) – групп АГ и контроля соответственно. При этом показатели ХС ЛПВП оказались снижены в 1,4 раза ($p < 0,001$) по сравнению со значениями группы контроля, в 1,3 и 1,2 раза – с группами АГ ($p < 0,001$) и ВБ ($p < 0,05$). В этой же группе показано увеличение ИА в 2,10 раза ($p < 0,001$) относительно показателей контроля и в 1,19 раза – группы АГ ($p < 0,05$). В таблице 20 показаны параметры липидного обмена в зависимости от группы исследования.

Таблица 20 – Параметры липидного обмена в группах исследования; Ме [Q1; Q3]

Показатель	ВБ (n = 104)	АГ (n = 107)	ВБ + АГ (n = 101)	Контрольная группа, (n = 119)	p
ОХ, ммоль/л	5,9 ** (5,6; 6,6)	5,4 (5,1; 6,2)	6,1* (5,8; 6,5)	5,1 (4,6; 5,5)	< 0,001
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,2 (1,0; 1,3)	1,3 (1,1; 1,6)	1,0 **^^° (0,8; 1,3)	1,4 (1,2; 1,6)	< 0,001
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,7* (3,2; 4,2)	3,5 (3,1; 3,9)	4,0** (3,6; 4,2)	2,9 (2,7; 3,2)	< 0,001
ХС ЛПОНП, ммоль/л	1,1** (0,9; 1,3)	0,9** (0,7; 1,2)	1,1**^ (0,9; 1,4)	0,6 (0,4; 0,8)	< 0,001
ТГ, ммоль/л	2,3** (2,0; 2,6)	1,7 (1,5; 2,1)	2,5**^^ (2,3; 2,7)	1,4 (1,1; 1,6)	< 0,001
Индекс атерогенности, у.е.	4,1** (3,8; 4,4)	3,7** (3,0; 4,2)	4,4**^ (4,0; 4,7)	2,1 (1,8; 2,5)	< 0,001
Примечание: p – статистическая значимость различий: различия статистически значимы на уровне $p < 0,001$: ** – всех групп по сравнению с группой контроля; ^^ – группы ВБ + АГ по сравнению с группой АГ; различия статистически значимы на уровне $p < 0,05$: * – всех групп по сравнению с группой контроля; ^ – группы ВБ + АГ по сравнению с группой АГ; ° – группы ВБ + АГ по сравнению с группой ВБ; × – группы ВБ по сравнению с группой АГ.					

Анализ углеводного обмена не выявил отклонений от референсных значений, а также существенных различий в исследуемых группах (Таблица 21).

Таблица 21 –Параметры углеводного обмена в группах исследования; Ме [Q1; Q3]

Показатель	ВБ (n = 104)	АГ (n = 107)	ВБ + АГ (n = 101)	Контрольная группа, (n = 119)	p
Глюкоза крови, ммоль/л	5,3 (5,1; 5,5)	5,5 (5,3; 5,7)	5,5 (5,2; 5,7)	5,2 (4,9; 5,4)	0,341
Инсулин, мкМЕд/мл	8,4 (7,9; 8,8)	8,5 (8,0; 8,9)	8,7 (8,2; 9,0)	8,2 (7,6; 8,9)	0,403
Гликозилированный гемоглобин, %	5,0 (4,7; 5,5)	5,3 (4,9; 5,6)	5,2 (4,8; 5,6)	4,8 (4,6; 5,1)	0,251
Индекс НОМА-IR	2,1 (1,8; 2,4)	2,3 (2,1; 2,5)	2,4 * (2,1; 2,6)	2,0 (1,8; 2,2)	0,072
Примечание: p – статистическая значимость различий: * – различия статистически значимы по сравнению с группой контроля на уровне $p < 0,05$.					

Были оценены корреляционные взаимосвязи функциональных тестов основных анализаторов, системной гемодинамики, показателей антропометрии, биоимпедансометрии и биохимического профиля со стажем работы во вредных условиях труда - воздействие локальной вибрации. Таблица 22 демонстрирует наиболее значимые ассоциации.

Таблица 22 – Результаты оценки корреляционных взаимосвязей

Показатели, ед. изм.	R Spearman
ВБ (n = 104)	
Стаж, лет & Вибрационная чувствительность справа в мм (частота 250)	0,743*
Стаж, лет & Вибрационная чувствительность слева в мм (частота 250)	0,816*
Стаж, лет & Вибрационная чувствительность справа в мм (частота 500)	0,831*
Стаж, лет & Вибрационная чувствительность слева в мм (частота 500)	0,798*
Стаж, лет & Тощая масса, кг	–0,937*
Стаж, лет & Скелетно-мышечная масса, кг	–0,954*
Стаж, лет & Индекс атерогенности, у. е.	0,964*

Продолжение таблицы 22

Показатели, ед. изм.	R Spearman
ВБ + АГ (n = 101)	
Стаж, лет & Вибрационная чувствительность справа в мм (частота 250)	0,783*
Стаж, лет & Вибрационная чувствительность слева в мм (частота 250)	0,817*
Стаж, лет & Вибрационная чувствительность справа в мм (частота 500)	0,931*
Стаж, лет & Вибрационная чувствительность слева в мм (частота 500)	0,903*
Стаж, лет & Степень ночного снижения САД, %	–0,904*
Стаж, лет & Степень ночного снижения ДАД, %	–0,890*
Стаж, лет & ИММЛЖ, г/м	0,833*
Стаж, лет & Соотношение ОТ / ОБ	0,924*
Стаж, лет & Жировая масса (кг), нормированная по росту	0,786*
Стаж, лет & АКМ (кг)	–0,813*
Стаж, лет & Фазовый угол (50 кГц), град.	–0,895*
Стаж, лет & Преальбумин, г/л	–0,878*
Стаж, лет & Индекс атерогенности, у. е.	0,763*
Примечание: * – корреляция Спирмена значима на уровне 0,05 (двухсторонняя).	

Группа ВБ обнаруживает достоверную тесную прямую взаимосвязь стажа работы во вредных условиях труда с показателями функциональных тестов основных анализаторов – ВЧ справа и слева ($r = 0,912$ и $r = 0,415$ при $p < 0,05$), а также ИА ($r = 0,964$ при $p < 0,05$). Обратная направленность касалась показателей биоимпедансометрии – ТМ и СММ ($r = -0,954$ и $r = -0,964$ при $p < 0,05$).

Группа ВБ в сочетании с АГ демонстрирует достоверную тесную прямую взаимосвязь стажа работы во вредных условиях труда с ВЧ справа и слева на частотах 250 и 500 Гц ($r = 0,783$, $r = 0,817$, $r = 0,931$ и $r = 0,903$ при $p < 0,05$), параметрами ЭхоКГ – ИММЛЖ ($r = 0,833$ при $p < 0,05$), показателями антропометрии – индексом ОТ / ОБ ($r = 0,924$, при $p < 0,05$), биоимпедансометрии – ЖМНПР ($r = 0,786$, при $p < 0,05$) и ИА ($r = 0,763$, при $p < 0,05$) при обратной направленности параметров СМАД – степени ночного снижения САД и степени

ночного снижения ДАД ($r = -0,904$ и $r = -0,890$, при $p < 0,05$), АКМ и фазового угла ($r = -0,813$ и $r = -0,895$, при $p < 0,05$), преальбумина ($r = -0,878$, при $p < 0,05$).

Данные результаты свидетельствуют о клинико-функциональных и нутритивно-метаболических сдвигах в ответ на длительную экспозицию локальной вибрации.

Резюме

В результате исследования было выявлено, что для больных ВБ в сочетании с АГ характерны нарушения адаптационных возможностей организма, которые проявляются в виде головных болей, головокружения, слабости, раздражительности и нарушения сна. В отличие от групп ВБ и АГ, в этой группе были выявлены специфичные жалобы, связанные с периферическими сосудистыми расстройствами, такие как парестезии, судороги, приступы акроангиоспазмов и зябкость кистей. Эти изменения выявлялись чаще, чем в других группах исследования.

В группе ВБ в сочетании с АГ посредством проведения функциональных тестов фиксировалось нарастание мышечной слабости, снижение кожной температуры кистей, увеличение порогов болевой и ВЧ (на частоте 250–500 Гц) в сравнении с контрольными значениями в 1,25 раза, 1,45 раза, 1,32 раза и 1,23 раза соответственно ($p < 0,001$).

Клинико-anamnestическая характеристика больных группы АГ и сочетания ВБ и АГ демонстрирует, что это типичные пациенты I и II стадии артериальной гипертензии, с умеренным и высоким сердечно-сосудистым риском.

Согласно проведенной оценке системной гемодинамики группа ВБ в сочетании с АГ характеризуется преобладанием систоло-диастолического варианта АГ с высокой изменчивостью показателей САД и ДАД. Также у пациентов этой группы наблюдаются более низкая скорость ночного снижения САД и ДАД, увеличение скорости утреннего подъема САД и ДАД. Кроме того, у пациентов этой группы отмечается повышение параметров ММЛЖ, ИММЛЖ,

ТМЖП, ТЗСЛЖ, КСОЛЖ, КДОЛЖ, КДРЛЖ, УО и снижение ФВ в сравнении с группой контроля ($p < 0,001$), но не ниже показателей нормы ($> 55 \%$). В группе АГ изменения аналогичных показателей менее выражены.

Группы АГ и ВБ в сочетании с АГ демонстрируют статистически значимое снижение отношения E / A ($p < 0,001$; $p < 0,001$) и повышение ДТ по сравнению с контролем ($p < 0,05$; $p < 0,001$).

Анализ антигипертензивной и гиполипидемической терапии у пациентов с АГ и сочетанием ВБ и АГ с учетом частоты назначения разных классов препаратов в составе терапии существенных отличий между группами не показал.

По данным показателя ИМТ установлены статистически значимые различия между исследуемыми группами: ожирение 1-й ст. констатировано у 74,0 % больных ВБ, 72,9 % – АГ и 43,4 % – сочетания ВБ и АГ; ожирение 2-й ст. – у 27,1 % в группе АГ и 39,6 % в группе ВБ в сочетании с АГ, причем в последней у 15,8 % выявлено ожирение 3-й ст., а в группе контроля все больные характеризовались избыточной массой тела.

ВБ в сочетании с АГ характеризуется изменениями антропометрических параметров и композиционного состава тела, заключающимися в достоверном увеличении индекса ОТ / ОБ, ЖМНПР при снижении показателей АКМ и фазового угла.

Оценка характера питания свидетельствует о преобладании неблагоприятного пищевого рациона во всех исследуемых группах с увеличением в его составе жирового компонента при дефиците омега-3 ПНЖК, повышенным потреблением натрия, холестерина и углеводов, а также увеличенным потреблением добавленного сахара на фоне снижения содержания клетчатки, витаминов и микроэлементов, при этом не было обнаружено значимых отличий от контрольных значений.

При анализе обмена белков было обнаружено достоверное снижение преальбумина в группе ВБ в сочетании с АГ, которое отличалось от показателей групп ВБ, АГ и контроля в 1,2 раза ($p < 0,05$). Это позволяет сделать вывод о значимых изменениях в белковом обмене.

При оценке липидного спектра в группе ВБ в сочетании с АГ отмечается наибольший дисбаланс: значения атерогенных фракций, ХС ЛПНП, ХС ЛПОНП и триглицеридов достоверно превышали значения контроля, при этом ХС ЛПВП оказался сниженным по сравнению со значениями других групп. В этой же группе показано увеличение ИА относительно показателей контроля и группы АГ ($p < 0,001$).

На основании вышеизложенного можно сделать вывод, что особенности клинической картины, изменения параметров функциональных тестов, системной гемодинамики, антропометрических показателей, композиционного состава тела, а также белкового и липидного обменов дают возможность рассматривать ВБ в сочетании с АГ как более тяжелую форму, в отличие от только ВБ и только АГ.

Проведенная оценка ассоциаций продемонстрировала производственную обусловленность клинико-функциональных и нутритивно-метаболических нарушений в группе ВБ и ВБ в сочетании с АГ.

ГЛАВА 4 МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МАРКЕРЫ ВИБРАЦИОННОЙ БОЛЕЗНИ В СОЧЕТАНИИ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

4.1 Показатели адипокинового профиля и 25 ОН витамина D при вибрационной болезни в сочетании с артериальной гипертензией

Анализ уровня адипокинов показал (Таблица 23), что для группы ВБ в сочетании с АГ характерны низкие показатели лептин-связывающего рецептора – в 1,52 раза в сравнении с группой контроля ($p < 0,001$), в 1,17 раза по сравнению с группой АГ ($p < 0,05$) и в 1,10 раза в отличие от группы ВБ ($p < 0,05$). В группе сочетания ВБ и АГ выявлено повышение резистина в 1,53 раза в сравнении с группой контроля ($p < 0,001$), в 1,23 раза – в отличие от группы ВБ ($p < 0,05$), в 1,19 раза – по сравнению с группой АГ ($p < 0,05$). Содержание АДИ оказалось сниженным в группе ВБ в сочетании с АГ в 1,64 раза по сравнению с группой контроля ($p < 0,001$), в отличие от группы АГ – в 1,26 раза ($p < 0,05$), в сравнении с группой ВБ – в 1,35 раза ($p < 0,001$). Исходя из полученных результатов, можно предположить, что данные изменения адипоцитокинового профиля могут усугублять нутритивные расстройства, способствующие хроническому воспалению, ЭД и ОС.

Таблица 23 – Показатели адипокинов крови в группах исследования; Ме [Q1; Q3]

Показатель	Контроль (n = 119)	ВБ (n = 104)	АГ (n = 107)	ВБ + АГ (n = 101)	p
Лептин-связывающий рецептор, нг/мл	22,26 (20,06; 26,04)	16,21 ** (14,87; 16,91)	17,15 ** (16,01; 18,22)	14,69 **^° (13,97; 15,34)	< 0,001
Резистин, нг/мл	7,06 (6,64; 7,56)	8,75* (8,33; 9,2)	9,07 * (8,41; 9,91)	10,79**^° (10,38; 11,63)	< 0,001
Адипонектин, нг/мл	13,02 (12,53; 13,54)	10,72* (9,96; 11,06)	9,99 * (9,13; 10,53)	7,92**^°° (7,39; 8,47)	< 0,001

Примечание: p – статистическая значимость различий: различия статистически значимы на уровне $p < 0,001$: ** – всех групп по сравнению с группой контроля; °° – группы ВБ + АГ по сравнению с группой ВБ; различия статистически значимы на уровне $p < 0,05$: * – всех групп по сравнению с группой контроля; ^ – группы ВБ + АГ по сравнению с группой АГ; ° – группы ВБ + АГ по сравнению с группой ВБ.

Анализ уровня 25 ОН витамина D продемонстрировал (Таблица 24) существенные различия между всеми группами. Так в группе ВБ в сочетании с АГ уровень 25 ОН витамина D оказался достоверно сниженным в 1,55 раза ($p < 0,001$), в группах ВБ и АГ – в 1,44 раза и в 1,28 раза соответственно в отличие от контрольной группы ($p < 0,001$; $p < 0,05$). На основании полученных результатов можно сделать вывод, что обнаруженный в группе сочетания ВБ и АГ при сопоставлении с другими группами статистически значимый низкий уровень витамина D, соответствующий его дефициту, может ассоциироваться с нарушениями нервно-мышечной проводимости, прогрессированием АГ и вносить свой вклад в утяжеление коморбидного состояния.

Таблица 24 – Уровень 25 ОН витамина D в исследуемых группах; Me [Q1; Q3]

Показатель	Контроль (n = 119)	ВБ (n = 104)	АГ (n = 107)	ВБ + АГ (n = 101)	p
25 ОН витамин D, нг/мл	25,2 (23,2; 26,6)	17,5 ** (16,2; 18,1)	19,7 * (18,3; 21,5)	16,3 ***^ (15,9; 17,5)	< 0,001
Примечание: p – статистическая значимость различий: различия статистически значимы на уровне $p < 0,001$: ** – всех групп по сравнению с группой контроля; различия статистически значимы на уровне $p < 0,05$: * – всех групп по сравнению с группой контроля; ^ – группы ВБ + АГ по сравнению с группой АГ.					

4.2 Маркеры системного воспаления при вибрационной болезни в сочетании с артериальной гипертензией

В качестве маркеров системного воспаления, дисбаланса процессов репарации клеток и тканей был изучен ряд молекулярных показателей.

При анализе системного воспаления в группе ВБ в сочетании с АГ и группах только ВБ и только АГ (Таблица 25) обнаружены значимые различия уровня провоспалительных цитокинов (IL-1 β), протеиназ (ММР-1, ММР-9 сыворотки, нейтрофильной эластазы) и белков острой фазы воспаления (пентраксина 3 плазмы).

IL-1 β сыворотки оказался повышенным в группе ВБ в сочетании с АГ и в группе только ВБ в 1,79 раза и в 1,61 раза соответственно по сравнению с группой контроля ($p < 0,001$), а в группе АГ практически не отличался от контрольной группы. Аналогичный результат продемонстрировал пентраксин 3 – увеличение в группах ВБ в сочетании с АГ в 1,71 раза, только ВБ в 1,31 раза ($p < 0,001$) при незначительном росте в группе АГ в 1,02 раза в сравнении с группой контроля. ММР-9 сыворотки оказался наиболее высоким в группе сочетания ВБ и АГ – в 1,77 раза, в меньшей степени в группе ВБ – в 1,59 раза и в группе АГ – в 1,42 раза по сравнению с контрольными значениями ($p < 0,001$). Констатируется наибольшее увеличение содержания ММР-1 сыворотки в группе ВБ в сочетании с АГ – в 1,5 раза, а в группах АГ и ВБ – в 1,3 раза в сравнении с контрольной группой ($p < 0,001$). Допускается, что повышение концентрации металлопротеиназ может являться фактором, обуславливающим частоту и характер ремоделирования сердца и сосудов, а также увеличение частоты сердечно-сосудистых событий при сочетании ВБ и АГ. Также группы ВБ в сочетании с АГ и ВБ демонстрируют достоверное увеличение показателя нейтрофильной эластазы в 1,6 и в 1,25 раза соответственно, по сравнению с контрольными значениями ($p < 0,001$), а в группе АГ уровень нейтрофильной эластазы существенно не отличался от группы контроля ($p < 0,001$).

На основании полученных результатов можно сделать заключение, что концентрация маркеров системного воспаления при ВБ в сочетании с АГ имеет отличия от таковой в группах ВБ и АГ, что может характеризовать клинико-функциональные и нутритивно-метаболические особенности коморбидной патологии.

Таблица 25 – Концентрация молекулярных медиаторов системного воспаления и дисбаланса систем репарации тканей в плазме и сыворотке крови; Ме [Q1; Q3]

Показатель	ВБ (n = 104)	АГ (n = 107)	ВБ + АГ (n = 101)	Контроль (n = 119)	p
IL-1 β , пг/мл	20,5*** (18,525; 23,475)	14,3* (12,9; 15,3)	22,9***^ $\wedge$ $\circ$ (20,3; 25,15)	12,7 (11,7; 13,8)	< 0,001
ММР-1, пг/мл	243,55* (240,1; 252,7)	246,1* (242,4; 250,7)	289,0***^ $\wedge$ $\circ$ (282,55; 293,25)	193,2 (186,6; 197,0)	< 0,001
ММР-9, нг/мл	0,204** (0,219; 0,236)	0,182 (0,170; 0,189)	0,226 ***^ $\wedge$ (0,188; 0,218)	0,128 (0,120; 0,136)	< 0,001
Пентраксин 3, нг/мл	180,2*** (178,1; 181,5)	139,4* (136,9; 141,4)	232,8***^ $\wedge$ $\circ$ (231,7; 234,5)	136,7 (134,7; 139,3)	< 0,001
Нейтрофильная эластаза, нг/мл	56,6*** (55,2; 60,2)	45,7* (43,8; 47,9)	73,4***^ $\wedge$ $\circ$ (72,2; 75,9)	45,3 (44,1; 47,7)	< 0,001
Примечание: p – статистическая значимость различий: различия статистически значимы на уровне p < 0,001: ** – всех групп по сравнению с группой контроля; ^ $\wedge$ – группы ВБ + АГ по сравнению с группой АГ; различия статистически значимы на уровне p < 0,05: * – всех групп по сравнению с группой контроля; ^ – группы ВБ + АГ по сравнению с группой АГ; $\circ$ – группы ВБ + АГ по сравнению с группой ВБ; * – группы ВБ по сравнению с группой АГ.					

4.3 Маркеры оксидативного стресса при вибрационной болезни в сочетании с артериальной гипертензией

Анализ молекулярных медиаторов ОС (Таблица 26) определил их присутствие во всех исследуемых группах, причем совокупность маркеров продемонстрировала отличия как по количеству, так и по характеру отклонений в этих группах, результаты которых отличались от контрольных значений. Анализ показателей ОАС сыворотки обнаружил их снижение в группе ВБ в сочетании с АГ и группе ВБ в 1,25 раза и в 1,19 раза соответственно по сравнению с группой контроля (p < 0,05), в то время как аналогичные значения в группах АГ и контроля практически не различались. Содержание Cu/ZnSOD в плазме в группе ВБ в сочетании с АГ и группе ВБ оказалось ниже соответствующих данных группы контроля в 3,36 раза и в 2,92 раза (p < 0,001), а в группе АГ значимых отличий от группы контроля не установлено. Концентрация свободных радикалов в цельной

крови продемонстрировала выраженное увеличение в группе сочетания ВБ и АГ и группе ВБ в 1,66 раза; 1,28 раза соответственно по сравнению с контрольными данными ($p < 0,001$; $p < 0,05$) без существенных различий таковых результатов в группах АГ и контроля. Анализ концентрации в плазме перекисей липидов, продуктов окисления белков, выявил их повышение в группах ВБ в сочетании с АГ, ВБ и АГ в 2,09; 1,94; 1,55 раза и в 2,49; 1,84; 1,51 раза соответственно по сравнению с группой контроля ($p < 0,001$), причем наибольшие значения зафиксированы в группе ВБ в сочетании с АГ. Из полученных данных можно сделать вывод, что сочетание ВБ и АГ связано с высоким уровнем ОС и низким уровнем антиоксидантной защиты, что подтверждается достоверными изменениями параметров ОС и антиоксидантной защиты по сравнению с группами только ВБ и только АГ.

Таблица 26 – Концентрация молекулярных медиаторов оксидативного стресса в плазме и сыворотке крови; Me [Q1; Q3]

Показатель	ВБ (n = 104)	АГ (n = 107)	ВБ + АГ (n = 101)	Контроль (n = 119)	p
Общий антиоксидантный статус сыворотки, ммоль/л	1,43** (1,35; 1,47)	1,69 (1,59; 1,76)	1,38*^ (1,285; 1,44)	1,68 (1,59; 1,80)	< 0,001
Cu/ZnSOD, нг/мл	0,39*** (0,36; 0,42)	1,13 (1,08; 1,15)	0,33**^^ (0,30; 0,35)	1,12 (1,08; 1,14)	< 0,001
Концентрация свободных радикалов, ед.FORT	202,7** (199,7; 210,1)	156,5 (151,3; 161,7)	262,6**^° (259,6; 265,9)	159,6 (151,0; 166,1)	< 0,001
Перекиси липидов, кмоль/л	230,8*** (229,7; 233,4)	184,4** (181,3; 189,8)	247,8**^ (244,85; 251,9)	119,4 (116,1; 122,7)	< 0,001
Продукты окисления белков (AOPP), мкмоль/л	32,3*** (30,3; 35,4)	27,3** (23,3; 30,2)	43,4**^^° (40,5; 46,0)	16,8 (13,5; 21,9)	< 0,001
Примечание: p – статистическая значимость различий: различия статистически значимы на уровне $p < 0,001$: ** – всех групп по сравнению с группой контроля; ^^ – группы ВБ + АГ по сравнению с группой АГ; различия статистически значимы на уровне $p < 0,05$: * – всех групп по сравнению с группой контроля; ^ – группы ВБ + АГ по сравнению с группой АГ; ° – группы ВБ + АГ по сравнению с группой ВБ; * – группы ВБ по сравнению с группой АГ.					

4.4 Маркеры эндотелиального дисбаланса при вибрационной болезни в сочетании с артериальной гипертензией

Анализ концентрации эндотелиальных маркеров (Таблица 27) выявил следующие изменения: уровень эндотелина 1 оказался повышенным в группе ВБ в сочетании с АГ в 1,67 раза по сравнению с группой контроля ($p < 0,001$). В группах, где была верифицирована только АГ или только ВБ, ЭД была менее выражена, чем в группе, где сочетались оба заболевания. Однако различия были статистически значимыми по сравнению с группой контроля в 1,43 раза и в 1,31 раза соответственно ($p < 0,001$).

Таблица 27 – Концентрация молекулярных медиаторов эндотелиальной дисфункции; Me [Q1; Q3]

Показатель	ВБ (n = 104)	АГ (n = 107)	ВБ + АГ (n = 101)	Контроль (n = 119)	p
Эндотелин 1, мкг/мл	6,21*** (6,17; 6,28)	6,83** (6,68; 6,89)	7,93**° (7,90; 7,96)	4,74 (4,67; 4,82)	< 0,001
Примечание: p – статистическая значимость различий: различия статистически значимы на уровне $p < 0,001$: ** – всех групп по сравнению с группой контроля; °° – группы ВБ + АГ по сравнению с группой ВБ; различия статистически значимы на уровне $p < 0,05$: ° – группы ВБ + АГ по сравнению с группой ВБ; * – группы ВБ по сравнению с группой АГ.					

4.5 Оценка полиморфизмов Ala16Val (rs4880) гена MnSOD (Супероксиддисмутаза) и rs20417 гена COX2 при вибрационной болезни в сочетании с артериальной гипертензией

Распределение частот генотипов rs4880 гена MnSOD2 (Таблица 28) в группе контроля отвечает равновесию Харди – Вайнберга ($\chi^2 = 0,01$). Анализ варианта нуклеотидной последовательности Ala16Val (rs4880) гена MnSOD2 (Супероксиддисмутаза-2) в группе ВБ определил, что частота носительства генотипов составила: СС – 20,2 %, СТ – 53,8 %, а генотипа ТТ – 25,9 %. Расчет отношения шансов статистически значимо подтверждает взаимосвязь генотипа

ТТ с ВБ (ОШ = 2,0, 95 % ДИ 1,01–3,83; $p = 0,047$). При этом возможность выявить генотип СС в группе больных ВБ составляет 0,43 в сравнении с группой контроля (ОШ = 0,43, 95 % ДИ 0,24–0,79; $p = 0,008$). В группе сочетания ВБ и АГ аллель СС, который чаще встречается у здоровых людей, присутствует только у 15,8 % обследованных, в то же время полиморфный вариант ТТ встречается в 29,7 % случаев, что превышает результаты групп ВБ, АГ и контрольной группы в 1,15, 1,59 и в 1,97 раза соответственно ($p < 0,05$; $p < 0,001$; $p < 0,001$).

Таблица 28 – Частота встречаемости генотипов полиморфизма Ala16Val (rs4880) гена MnSOD (Супероксиддисмутаза) у больных с ВБ в сочетании с АГ (%)

Генотип	Группы							
	ВБ		АГ		ВБ + АГ		Контроль	
	n = 104		n = 107		n = 101		n = 119	
Ala16Val (rs4880) гена MnSOD2	n	%	n	%	n	%	n	%
СС	21	20,2*	28	26,1*	16	15,8**^°	44	37,0
СТ	56	53,8	59	55,1	55	54,5	57	47,9
ТТ	27	25,9**	20	18,7	30	29,7*^	18	15,1
Примечание: различия статистически значимы на уровне $p < 0,001$: ** – всех групп по сравнению с группой контроля; различия статистически значимы на уровне $p < 0,05$: * – всех групп по сравнению с группой контроля; ^ – группы ВБ + АГ по сравнению с группой АГ; ° – группы ВБ + АГ по сравнению с группой ВБ; × – группы ВБ по сравнению с группой АГ.								

Исследование уровня ОС в крови показало, что у пациентов с генотипом ТТ полиморфизма Ala16Val (rs4880) гена MnSOD (Супероксиддисмутаза) в группе ВБ в сочетании с АГ наблюдаются более выраженные изменения, характерные для ОС (Таблица 29). Это выражается в снижении ОАС, повышении концентрации свободных радикалов, перекисей липидов и продуктов окисления белков.

Таблица 29 – Характеристика оксидантно-антиоксидантной системы в сыворотке и плазме крови при различных генотипах полиморфизма Ala16Val (rs4880) гена MnSOD (Супероксиддисмутаза) у пациентов с сочетанием ВБ и АГ

Показатели	Генотипы			p	χ^2
	CC n = 16	CT n = 55	TT n = 30		
Общий антиоксидантный статус сыворотки (ОАС), ммоль/л	1,61 (1,46; 1,74)	1,51 (1,41; 1,68)	1,48 (1,36; 1,67)	0,002	12,032
Супероксиддисмутаза (Cu/ZnSOD), нг\мл	1,08** (0,38; 1,13)	1,04^^ (0,35; 1,13)	0,42 (0,35; 1,10)	0,050	6,006
Концентрация свободных радикалов, единиц FORT (Ед.\FORT)	164,3* (156,7; 204,0)	172,2^ (155,8; 215,8)	201,2 (158,9; 258,9)	0,018	8,049
Перекиси липидов (Oxystat), мкмоль/л	182,9* (122,5; 231,5)	192,9^ (124,6; 234,9)	230,5 (182,5; 244,3)	0,001	14,474
Продукты окисления белков (AOPP), мкмоль/л	26,2* (16,8; 33,0)	30,4 (22,7; 39,3)	31,9 (25,8; 40,4)	0,001	18,342
Примечание: p – статистическая значимость различий: различия статистически значимы на уровне $p < 0,001$: ** – группы CC по сравнению с группой TT; ^^ – группы CT по сравнению с группой TT; различия статистически значимы на уровне $p < 0,05$: * – группы CC по сравнению с группой TT; ^ – группы CT по сравнению с группой TT.					

Распределение частот генотипов rs20417 гена COX2 (Таблица 30) в контрольной группе соответствует равновесию Харди – Вайнберга ($\chi^2 = 3,15$). Оценка варианта нуклеотидной последовательности rs20417 гена COX2 (циклооксигеназы) показала, что при сравнении групп ВБ в сочетании с АГ, только ВБ и только АГ с группой контроля статистически значимых различий распределения аллелей и генотипов полиморфизма rs20417 гена COX2 (циклооксигеназы) не выявлено. То есть ассоциация полиморфизма rs20417 гена COX2 (циклооксигеназы) с развитием ВБ в сочетании с АГ не обнаружена. Следовательно, анализ собственных исследований не выявил статистически

значимых различий частот встречаемости аллелей и генотипов полиморфизма rs20417 гена COX2 (циклооксигеназы) в группах исследования.

Таблица 30 – Частота встречаемости генотипов полиморфизма rs20417 гена COX2 у больных ВБ в сочетании с АГ (%)

rs20417 гена COX2-циклооксигеназы	Группы							
	ВБ n = 104		АГ n = 107		ВБ + АГ n = 101		Контроль n = 119	
	n	%	n	%	n	%	n	%
CC	5	4,8 ^{**}	8	7,5 [*]	11	10,9 ^{*^^°}	5	4,2
GC	22	21,6	24	22,4	25	24,8 [*]	25	21,0
GG	77	74,0	75	70,1	65	64,3	89	74,8
Примечание: p – статистическая значимость различий: различия статистически значимы на уровне $p < 0,001$: ^^ – группы ВБ + АГ по сравнению с группой АГ; °° – группы ВБ + АГ по сравнению с группой ВБ; ** – группы ВБ по сравнению с группой АГ; различия статистически значимы на уровне $p < 0,05$: * – всех групп по сравнению с группой контроля.								

Таким образом, анализ собственных исследований не установил существенных различий частот встречаемости аллелей и генотипов полиморфизма rs20417 гена COX2 (циклооксигеназы) в группах исследования, в том числе в группе ВБ в сочетании с АГ.

4.6 Клинико-функциональные, санитарно-гигиенические, нутритивно-метаболические и молекулярные ассоциации при вибрационной болезни в сочетании с артериальной гипертензией

Были исследованы корреляционные взаимосвязи параметров биохимического, адипокинового и молекулярного профиля со стажем работы во вредных условиях труда – воздействием локальной вибрации. Таблица 31 демонстрирует наиболее значимые ассоциации.

Таблица 31 – Результаты оценки корреляционных взаимосвязей

Показатели, ед. изм.	R Spearman
ВБ (n = 104)	
Стаж, лет & Лептин-связывающий рецептор, нг/мл	–0,950*
Стаж, лет & IL1 β , пг/мл	0,978*
Стаж, лет & MMP1	0,993*
Стаж, лет & Нейтрофильная эластаза, нг/мл	0,989*
Стаж, лет & Эндотелин 1, мкг/мл	0,990*
ВБ + АГ (n = 101)	
Стаж, лет & Резистин, нг/мл	0,877*
Стаж, лет & Адипонектин, нг/мл	–0,938*
Стаж, лет & 25 ОН витамин D, нг/мл	–0,933*
Стаж, лет & MMP1	0,883*
Стаж, лет & MMP9	0,931*
Стаж, лет & Нейтрофильная эластаза, нг/мл	0,988*
Стаж, лет & Cu/ZnSOD, нг/мл	–0,932*
Стаж, лет & Общий антиоксидантный статус, ммоль/л	–0,978*
Примечание: * – корреляция Спирмена статистически значима на уровне $p < 0,05$ (двухсторонняя).	

Группа ВБ показывает достоверную тесную прямую взаимосвязь стажа работы во вредных условиях труда с молекулярными медиаторами – IL-1 β , MMP-1, нейтрофильной эластазой и эндотелином 1 ($r = 0,978$, $r = 0,993$, $r = 0,989$ и $r = 0,990$ при $p < 0,05$). Обратная направленность касалась показателей адипокинового статуса – лептин-связывающего рецептора ($r = -0,950$ при $p < 0,05$).

Группа ВБ в сочетании с АГ демонстрирует достоверную высокую и весьма высокую прямую взаимосвязь стажа работы во вредных условиях труда с показателями адипокинового статуса – резистином ($r = 0,877$, при $p < 0,05$), молекулярными медиаторами – MMP-1, MMP-9 и нейтрофильной эластазой ($r = 0,883$, $r = 0,985$ и $r = 0,988$, при $p < 0,05$), при обратной направленности параметров адипокинового статуса – АДИ ($r = -0,938$ при $p < 0,05$), а также молекулярных маркеров – Cu/ZnSOD и ОАСуса ($r = -0,932$ и $r = -0,978$, при $p < 0,05$).

Данные результаты свидетельствуют о биохимических и молекулярных сдвигах в ответ на продолжительную экспозицию локальной вибрации.

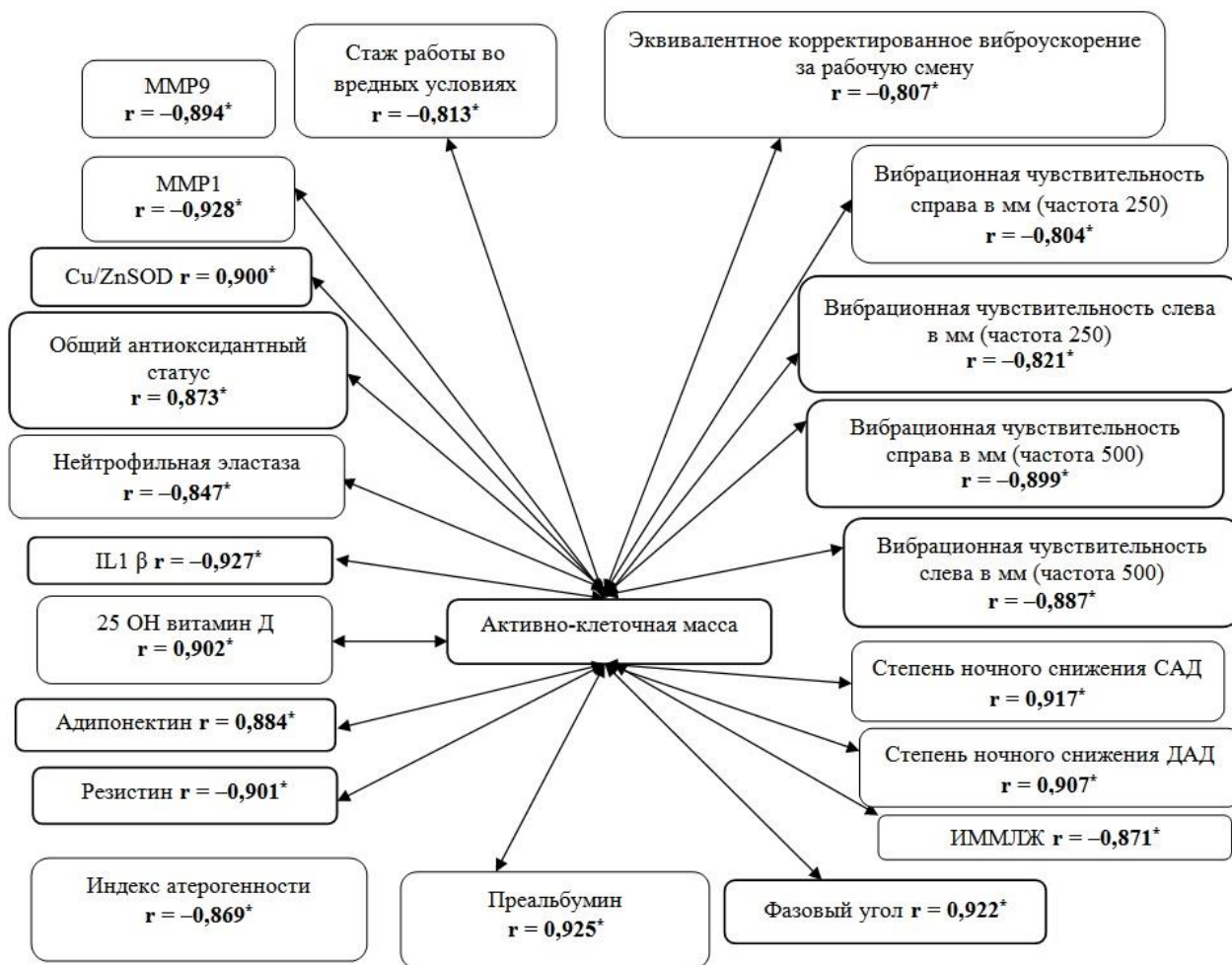
Можно сделать заключение, что увеличение стажа работы с производственным фактором – локальной вибрацией – оказывает неблагоприятное воздействие как на функциональные показатели состояния основных систем и анализаторов, отвечающих за развитие ВБ и показатели системной гемодинамики, так и на нутритивно-метаболические и молекулярные параметры.

Таким образом, проведенное исследование продемонстрировало производственную обусловленность клинико-функциональных, нутритивно-метаболических и молекулярных нарушений в группе ВБ и сочетания ВБ и АГ.

4.7 Межсистемный регрессионный анализ клинико-функциональных, санитарно-гигиенических, нутритивно-метаболических и молекулярных показателей при вибрационной болезни в сочетании с артериальной гипертензией

Проведен корреляционный анализ между показателями антропометрии, биоимпедансометрии, результатами проведенных функциональных тестов, биохимического, адипокинового и молекулярного профиля, стажем работы во вредных условиях труда и АКМ в группах ВБ, АГ и сочетания ВБ и АГ.

Оценка взаимосвязей АКМ с клинико-функциональными, санитарно-гигиеническими, нутритивно-метаболическими и молекулярными параметрами определила следующее (Рисунок 2).



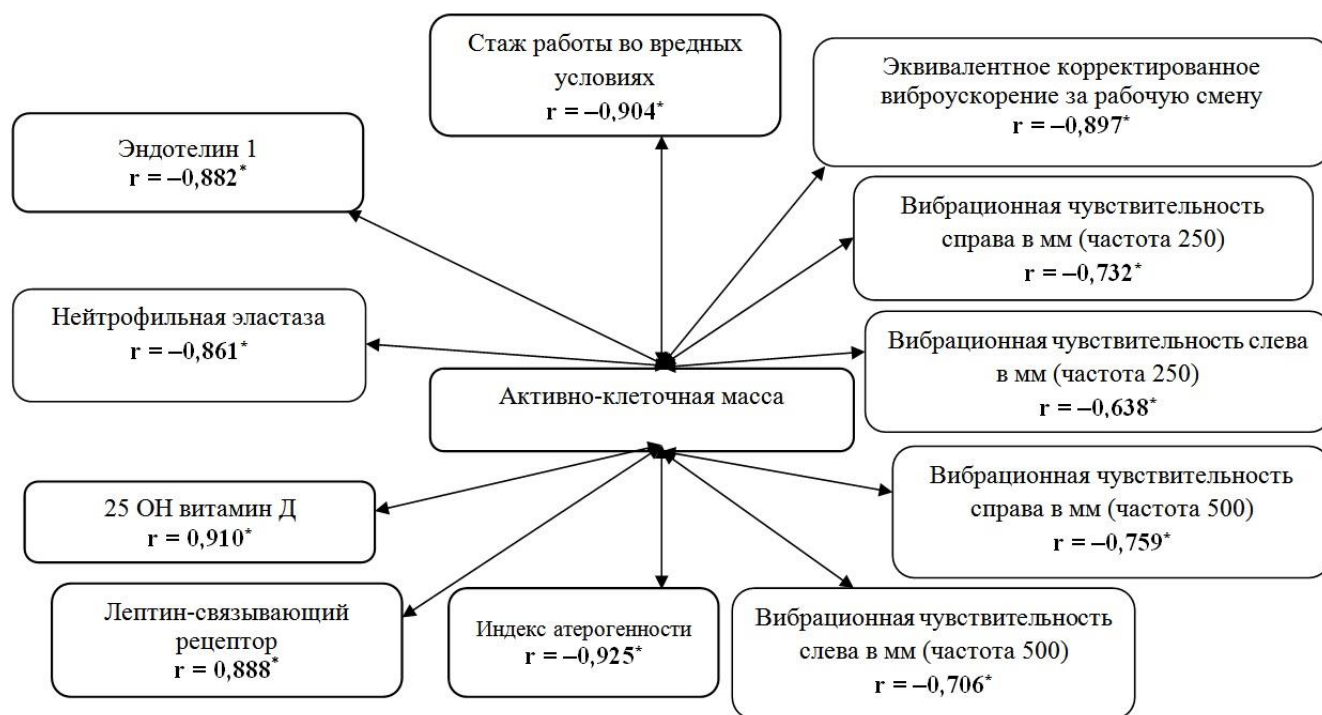
Примечание: * — различия достоверны ($p < 0,05$).

Рисунок 2 – Корреляционные взаимосвязи (r) при ВБ в сочетании с АГ

Группа ВБ в сочетании с АГ показывает достоверную тесную прямую взаимосвязь АКМ с показателями белкового обмена – преальбумином ($r = 0,896$ при $p < 0,05$), биоимпедансометрии – фазового угла ($r = 0,922$ при $p < 0,05$), адипокинового статуса – АДИ ($r = 0,884$ при $p < 0,05$), 25 ОН витамина Д ($r = 0,902$ при $p < 0,05$), параметрами системной гемодинамики – степенью ночного снижения САД и ДАД ($r = 0,917$ и $r = 0,907$ при $p < 0,05$), молекулярными медиаторами – ОАС и Cu/ZnSOD ($r = 0,873$ и $r = 0,900$ при $p < 0,05$). При этом наблюдалась высокая обратная корреляция со стажем работы во вредных условиях и эквивалентным корреktированным уровнем виброускорения за рабочую смену ($r = -0,813$ и $r = -0,807$ при $p < 0,05$), ВЧ справа и слева на частотах 250 и 500 Гц ($r = -0,804$, $r = -0,821$, $r = -0,899$ и $r = -0,887$ при $p < 0,05$),

параметрами ЭхоКГ – ИММЛЖ ($r = -0,871$ при $p < 0,05$), индексом атерогенности ($r = -0,869$ при $p < 0,05$), показателями адипокинового статуса – резистином ($r = -0,901$, при $p < 0,05$), молекулярными маркерами – IL1 β , MMP1, MMP9 и нейтрофильной эластазой ($r = -0,927$, $r = -0,928$, $r = -0,894$ и $r = -0,847$ при $p < 0,05$).

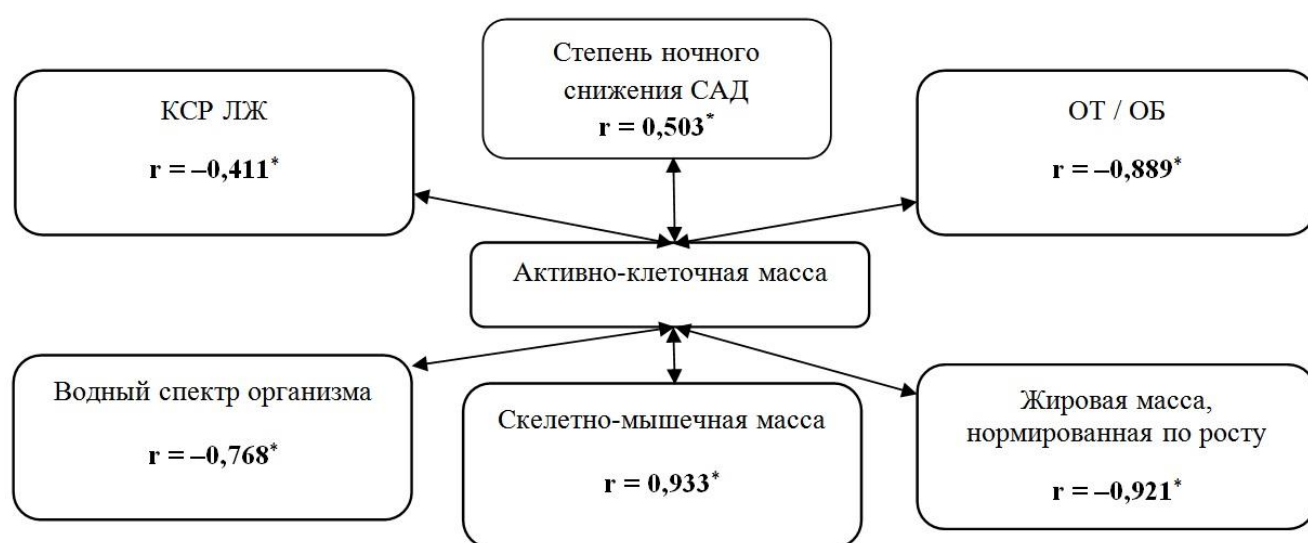
Для группы ВБ определена (Рисунок 3) достоверная прямая взаимосвязь АКМ с показателями лептин-связывающего рецептора и 25 ОН витамина Д ($r = 0,888$ и $r = 0,910$ при $p < 0,05$), а также обратная взаимосвязь со стажем работы во вредных условиях труда и эквивалентным скорректированным уровнем виброускорения за рабочую смену ($r = -0,904$ и $r = -0,897$ при $p < 0,05$), ВЧ справа и слева на частотах 250 и 500 ГЦ ($r = -0,732$, $r = -0,638$, $r = -0,759$ и $r = -0,706$ при $p < 0,05$), ИА ($r = -0,925$ при $p < 0,05$), нейтрофильной эластазой ($r = -0,861$ при $p < 0,05$) и эндотелином 1 ($r = -0,882$ при $p < 0,05$).



Примечание: * — различия достоверны ($p < 0,05$).

Рисунок 3 – Корреляционные взаимосвязи (r) при ВБ

Для группы АГ определена (Рисунок 4) достоверная прямая весьма высокая взаимосвязь АКМ с показателями биоимпедансометрии – СММ ($r = 0,933$, при $p < 0,05$), заметная связь с параметрами системной гемодинамики – степенью ночного снижения САД ($r = 0,503$ при $p < 0,05$) при обратной направленности с показателями антропометрии – ОТ / ОБ ($r = -0,889$ при $p < 0,05$), биоимпедансометрии – ЖМНПР и водным спектром организма ($r = -0,921$ и $r = -0,768$ при $p < 0,05$) и умеренная связь с параметром доплер-ЭхоКГ – КСРЛЖ ($r = -0,411$ при $p < 0,05$).



Примечание: * — различия достоверны ($p < 0,05$).

Рисунок 4 – Корреляционные взаимосвязи (r) при АГ

4.8 Дополнительные критерии диагностики нутритивно-метаболических нарушений при вибрационной болезни в сочетании с артериальной гипертензией

4.8.1 Способ прогнозирования вероятности наличия артериальной гипертензии на фоне вибрационной болезни

Для расчета прогнозирования вероятности наличия АГ на фоне ВБ обследовано 2 группы больных, которые работали на предприятии авиастроения г. Новосибирска.

Первую группу обследованных составили 104 мужчины с подтвержденной ВБ I степени от воздействия локальной вибрации с превышением ПДУ в 1,5–3,0 раза. Средний возраст больных составил 54 (39–64) года. Средний стаж работы на момент включения в исследование ($26,7 \pm 0,98$) года. Вторую группу составили 101 мужчина с ВБ I степени от воздействия локальной вибрации с превышением ПДУ в 1,5–3,0 раза в сочетании с ГБ I–II стадии, умеренного и высокого риска. Средний возраст больных в данной группе составил 59 (46–64) лет. Средний стаж работы на момент включения в исследование – ($28,4 \pm 1,05$) года. Исследуемые группы были сопоставимы по стажу работы в условиях воздействия локальной вибрации.

С помощью метода логистической регрессии построена модель выделения значимых показателей, статистически значимо ассоциированных с шансом наличия АГ на фоне ВБ.

У мужчин, работающих в условиях воздействия локальной вибрации, были определены факторы, вносящие достоверный вклад в возможное наличие АГ на фоне ВБ. Ими оказались: стаж работы во вредных условиях труда, ИА и лептин-связывающий рецептор (Таблица 32).

Таблица 32 – Результаты логистического регрессионного анализа ассоциаций показателей с наличием АГ на фоне ВБ со стандартизацией по возрасту

Показатели	Логистический регрессионный анализ			
	ОШ	95 % доверительный интервал (ДИ)		p
		нижняя граница	верхняя граница	
Стаж работы во вредных условиях труда	1,310	1,108	1,550	0,002
Индекс атерогенности, у. е.	0,001	0,0001	0,019	< 0,0001
Лептин-связывающий рецептор, нг/мл	0,174	0,067	0,453	< 0,0001

На основании проведенного анализа была определена следующая формула логистической регрессии, определяющая вероятность наличия АГ на фоне ВБ:

$$p(X) = \frac{1}{1 + e^{-z(X)}},$$

где $z(X) = 0,27 \times X_1 + (-6,78) \times X_2 + (-1,75) \times X_3 + 0,085 \times X_4 + 43,22$;

X_1 – стаж работы во вредных условиях труда, года;

X_2 – индекс атерогенности, у. е.;

X_3 – лептин-связывающий рецептор, нг/мл;

X_4 – возраст, год.

Предложенная модель прогнозирования реализуется следующим образом: у пациента с ВБ определяют значение четырех указанных параметров, а затем эти значения подставляют в соответствующую формулу.

Если для p получится значение меньше 0,5, то можно предположить, что событие не произошло (нет АГ); в противном случае предполагается, что событие произошло (есть АГ).

У мужчин, работающих в условиях воздействия локальной вибрации с верифицированным диагнозом ВБ, на основании выявления факторов, вносящих

достоверный вклад в наличие АГ на фоне ВБ, в план первичной профилактики необходимо включить:

- определение стажа работы во вредных условиях труда;
- оценку индекса атерогенности;
- оценку адипоцитокинового профиля – лептин-связывающего рецептора.

4.8.2 Способ прогнозирования вероятности наличия вибрационной болезни в сочетании с артериальной гипертензией

Для расчета прогнозирования вероятности наличия ВБ в сочетании АГ обследовано 2 группы больных, которые работали на предприятии авиастроения г. Новосибирска.

Первую группу обследованных составили 119 сотрудников, которые не подвергались воздействию вибрации и не имели диагноза АГ. Средний возраст больных составил 52 (29–68) года. Вторую группу составили 101 мужчина с ВБ I степени от воздействия локальной вибрации с превышением ПДУ в 1,5–3,0 раза в сочетании с ГБ I–II стадии, умеренного и высокого риска. Средний возраст больных в данной группе составил 59 (46–64) лет. Средний стаж работы на момент включения в исследование – $(28,4 \pm 1,05)$ года.

С помощью метода логистической регрессии построена модель выделения значимых показателей, статистически значимо ассоциированных с шансом наличия ВБ в сочетании АГ.

Были определены факторы, вносящие достоверный вклад в возможное наличие ВБ в сочетании с АГ: показатель активно-клеточной массы (Таблица 33).

Таблица 33 – Результаты логистического регрессионного анализа ассоциаций показателей с шансом наличия ВБ в сочетании с АГ со стандартизацией по возрасту

Показатели	Логистический регрессионный анализ			
	ОШ	95 % доверительный интервал (ДИ)		p
		нижняя граница	верхняя граница	
Активно-клеточная масса, кг	0,074	0,022	0,244	< 0,0001

На основании проведенного анализа была определена следующая формула логистической регрессии, определяющая вероятность наличия ВБ в сочетании с АГ:

$$p(X) = \frac{1}{1 + e^{-z(X)}},$$

где $z(X) = (-2,60) \times X_1 + (-0,08) \times X_2 + 73,73$;

X_1 – активно-клеточная масса, кг;

X_2 – возраст, год.

Предложенная модель прогнозирования реализуется следующим образом: у пациента определяют значение двух указанных параметров, а затем эти значения подставляют в соответствующую формулу.

Если для p получится значение меньше 0,5, то можно предположить, что событие не произошло (нет ВБ в сочетании АГ); в противном случае предполагается, что событие произошло (есть ВБ в сочетании с АГ).

У мужчин, работающих на предприятии авиастроения, на основании выявления факторов, вносящих достоверный вклад в наличие ВБ в сочетании АГ, в план первичной профилактики необходимо включить оценку показателя активно-клеточной белковой массы методом биоимпедансометрии.

4.8.3 Способ прогнозирования вероятности наличия артериальной гипертензии

Для расчета прогнозирования вероятности наличия АГ обследовано 2 группы больных, которые работали на предприятии авиастроения г. Новосибирска.

Первую группу обследованных составили 119 сотрудников, которые не подвергались воздействию вибрации и не имели диагноза АГ. Средний возраст больных составил 52 (29–68) года. Вторую группу составили 107 мужчин, работников того же предприятия с диагностированной ГБ I–II стадии, умеренного и высокого риска, вне контакта с вибрацией. Средний возраст больных в данной группе составил 50 (40–58) лет.

С помощью метода логистической регрессии построены 2 модели выделения значимых показателей, статистически значимо ассоциированных с шансом наличия АГ.

Были определены факторы, вносящие достоверный вклад в возможное наличие АГ: в первой модели – преальбумин, витамин D, лептин-связывающий рецептор и показатель активно-клеточной массы (Таблица 34), во второй модели – триглицериды, степень ночного снижения ДАД, конечный диастолический объем (Таблица 35).

Таблица 34 – Результаты логистического регрессионного анализа ассоциаций показателей с наличием АГ со стандартизацией по возрасту (модель 1)

Показатели	Логистический регрессионный анализ			
	ОШ	95 % доверительный интервал (ДИ)		p
		нижняя граница	верхняя граница	
Преальбумин, мг/дл	0,359	0,147	0,877	0,025
25 ОН витамин D, нг/мл	0,347	0,108	1,120	0,077
Лептин-связывающий рецептор, нг/мл	0,108	0,014	0,805	0,030
Активно-клеточная масса, кг	0,069	0,006	0,810	0,033

На основании проведенного анализа была определена следующая формула логистической регрессии, определяющая вероятность наличия АГ:

$$p(X) = \frac{1}{1 + e^{-z(X)}},$$

где $z(X) = (-1,02) \times X_1 + (-1,06) \times X_2 + (-2,23) \times X_3 + (-2,67) \times X_4 + (-0,57) \times X_5 + 189,28$;

X_1 – преальбумин, мг/дл;

X_2 – 25 ОН витамин D, нг/мл;

X_3 – лептин-связывающий рецептор, нг/мл;

X_4 – активно-клеточная масса, кг;

X_5 – возраст, год.

Предложенная модель прогнозирования реализуется следующим образом: у пациента определяют значение указанных 5 параметров, а затем эти значения подставляют в соответствующую формулу.

Таблица 35 – Результаты логистического регрессионного анализа ассоциаций показателей с наличием АГ (модель 2)

Показатели	Логистический регрессионный анализ			
	ОШ	95% доверительный интервал (ДИ)		p
		нижняя граница	верхняя граница	
Триглицериды, ммоль/л	60,597	1,700	2 159,808	0,024
Степень ночного снижения ДАД, %	7,660	1,563	37,548	0,012
КДО, мл	2,933	1,504	5,719	0,002

На основании проведенного анализа была определена следующая формула логистической регрессии, определяющая вероятность наличия АГ:

$$p(X) = \frac{1}{1 + e^{-z(X)}},$$

где $z(X) = 4,10 \times X_1 + 2,04 \times X_2 + 1,08 \times X_3 + (-149,33)$;

X_1 – Триглицериды, ммоль/л;

X_2 – Степень ночного снижения ДАД, %;

X_3 – КДО, мл.

Предложенная модель прогнозирования реализуется следующим образом: у пациента определяют значение трех указанных параметров, а затем эти значения подставляют в соответствующую формулу.

Если для p обеих моделей получится значение меньше 0,5, то можно предположить, что событие не произошло (нет АГ); в противном случае, предполагается, что событие произошло (есть АГ).

У мужчин, работающих на предприятии машиностроения, на основании выявления факторов, вносящих достоверный вклад в наличие АГ, в план первичной профилактики необходимо включить:

- определение уровня преальбумина;
- определение уровня триглицеридов;
- определение уровня 25 ОН витамин D;
- оценку адипоцитокинового профиля – лептин-связывающего рецептора;
- оценку показателей активно-клеточной массы методом биоимпедансометрии
- проведение СМАД с оценкой показателя – степень ночного снижения ДАД;
- проведение доплер-ЭхоКГ с оценкой показателя – конечный диастолический объем.

4.8.4 Способ прогнозирования вероятности наличия вибрационной болезни

Для расчета прогнозирования вероятности наличия ВБ обследовано 2 группы больных, которые работали на предприятии машиностроения г. Новосибирска.

Первую группу обследованных составили 119 сотрудников, которые не подвергались воздействию вибрации и не имели диагноза АГ. Средний возраст больных составил 52 (29–68) года. Вторую группу составили 104 мужчины с подтвержденной ВБ I степени от воздействия локальной вибрации с превышением ПДУ в 1,5–3,0 раза. Средний возраст больных составил 54 (39–64) года. Средний стаж работы на момент включения в исследование – $(26,7 \pm 0,98)$ года.

С помощью метода логистической регрессии построена модель выделения значимых показателей, статистически значимо ассоциированных с шансом наличия ВБ.

Были определены факторы, вносящие достоверный вклад в возможное наличие ВБ: преальбумин, витамин D и показатель активно-клеточной массы (Таблица 36).

Таблица 36 – Результаты логистического регрессионного анализа ассоциаций показателей с наличием ВБ со стандартизацией по возрасту

Показатели	Логистический регрессионный анализ			
	ОШ	95 % доверительный интервал (ДИ)		p
		нижняя граница	верхняя граница	
Преальбумин, мг/дл	2,019	1,229	3,317	0,006
25 ОН витамин D, нг/мл	0,051	0,009	0,280	0,001
Активно-клеточная масса, кг	0,637	0,422	0,960	0,031

На основании проведенного анализа была определена следующая формула логистической регрессии, определяющая вероятность наличия ВБ:

$$p(X) = \frac{1}{1 + e^{-z(X)}},$$

где $z(X) = 0,70 \times X_1 + (-2,98) \times X_2 + (-0,45) \times X_3 + 0,02 \times X_4 + 53,82$;

X_1 – преальбумин, мг/дл

X_2 – 25 ОН витамин D, нг/мл;

X_3 – активно-клеточная масса, кг;

X_4 – возраст, год.

Предложенная модель прогнозирования реализуется следующим образом: у работника предприятия определяют значение четырех указанных параметров, а затем эти значения подставляют в соответствующую формулу.

Если для p получится значение меньше 0,5, то можно предположить, что событие не произошло (нет ВБ); в противном случае предполагается, что событие произошло (есть ВБ).

У мужчин, работающих на предприятии машиностроения, на основании выявления факторов, вносящих достоверный вклад в наличие АГ, в план первичной профилактики необходимо включить:

- определение уровня преальбумина;

- определение уровня 25 ОН витамин D;
- оценку показателя активно-клеточно массы методом биоимпедансометрии.

Резюме

Анализ параметров адипоцитокинового профиля выявил нарушения как в группе ВБ в сочетании с АГ, так и в группах только ВБ и только АГ по сравнению с контрольной группой. Тем не менее, группа сочетания ВБ и АГ приводит к заметным изменениям данных показателей, которые проявляются в виде снижения активности лептин-связывающего рецептора на 22 % по сравнению с уровнем в группе контроля (в 1,5 раза), в 1,1 раза в отличие от группы АГ и в 1,2 раза по сравнению с группой ВБ; значительного увеличения резистина в 1,5 раза по сравнению с группой контроля, в 1,2 раза – по сравнению с группой ВБ, в 1,3 раза – в отличие от группы АГ; существенного снижения АДИ – в 1,6 раза по сравнению с группой контроля, в 1,3 раза – по сравнению с группой АГ, в 1,4 раза – в отличие от группы ВБ, что в целом может указывать на высокую активность жировой ткани при сочетании ВБ и АГ.

Было выяснено, что уровень витамина D был ниже в группах, включающих ВБ, АГ и сочетание ВБ и АГ, по сравнению с контролем. Однако в группе ВБ в сочетании с АГ был обнаружен уровень витамина D, который был не только значительно ниже (в 1,5 раза), чем в группе контроля ($p < 0,001$), но и не достигал референтных значений, что указывает на его дефицит.

Молекулярный профиль группы ВБ в сочетании с АГ демонстрирует наибольшее из всех групп исследования повышение концентраций параметров ОС, свободных радикалов, перекисей липидов, продуктов окисления белков, белков острой фазы – пентраксина 3, протеиназ MMP-1. Кроме этого, молекулярная картина группы ВБ в сочетании с АГ проявляется повышенной концентрацией MMP-9, нейтрофильной эластазы, снижением ОАС сыворотки, показателя Cu/ZnSOD, увеличением провоспалительного цитокина IL-1 β .

Значимые предикторы: ОАС, Cu/ZnSOD, матриксные металлопротеиназы MMP-1 и MMP-9 и нейтрофильная эластаза.

Исследование частоты обнаружения генотипов полиморфизма Ala16Val (rs4880) гена MnSOD (супероксиддисмутаза) показало, что в группе сочетания ВБ и АГ аллель СС, который чаще встречается у здоровых людей, присутствует только у 16 % обследованных. В то же время полиморфный вариант ТТ встречается в 29,7 % случаев, что превышает результаты контрольной группы и группы АГ в 1,97 и 1,59 раза соответственно. Оценка частоты встречаемости аллелей и генотипов 114 полиморфизма rs20417 гена COX2 (циклооксигеназы) в изучаемых группах, на основе собственных исследований, не выявила статистически значимых различий

Исследование генотипов полиморфизма Ala16Val (rs4880) гена MnSOD (Супероксиддисмутаза) показало, что анализ параметров про- и антиоксидантных систем в сыворотке и плазме крови выявил более значимые отклонения, характерные для ОС, в группе ВБ в сочетании с АГ с полиморфным генотипом ТТ. Эти отклонения включают в себя снижение ОАС, повышение концентрации свободных радикалов, перекисей липидов и продуктов окисления белков.

В ходе проведенного исследования были определены разнонаправленные корреляционные взаимосвязи стажа работы во вредных условиях труда с клинико-функциональными, нутритивно-метаболическими и молекулярными показателями в группах ВБ и сочетания ВБ и АГ.

Полученные данные о выявленных корреляционных связях значительной силы между стажем работы во вредных условиях труда и клинико-функциональными, нутритивно-метаболическими и молекулярными параметрами свидетельствуют о сдвигах в клинической картине, обменных процессах и молекулярном профиле в ответ на длительную экспозицию локальной вибрации.

Анализ ассоциаций АКМ с клинико-функциональными, санитарно-гигиеническими, нутритивно-метаболическими и молекулярными параметрами определил следующее: в группе ВБ в сочетании с АГ наиболее

значимые ассоциации прямой и обратной направленности были определены со стажем работы в условиях воздействия локальной вибрации и эквивалентным скорректированным уровнем виброускорения за рабочую смену, ВЧ справа и слева на частотах 250 и 500 Гц, показателями системной гемодинамики, антропометрическими показателями и параметрами биоимпедансометрии, белковым и липидным обменом, адипокиновым профилем и молекулярными медиаторами – IL-1 β , MMP-1, MMP-9, нейтрофильной эластазой, ОАС, Cu/ZnSOD ($p < 0,05$).

Для группы ВБ определена достоверная ($p < 0,05$) прямая взаимосвязь АКМ с показателями лептин-связывающего рецептора и 25 ОН витамина D, а также обратная взаимосвязь с санитарно-гигиеническими показателями – стажем работы во вредных условиях труда и эквивалентным скорректированным уровнем виброускорения за рабочую смену, ВЧ справа и слева на частотах 250 и 500 Гц, ИА, нейтрофильной эластазой и эндотелином 1.

Группа АГ продемонстрировала достоверную ($p < 0,05$) прямую весьма высокую взаимосвязь АКМ с показателями биоимпедансометрии – СММ, заметную связь с параметрами системной гемодинамики – степенью ночного снижения САД, при обратной направленности с показателями антропометрии – ОТ / ОБ, биоимпедансометрии – ЖМНПР и водным спектром организма, и умеренную связь с показателем доплер-ЭхоКГ – КСРЛЖ.

По результатам оценки данных множественного корреляционного анализа можно сделать вывод, что снижение активно-клеточно-белковой массы оказывает негативное влияние как на клинико-функциональные показатели, так и на нутритивно-метаболические и молекулярные параметры групп исследования ВБ, АГ и сочетания ВБ и АГ.

По результатам логистического регрессионного анализа проведена серия построения логистических математических моделей, вследствие чего мы получили несколько моделей, которые с практической точки зрения демонстрируют адекватный процент распознавания правильного варианта.

Анализ ассоциаций показателей с шансом наличия АГ на фоне ВБ продемонстрировал распознавание правильного варианта в 75 %. Выделены

значимые показатели: стаж работы во вредных условиях труда, индекс атерогенности и лептин-связывающий рецептор. Распознавание правильного варианта ВБ в сочетании с АГ в 92 %, значимые показатели, определяющие шанс наличия ВБ в сочетании с АГ – показатель активно-клеточной массы. Результаты логистического регрессионного анализа, демонстрирующие шанс наличия АГ, показаны в виде двух моделей, в которых распознавание правильного варианта АГ в первом случае составило 98,7 %, во втором случае – 95 %. Выделены значимые показатели, в первой модели – преальбумин, витамин D, лептин-связывающий рецептор и показатель активно-клеточной массы; во второй модели – триглицериды, степень ночного снижения ДАД, конечный диастолический объем. Результаты логистического регрессионного анализа ассоциаций показателей с шансом наличия ВБ, демонстрируют распознавание правильного варианта ВБ в 97 %, также выделены значимые показатели: преальбумин, витамин D и показатель активно-клеточной массы.

ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Структура профессиональной патологии вследствие воздействия физических факторов отражает тот факт, что в течение последних лет ВБ неизменно занимает лидирующие позиции, в частности, второе место, в структуре профессиональной патологии [171, 190].

Отмечено прямое повреждающее действие вибрации на интиму сосудов с последующими изменениями биохимических процессов в организме в виде нутритивно-метаболических нарушений, выраженного утолщения комплекса интима-медиа как свидетельства развивающегося ремоделирования сосудистой стенки, нарушения функциональной способности сердца, а также нарушений метаболических процессов на молекулярном уровне [25, 47, 54, 128].

Коморбидность является важнейшим параметром профессиональной патологии, который находится в прямой взаимосвязи с исходами заболевания – прогрессированием симптомов, частотой обострений, госпитализаций, качеством жизни, откликом на терапию и реабилитацию. Многочисленные исследования показали, что сочетание профессиональных и ССЗ ускоряет прогрессирование ЭД и расстройств системной гемодинамики, что ведет к развитию системных осложнений, включающих нутритивные и молекулярные нарушения [202].

По данным ряда исследований, клиническая симптоматика ВБ от воздействия локальной вибрации характеризуется периферическим ангиодистоническим синдромом с приступами акроангиоспазмов и синдромом сенсорной либо вегетативно-сенсорной полинейропатии верхних конечностей, острота проявлений данных синдромов увеличивается эквивалентно увеличению времени и силы экспозиции [47].

Анализ собственных результатов клинической симптоматики в исследуемых группах показал, что в группе пациентов с сочетанием ВБ и АГ у большинства пациентов присутствуют симптомы, характерные как для группы ВБ, так и для группы АГ: 53,5 % пациентов жаловались на головные боли, 44,6 % – на шум в голове и ушах, 28,7 % – на нарушение сна и отсутствие ощущения

отдыха после сна, а также 32,7 % – на головокружение и 34,7 % – на раздражительность. Группа ВБ в сочетании с АГ продемонстрировала достоверно более высокую частоту встречаемости специфических жалоб, таких как ноющие боли в конечностях – 80,2 %, парестезии – 58,4 %, судороги – 23,8 %, приступы акроангиоспазмов спонтанного характера – 84,2 %, приступы акроангиоспазмов парадоксального характера – 14,9 %, зябкость кистей – 53,5 %, демонстрирующих сосудистые изменения в верхних конечностях, в сравнении с другими группами.

В ряде исследований показано, что локальная вибрация способствует развитию функциональных изменений периферической нервной системы, одним из проявлений которой является нарушение ВЧ, а также в процессе продолжительного воздействия локальной вибрации определяются изменения болевой, вибрационной и температурной чувствительности [153, 259, 291].

С использованием функциональных методов исследования, в частности, специальных методов анализа основных систем и анализаторов, ответственных за развитие ВБ, было обнаружено, что у группы пациентов с сочетанием ВБ и АГ наблюдается значительное снижение мышечной силы, а также понижение кожной температуры кистей при обратной направленности порогов болевой и ВЧ на частоте 250–500 Гц по сравнению с контрольной группой ($p < 0,001$), при этом в группах только ВБ и только АГ также наблюдается изменение показателей функциональных тестов, однако менее выраженное в сравнении с группой ВБ в сочетании с АГ.

Проведенными ранее исследованиями было доказано, что локальная вибрация оказывает влияние на значимое возрастание средних величин САД и ДАД, общего периферического сопротивления соответственно увеличению стажа работы во всех группах виброопасных специальностей, а также на центральную гемодинамику и сократительную способность миокарда в виде достоверного увеличения КДРЛЖ, КДОЛЖ, что приводит к значительному увеличению УО сердца [22, 203].

Исследование показало, что у пациентов с сочетанием ВБ и АГ наблюдается статистически значимое повышение показателей вариабельности дневного САД и ДАД, а также пульсового АД в сравнении с группой ВБ, группой АГ и группой

контроля ($p < 0,05$; $p < 0,001$). Также было выявлено, что у пациентов с сочетанием ВБ и АГ отмечается более высокая скорость утреннего подъема САД и ДАД и более низкая скорость ночного снижения САД и ДАД в сравнении с группой ВБ, группой АГ и контролем ($p < 0,05$).

Изучение структуры и функции левых отделов сердца с помощью доплер-ЭхоКГ в группах показало, что группа ВБ в сочетании с АГ имела более высокие показатели ММЛЖ и ИММЛЖ по сравнению с группой ВБ и группой АГ ($p < 0,05$).

По результатам анализа диастолической функции ЛЖ по транстрикуспидальному кровотоку установлено, что пик Е имеет тенденцию к снижению в группе пациентов с сочетанием ВБ и АГ в сравнении с группами ВБ, АГ и контроля. Пик А был выше в группе ВБ в сочетании с АГ, чем в группах АГ, ВБ и контроля ($p < 0,05$; $p < 0,001$). Группа сочетания ВБ и АГ также показала значительное уменьшение отношения Е / А. В группе пациентов с ВБ в сочетании с АГ DT было выше нормы (> 200 мс). Это значительно отличалось от времени DT в группах с ВБ и АГ, а также группы контроля ($p < 0,05$).

В ранее проведенных исследованиях акцентируется значимость оценки композиционного состава организма (водного сектора организма, БЖМ и жировой массы, АКМ и др.), прежде всего содержания жировой массы, так как определение ИМТ не учитывает состояние висцеральной жировой ткани, которая имеет тесную связь с высоким кардиометаболическим риском и не позволяет выявить ранние изменения данных параметров, а также параметра АКМ [123, 127, 151]. Также отмечается важность оценки фазового угла ввиду его информативности как маркера расстройства питания.

Концентрация жировых отложений внутри и вокруг органов и тканей, в том числе сердца, как определено многими исследованиями, представляет особую опасность. Этот процесс, в первую очередь, обусловлен повышенной выработкой адипокинов, которые играют ключевую роль в регуляции обменных процессов, имеющих существенное значение в развитии ожирения и метаболического синдрома как частых предикторов АГ [4, 5, 55, 186].

В ходе исследования определены различия между группами в зависимости от величины показателя ИМТ, в группе ВБ в сочетании с АГ ожирение 1 ст. установлено у 43,4 % больных; ожирение 2 ст. – у 39,6 % пациентов, у 15,8 % выявлено ожирение 3 ст., при этом все лица контрольной группы характеризовались избыточной массой тела, не достигающей степени ожирения. Установлено, что группа ВБ, группа АГ и группа сочетания ВБ и АГ отличаются от контроля по весу, ИМТ, ОТ, ОБ и индексу ОТ / ОБ, при этом существенных отличий между группами по данным показателям не определено. Обнаружены достоверные различия показателя АКМ и фазового угла: в группе ВБ в сочетании с АГ и группах ВБ и АГ установлено снижение доли АКМ в сравнении с группой контроля в 1,4; 1,2; 1,2 раза соответственно ($p < 0,05$), параметр фазового угла показал аналогичное статистически значимое снижение в группах ВБ в сочетании с АГ, ВБ и АГ по сравнению с контрольной группой в 1,30; 1,28; 1,19 раза ($p < 0,05$), при этом стоит отметить, что самым низким показатель фазового угла оказался в группе сочетания ВБ и АГ. Продemonстрированные изменения параметров АКМ и фазового угла в группе ВБ в сочетании с АГ указывают на снижении метаболических процессов на клеточном уровне.

Анализ пищевого поведения установил неблагоприятный рацион питания во всех исследуемых группах, включая группу контроля. Выявлено увеличение в рационе жирового компонента при дефиците омега-3 ПНЖК, повышенное потребление натрия, холестерина и углеводов, а также увеличенное потребление добавленного сахара. Констатируется статистически значимое снижение содержания клетчатки, витаминов и микроэлементов в рационе питания всех исследуемых групп, включая группу контроля ($p < 0,001$).

Оценка белкового обмена показала достоверное снижение белковой фракции преальбумина в группах ВБ в сочетании с АГ и ВБ в сравнении с контрольными цифрами в 1,2; 1,2 раза ($p < 0,05$; $p < 0,05$), при этом нужно учитывать подтвержденные многими исследованиями данные, что преальбумин является ранним индикатором многих заболеваний, в том числе проявляет себя как «негативный» острофазовый белок во время развития воспаления.

В ряде работ показано, что воздействие вибрации приводит к увеличению атерогенных фракций липидов, определяя нарушения липидного [238], а затем и в целом общего обмена веществ, повышение содержания клеточно-эндотелиальных маркеров и возникновение дисбаланса цитокинов [6, 20, 33], что еще больше усугубляет ЭД [34, 185, 137].

Собственные исследования продемонстрировали наибольший дисбаланс липидного спектра в группе ВБ в сочетании с АГ: значения атерогенных фракций по многим позициям достоверно превышали показатели групп сравнения и контроля, в том числе ХС ЛПНП был выше соответствующих значений групп ВБ и АГ и группы контроля ($p < 0,001$); ХС ЛПОНП – в 1,22 раза группы АГ ($p < 0,05$) и в 1,83 раза – группы контроля ($p < 0,001$); показатели ХС ЛПВП оказались снижены в 1,4 раза ($p < 0,001$) по сравнению со значениями группы контроля, в 1,3 и 1,2 раза – с группами АГ ($p < 0,001$) и ВБ ($p < 0,05$). Также в группе ВБ в сочетании с АГ установлено увеличение ИА в 2,10 раза ($p < 0,001$) относительно показателей контроля и в 1,19 раза – группы АГ ($p < 0,05$).

Согласно данным многих авторов, висцеральная жировая ткань, повышая активность гормонов, способствует развитию нарушений функции сосудов и ОС, негативно влияет на сердечно-сосудистую систему, активируя образование тромбов и атеросклероза. Жировые клетки вырабатывают различные вещества, такие как АДИ, ФНО- α , резистин и другие, которые играют важную роль в контроле обменных процессов. Эти процессы имеют большое значение в развитии ожирения и метаболического синдрома, часто являющихся предикторами АГ [4, 5, 186].

Существенные изменения адипокинового профиля продемонстрировала группа сочетания ВБ и АГ, в частности, повышение резистина в 1,5 раза в сравнении с группой контроля ($p < 0,001$). Определены минимальные уровни лептин-связывающего рецептора и АДИ, сниженные в 1,5 и 1,6 раза соответственно в сравнении с контрольной группой ($p < 0,001$). Такая картина свидетельствует о значимом нарушении гормональной активности жировой ткани и высоком уровне системного воспаления ВБ в условиях коморбидности.

На сегодняшний день особое внимание уделяется уровню витамина D, так как он играет важную роль в прогнозировании развития заболеваний, имеющих социальную значимость. Его действие связано с подавлением экспрессии гена ренина, регуляцией роста и размножения кардиомиоцитов и гладкомышечных клеток сосудистой стенки, а также с торможением высвобождения цитокинов из лимфоцитов. Поэтому важно изучать эффекты, связанные с его дефицитом, особенно при наличии сочетания заболеваний [95].

Многими работами подтверждена значимая роль дефицита 25 ОН витамина D в развитии социально-значимых заболеваний, в том числе при сочетании профессиональных заболеваний и патологии сердечно-сосудистой системы [95, 110, 239]. В данном исследовании показано достоверное снижение 25 ОН витамина D в 1,5 раза в группе ВБ в сочетании с АГ в сравнении с контрольной группой ($p < 0,001$), что указывает на тенденцию 25 ОН витамина D к выраженному дефициту при сочетанном течении заболеваний, в том числе при ВБ в сочетании с АГ.

Особенностями сочетания ВБ и АГ является развитие процессов системного воспаления, ОС и ЭД ввиду высокой чувствительности мембраны сосудистого эндотелия к воздействию локальной вибрации, что впоследствии приводит к нарушению функции эндотелия сосудов и ранним формированиям клинических проявлений сосудистой патологии [78]. Дефект клеточно-эндотелиальных взаимодействий, связанных с повышением мембранной активации тромбоцитов, синтезом эндогенных проагрегантов в клетках, ОС, возрастанием воспалительных процессов, объяснимо приводит к изменению архитектоники сосудов при ВБ в сочетании с АГ [178].

Сочетание ВБ и АГ осуществляется в условиях ОС и уменьшенных уровней антиоксидантной защиты, повышенной концентрации окисленных молекул, что указывает на повреждение тканей в результате ОС в данной группе исследования ($p < 0,001$). ВБ в сочетании с АГ в сравнении с другими группами демонстрирует наиболее неблагоприятные изменения параметров ЭД: увеличение эндотелина 1; маркеров ОС – концентрации свободных радикалов, перекисей липидов, продуктов

окисления белков; провоспалительных цитокинов – IL-1 β , белков острой фазы – пентраксина 3, протеиназ MMP-1 и MMP-9 ($p < 0,001$), нейтрофильной эластазы. В группе ВБ в сочетании с АГ было определено снижение ОАС сыворотки и концентрации Cu/ZnSOD ($p < 0,001$). ОАС, Cu/ZnSOD, матриксные металлопротеиназы MMP-1 и MMP-9 и нейтрофильная эластаза были выявлены как прогностически значимые для ВБ в сочетании с АГ.

Полиморфизмы генов при изолированном и сочетанном варианте ВБ и АГ определяют риски развития и прогрессирования микроциркуляторных расстройств. В полногеномных и полноэкзомных популяционных исследованиях собраны сведения о том, что в основе многих патологических состояний может быть генетическая изменчивость ферментов АОС организма, активность которой генетически детерминирована в связи с наличием полиморфных аллелей в структуре кодирующих их генов [96, 159]. Ввиду этого, анализ полиморфизмов Ala16Val (rs4880) гена MnSOD (Супероксиддисмутаза) и rs20417 гена COX2 (циклооксигеназа), а также взаимосвязи между активностью антиоксидантных ферментов и полиморфизмами их генов при социально значимых заболеваниях представляет большой интерес [149].

Оценка частоты выявления генотипов полиморфизма Ala16Val (rs4880) гена MnSOD (супероксиддисмутаза) продемонстрировала, что в группе ВБ в сочетании с АГ аллели СС, преимущественно встречающиеся у здоровых людей, регистрируются лишь у 16 % обследованных, тогда как полиморфный вариант ТТ – в 29 % случаев, превышая полученные результаты групп контроля и АГ в 1,9 и 1,5 раза соответственно ($p < 0,001$). Мутации в генах антиоксидантных ферментов, вызывая структурно-функциональные изменения белков, оказывают существенное влияние на степень ОС и могут приводить к выраженным изменениям антиоксидантного потенциала. Одним из таких полиморфизмов выступает Ala16Val (rs4880) гена MnSOD (Супероксиддисмутаза), роль которого в формировании АГ и некоторых вариантов профессиональных заболеваний установлена в ряде исследований и требует дальнейшей детализации.

Анализ собственных исследований варианта нуклеотидной последовательности rs20417 гена COX2 (циклооксигеназы) в исследуемых группах не выявил статистически значимых различий частот встречаемости генотипов этого полиморфизма.

Корреляционный анализ демонстрирует множество достоверных тесных взаимосвязей прямой и обратной направленности стажа работы во вредных условиях труда с клинико-функциональными, нутритивно-метаболическими и молекулярными показателями в группах ВБ и ВБ в сочетании с АГ.

Результаты, полученные в ходе проведенного исследования и оценки корреляционного анализа, свидетельствуют о клинико-функциональных, нутритивно-метаболических и молекулярных сдвигах в ответ на длительную экспозицию локальной вибрации.

Параметр АКМ продемонстрировал значимые ассоциации в группах АГ, ВБ и сочетания ВБ и АГ с клинико-функциональными, санитарно-гигиеническими, нутритивно-метаболическими и молекулярными показателями.

В группе ВБ в сочетании с АГ установлена прямая взаимосвязь ($p < 0,05$) АКМ с показателями белкового обмена – преальбумином, биоимпедансометрии – фазовым углом, адипокинового статуса – АДИ, 25 ОН витамином D, показателями системной гемодинамики – степенью ночного снижения САД и ДАД, молекулярными медиаторами – ОАС и Cu/ZnSOD. При этом наблюдалась высокая обратная корреляция ($p < 0,05$) со стажем работы в условиях воздействия локальной вибрации и эквивалентным скорректированным уровнем виброускорения за рабочую смену, ВЧ справа и слева на частотах 250 и 500 Гц, параметрами ЭхоКГ – ИММЛЖ, индексом атерогенности, показателями адипокинового статуса – резистином, молекулярными медиаторами – MMP-1, MMP-9 и нейтрофильной эластазой.

Для группы ВБ определена достоверная ($p < 0,05$) прямая взаимосвязь АКМ с показателями лептин-связывающего рецептора и 25 ОН витамина D, а также обратная взаимосвязь со стажем работы во вредных условиях труда и эквивалентным скорректированным уровнем виброускорения за рабочую смену,

ВЧ справа и слева на частотах 250 и 500 ГЦ, ИА, нейтрофильной эластазой и эндотелином 1.

Группа АГ продемонстрировала достоверную ($p < 0,05$) прямую весьма высокую взаимосвязь АКМ с показателями биоимпедансометрии – СММ, заметную связь с параметрами системной гемодинамики – степенью ночного снижения САД, при обратной направленности с показателями антропометрии – ОТ / ОБ, биоимпедансометрии – ЖМНПР и водным спектром организма, и умеренную связь с показателем доплер-ЭхоКГ – КСРЛЖ.

Полученные по результатам исследования и множественного корреляционного анализа данные свидетельствуют о клинико-функциональных, нутритивно-метаболических и молекулярных сдвигах в ответ на уменьшение активно-клеточной белковой массы.

Логистический регрессионный анализ позволил провести построение серии логистических математических моделей, которые демонстрируют адекватный процент распознавания правильного варианта.

Анализ ассоциаций показателей с шансом наличия АГ на фоне ВБ установил распознавание правильного варианта в 75 % с выделением значимых показателей: стаж работы во вредных условиях труда, индекс атерогенности и лептин-связывающий рецептор. Правильный вариант ВБ в сочетании с АГ определяется в 92 %; значимый показатель, определяющий шанс наличия ВБ в сочетании с АГ – активно-клеточная масса. Шанс наличия АГ продемонстрирован в виде двух моделей, в которых распознавание правильного варианта АГ в первом случае составило 98,7 %, во втором случае – 95 %. Выделены значимые показатели, в первой модели – преальбумин, витамин D, лептин-связывающий рецептор и показатель активно-клеточной массы, во второй модели – триглицериды, степень ночного снижения ДАД, конечный диастолический объем. Анализ ассоциаций показателей с шансом наличия ВБ определил распознавание правильного варианта ВБ в 97 %, также выделены значимые показатели: преальбумин, витамин D и активно-клеточная масса.

На сегодняшний день остаются малоизученными механизмы влияния клинико-молекулярных и нутритивно-метаболических предикторов на формирование нутритивно-метаболических нарушений, изменений сосудистой стенки и системной гемодинамики у пациентов ВБ в сочетании с АГ, что служит причиной их дальнейшего изучения. Определение дополнительных диагностических маркеров нутритивно-метаболических нарушений по результатам исследования имеет важное значение в клинике внутренних болезней и медицины труда, позволяет персонифицировать подходы к прогнозу, лечению и реабилитации производственно-обусловленных заболеваний в сочетании с ССЗ.

Выявление особенностей ВБ в сочетании с АГ по сравнению с ВБ и АГ в зависимости от нутритивно-метаболических и клинико-молекулярных механизмов позволит улучшить диагностику, повысить эффективность лечения, реабилитации и качество жизни пациентов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Сочетание вибрационной болезни и артериальной гипертензии обуславливает их взаимное отягощение и формирование различных нарушений, в том числе нутритивно-метаболические сдвиги [23, 33].

Немаловажную роль в формировании ВБ в сочетании с АГ играют молекулярные маркеры, основываясь на взаимосвязи таких процессов, как системное воспаление, ОС и ЭД [21, 78].

Полиморфизмы генов, связанные с развитием ОС и нарушением антиоксидантного потенциала, обуславливают риск формирования и прогрессирования микроциркуляторной дисфункции.

В клинической картине больных ВБ в сочетании с АГ, исходя из полученных результатов, преобладали жалобы как общего, так и специфического характера, в том числе являющиеся признаками периферических сосудистых расстройств – парестезии, судороги, приступы акроангиоспазмов спонтанного и парадоксального характера, зябкость кистей и др., что существенно влияло на качество жизни пациентов.

Согласно функциональной оценке основных систем и анализаторов, ответственных за развитие ВБ, в группе ВБ в сочетании с АГ определено достоверное снижение мышечной силы, кожной температуры кистей при одновременном увеличении порогов болевой и ВЧ на частоте 250–500 Гц соответственно в сравнении с группами ВБ, АГ и с группой контроля ($p < 0,001$).

В соответствии с клинико-anamnestической характеристикой групп АГ и сочетания ВБ и АГ – это пациенты I и II стадии артериальной гипертензии, с умеренным и высоким сердечно-сосудистым риском.

Оценка системной гемодинамики выявила значимые изменения ее параметров в группе ВБ в сочетании с АГ: по результатам данных исследования СМАД показатели дневной и ночной вариабельности АД, а также скорости утреннего подъема САД и ДАД продемонстрировали достоверное повышение значений при более низкой скорости ночного снижения САД и ДАД; по данным доплер-ЭхоКГ

отмечались статистически значимые изменения при анализе структуры и функции левых отделов сердца – более высокие показатели ММЛЖ и ИММЛЖ.

Наиболее выраженные нарушения нутритивных и метаболических параметров были установлены у пациентов ВБ в сочетании с АГ. По показателю ИМТ среди больных ВБ в сочетании с АГ чаще встречаются пациенты с ожирением 2-й степени, а у 15,8 % выявлено ожирение 3-й ст. Кроме того, продемонстрированы отклонения показателей антропометрии и биоимпедансометрии в виде повышения значений ОТ, ОБ, индекса ОТ / ОБ, показано нарастание жировой массы при снижении результатов АКМ, СММ и фазового угла.

Неблагоприятный рацион питания, согласно оценке пищевого статуса, установлен во всех исследуемых группах, включая группу контроля, в виде преобладания в рационе жирового компонента при дефиците омега-3 ПНЖК, повышенного потребления натрия, холестерина и углеводов, а также увеличенного потребления добавленного сахара, также установлено статистически значимое снижение содержания клетчатки, витаминов и микроэлементов ($p < 0,001$).

Наиболее неблагоприятный метаболический и адипокиновый профиль установлен в группе ВБ в сочетании с АГ, где обнаружены статистически значимое снижение фракции преальбумина, повышение ИА, снижение показателя АДИ, минимальные уровни лептин-связывающего рецептора на фоне повышения уровня резистина, а также наиболее низкие значения витамина D, соответствующие дефициту, причем эти параметры достоверно отличались от аналогичных показателей в группах ВБ, АГ и контроля.

Молекулярный профиль группы ВБ в сочетании с АГ продемонстрировал существенные отличия по сравнению с группами ВБ и АГ. В группе ВБ в сочетании с АГ определено наибольшее из всех групп исследования повышение концентраций параметров ОС, MMP-1, MMP-9, нейтрофильной эластазы, пентраксина 3, снижение параметров ОАС сыворотки, показателя Cu/ZnSOD, увеличение провоспалительных цитокинов IL-1 β . Значимые предикторы: ОАС,

Cu/ZnSOD, матриксные металлопротеиназы MMP-1 и MMP9, нейтрофильная эластаза.

У пациентов группы ВБ в сочетании с АГ определена частота генотипа ТТ полиморфизма Ala16Val (rs4880) гена MnSOD (Супероксиддисмутаза) в 29 % случаев, что сочетается с формированием ОС.

Установленные корреляционные связи значительной силы в группах ВБ и ВБ в сочетании с АГ между стажем работы во вредных условиях труда и клинко-функциональными, нутритивно-метаболическими и молекулярными параметрами свидетельствуют о сдвигах в клинической картине, обменных процессах и молекулярном профиле в ответ на длительную экспозицию локальной вибрации. Группа сочетания ВБ и АГ продемонстрировала большее количество тесных взаимосвязей длительной экспозиции локальной вибрации с клинко-функциональными, нутритивно-метаболическими и молекулярными параметрами в сравнении с группой ВБ.

Ассоциации АКМ с клинко-функциональными, санитарно-гигиеническими, нутритивно-метаболическими и молекулярными параметрами определили, что снижение активно-клеточно-белковой массы имеет неблагоприятное влияние на изученные показатели, в большей степени в группе ВБ в сочетании с АГ, при этом в группах ВБ и АГ также отмечаются достоверные тесные корреляции в ответ на снижение активно-клеточно-белковой массы.

По результатам логистического регрессионного анализа проведена серия построения логистических математических моделей, которые демонстрируют адекватный процент распознавания правильного варианта ВБ, АГ и ВБ в сочетании с АГ, а также дают возможность выделить значимые показатели, вносящие достоверный вклад в возможное наличие ВБ, АГ и ВБ в сочетании с АГ.

Таким образом, проведённое собственное исследование дало возможность оценить нутритивно-метаболические, молекулярные и генетические параметры во взаимосвязи с показателями санитарно-гигиенической характеристики условий труда – стажем работы в условиях воздействия локальной вибрации, а также определить дополнительные диагностические критерии нутритивно-метаболических

нарушений при ВБ в сочетании с АГ, что имеет важное значение в клинике внутренних болезней и медицины труда, позволяет персонифицировать подходы к прогнозу, лечению и реабилитации.

ВЫВОДЫ

1. Вибрационная болезнь в сочетании с артериальной гипертензией характеризуется нутритивно-метаболическими нарушениями, ассоциированными со стажем работы в условиях воздействия локальной вибрации, эквивалентным скорректированным уровнем виброскорости на рабочем месте, клинико-функциональными и молекулярно-генетическими изменениями.

2. Особенности нутритивно-метаболических нарушений при вибрационной болезни в сочетании с артериальной гипертензией являются снижение уровня активно-клеточной массы, преобладание жировой массы, нормированной по росту в сочетании с избыточной массой тела и ожирением, снижение преальбумина и нарушение липидного обмена, повышение уровня резистина с обратной направленностью адипонектина и дефицит витамина D, а при артериальной гипертензии – увеличение индекса отношения окружности талии к окружности бёдер, преобладание жировой массы, нормированной по росту и увеличение водного спектра организма, снижение уровня лептин-связывающего рецептора и дефицит витамина D.

3. При вибрационной болезни в сочетании с артериальной гипертензией установлены изменения молекулярно-генетических параметров: повышение уровня провоспалительных цитокинов – интерлейкина-1 β ; нейтрофильной эластазы; увеличение уровней матриксных металлопротеиназ MMP-1 и MMP-9; уменьшение параметра медь-цинк зависимой супероксиддисмутазы; усиление оксидативного стресса с одновременным снижением общего антиоксидантного статуса; определена высокая частота встречаемости генотипа ТТ полиморфизма Ala16Val (rs4880) гена MnSOD (Супероксиддисмутазы), что статистически значительно превышает результаты групп контроля и сравнения.

4. По результатам межсистемного корреляционного и регрессионного анализа клинико-функциональных, нутритивно-метаболических и молекулярных показателей, разработаны дополнительные маркёры диагностики нутритивно-метаболических нарушений при вибрационной болезни в сочетании с

артериальной гипертензией – показатель активно-клеточной массы, преальбумин, индекс атерогенности, адипонектин, матриксные металлопротеиназы – ММР-1 и ММР-9, нейтрофильная эластаза, Cu/ZnSOD, общий антиоксидантный статус, а при артериальной гипертензии – индекс отношения окружности талии к окружности бёдер, показатель жировой массы, нормированной по росту, и водный спектр организма, лептин-связывающий рецептор и уровень 25 ОН витамина D.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для диагностики нарушений нутритивного статуса пациентам с вибрационной болезнью в сочетании с артериальной гипертензией рекомендуется исследование: биоимпедансометрия с оценкой активно-клеточной массы и фазового угла, а у пациентов с артериальной гипертензией – расчет индекса отношения окружности талии к окружности бёдер, оценка жировой массы, нормированной по росту, и водного спектра организма.

2. Для диагностики нарушений метаболического статуса при вибрационной болезни в сочетании с артериальной гипертензией рекомендуется включать определение уровня преальбумина, индекса атерогенности и концентрации адипонектина, а при артериальной гипертензии – определение концентрации лептин-связывающего рецептора и уровень 25 ОН витамина D.

3. Для диагностики нутритивно-метаболических нарушений у больных вибрационной болезнью в сочетании с артериальной гипертензией рекомендуется определение молекулярных маркеров: MMP-1, MMP-9, нейтрофильной эластазы, Cu/ZnSOD, общего антиоксидантного статуса.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АГ	артериальная гипертензия
АД	артериальное давление
АДИ	адипонектин
АКМ	активно-клеточная масса
АЛТ	аланинаминотрансфераза
АОС	антиоксидантная система
АСТ	аспартатаминотрансфераза
БМТ	безжировая масса тела
ВБ	вибрационная болезнь
ВКЖ	внеклеточная жидкость
ДАД	диастолическое артериальное давление
ЖМНПР	жировая масса тела, нормированная по росту
ИЛ-1 β	интерлейкин-1-бета
ИММЛЖ	индекс массы миокарда левого желудочка
ИМТ	индекс массы тела
КДОЛЖ	конечный диастолический объем левого желудочка
КДРЛЖ	конечный диастолический размер левого желудочка
КСОЛЖ	конечный систолический объем левого желудочка
КСРЛЖ	конечный систолический размер левого желудочка
ЛЖ	левый желудочек
ММЛЖ	масса миокарда левого желудочка
ОАС	общий антиоксидантный статус
ОБ	окружность бёдер
ОТ	окружность талии
ОТ / ОБ	индекс отношения окружности талии к окружности бёдер
ОХС	общий холестерин
Пик А	максимальная скорость позднего диастолического наполнения
Пик Е	максимальная скорость раннего диастолического наполнения

ПНЖК	полиненасыщенные жирные кислоты
ПОЛ	перекисное окисление липидов
САД	систолическое артериальное давление
СМАД	суточный профиль артериального давления
СММ	скелетно-мышечная масса
ССЗ	сердечно-сосудистые заболевания
ТЗСЛЖ	толщина задней стенки левого желудочка
ТМ	тощая масса
ТМЖП	толщина межжелудочковой перегородки
УО	ударный объём
ФВ	фракция выброса левого желудочка
ХС ЛПВП	липопротеины высокой плотности
ХС ЛПНП	липопротеины низкой плотности
ХС ЛПОНП	липопротеины очень низкой плотности
ЧСС	частота сердечных сокращений
ЭД	эндотелиальная дисфункция
ЭКГ	электрокардиография
ЭхоКГ	эхокардиография
b (beta)	коэффициенты регрессии
COX	циклооксигеназа
Cu/ZnSOD	супероксиддисмутаза
ELISA	иммуноферментный анализ (enzim-linked immunosorbentassay)
ESC	Европейское общество кардиологов (European Society of Cardiology)
HOMA-IR	индекс инсулинорезистентности Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance
Kv	коэффициент вариации
m	ошибка средней арифметической величины
M	средняя арифметическая величина
MMP	матричные металлопротеиназы (matrix metalloproteinases)

MnSOD	марганец-зависимая супероксиддисмутаза
NO	оксид азота
Non-dipper	суточный индекс артериального давления менее 10 % и внешняя форма профиля без ночного углубления
p	различный уровень значимости
r	коэффициент корреляции

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абдиева, Ю. А. Факторы риска возникновения и особенности течения ишемической болезни сердца и артериальной гипертензии у работников горнорудной промышленности / Ю. А. Абдиева, Г. С. Агзамова // Травматология, ортопедия и реабилитация. – 2022. – № 1. – С. 121–130.
2. Абдурахманов, З. М. Современные биомаркеры эндотелиальной дисфункции при сердечно-сосудистых заболеваниях / З. М. Абдурахманов, Б. Я. Умаров, М. М. Абдурахманов // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2021. – № 4. – С. 612–618.
3. Агабабян, И. Р. Артериальная гипертензия и коморбидность / И. Р. Агабабян, Ш. Х. Зиядуллаев, Ж. А. Исмаилов // Journal of cardiorespiratory research. – 2020. – № 2. – С. 9–13.
4. Адипокины, ожирение и метаболические нарушения / С. Г. Дзугкоев, Ф. С. Дзугкоева, И. В. Можаяева, О. И. Маргиева // Современные проблемы науки и образования. – 2020. – № 6. – С. 201.
5. Адипонектин: плеiotропный гормон с множеством функций / С. С. Шкляев, Г. А. Мельниченко, Н. Н. Волеводз [и др.] // Проблемы эндокринологии. – 2021. – № 6 (67). – С. 98–112.
6. Азовскова, Т. А. Изменение иммунного гомеостаза при воздействии производственной вибрации / Т. А. Азовскова, Н. Е. Лаврентьева // Медицинский совет. – 2016. – № 10. – С. 174–176.
7. Амлаев, К. Р. Артериальная гипертензия как проблема медицинской профилактики / К. Р. Амлаев // Врач. – 2021. – № 1. – С. 13–18.
8. Анализ распространенности болезней системы кровообращения у работников машиностроения / Р. Р. Галимова, Э. Т. Валеева, А. А. Дистанова [и др.] // Медицина труда и экология человека. – 2020. – № 3 (23). – С. 66–73.
9. Антиоксидантный статус крови у пациентов с вибрационной болезнью / Н. Н. Малютина, А. Ф. Болотова, Р. Б. Еремеев [и др.] // Медицина труда и промышленная экология. – 2019. – № 12 (59). – С. 978–982.

10. Артериальная гипертензия как следствие дисфункции эндотелиального гликокаликса: современный взгляд на проблему сердечно-сосудистых заболеваний / М. М. Зиганшина, А. Р. Зиганшин, Е. О. Халтурина, Н. И. Баранов // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2022. – № 9. – С. 91–103.

11. Артериальная гипертензия среди лиц 25–64 лет: распространенность, осведомленность, лечение и контроль. По материалам исследования ЭССЕ / С. А. Бойцов, Ю. А. Баланова, С. А. Шальнова [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2014. – Т. 13, № 4. – С. 4–14.

12. Атаманчук, А. А. Полиморфизм генов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы в развитии гипертонической болезни у работающих, подвергающихся воздействию физических факторов / А. А. Атаманчук // Медицина труда и промышленная экология. – 2019. – № 12. – С. 972–977.

13. Атаханова, Н. С. Оценка липидного спектра и процессов окисления перекиси липидов у пациентов с ишемической болезнью сердца / Н. С. Атаханова, О. М. Максудов // Re-health journal. – 2020. – № 4 (8). – С. 70–75.

14. Атьков, О. Ю. Ультразвуковое исследование сердца и сосудов / О. Ю. Атьков, Т. В. Балахонова, С. Г. Горохова. – 2-е изд., доп. и расш. – Москва : Эксмо, 2015. – 454 с.

15. Афонасьева, Т. Н. Эндотелиальная дисфункция. Возможности ранней диагностики / Т. Н. Афонасьева // Здоровье и образование в XXI веке. – 2016. – № 11 (18). – С. 101–104.

16. Бабанов, С. А. Вибрационная болезнь и ее сочетание с деформирующим остеоартрозом: факторы клеточного иммунитета, цитокиновый профиль / С. А. Бабанов // Терапевт. – 2023. – № 12. – С. 67–76.

17. Бабанов, С. А. Вопросы цитокиновой регуляции при вибрационной болезни и ассоциированных состояниях / С. А. Бабанов, Л. А. Стрижаков, Р. А. Бараева // Терапевт. – 2023. – № 7. – С. 43–50.

18. Бабанов, С. А. Качество жизни и психологическая адаптация при вибрационной болезни от воздействия локальной вибрации / С. А. Бабанов //

Терапевт. – 2020. – № 7. – С. 10–18.

19. Бабанов, С. А. О современных аспектах классификации вибрационной болезни / С. А. Бабанов // Медицина труда и промышленная экология. – 2019. – № 4. – С. 21–27.

20. Бабанов, С. А. Показатели клеточного иммунитета и цитокиновый профиль при вибрационной болезни / С. А. Бабанов, Р. А. Бараева // Врач. – 2017. – № 1. – С. 53–56.

21. Бабанов, С. А. Профессиональные поражения сердечно-сосудистой системы / С. А. Бабанов, Р. А. Бараева // Врач. – 2015. – № 3. – С. 7–10.

22. Бабанов, С. А. Состояние центральной гемодинамики и сократительной способности миокарда при вибрационной болезни / С. А. Бабанов // Терапевт. – 2020. – № 5. – С. 62–73.

23. Бабанов, С. А. Цитокиновая регуляция и эндотелиальная дисфункция при сочетании вибрационной болезни и артериальной гипертензии / С. А. Бабанов // Терапевтический архив. – 2021. – № 6 (96). – С. 693–698.

24. Базина, И. Б. Риск развития сердечно-сосудистой патологии у больных вибрационной болезнью / И. Б. Базина, О. А. Козырев, А. И. Захарова // Тенденции развития науки и образования. – 2023. – № 95, Ч. 5. – С. 8–11.

25. Бараева, Р. А. Вазомоторная функция эндотелия и содержание эндотелина-1 у больных вибрационной болезнью и в сочетании с артериальной гипертензией / Р. А. Бараева // Медицина труда и промышленная экология. – 2017. – № 9. – С. 19–20.

26. Бараева, Р. А. Эндотелиальная дисфункция при вибрационной болезни как предиктор коморбидности и сосудистого старения / Р. А. Бараева, Е. И. Борзых // Гигиена, экология и риски здоровью в современных условиях : материалы X юбилейной межрегион. науч.-практ. конф. молодых ученых и специалистов с междунар. уч., 27–29 мая 2020. – Саратов, 2020. – С. 32–34.

27. Бейбалаева, А. Т. Функциональное состояние почек и эндотелия у больных с метаболическим синдромом / А. Т. Бейбалаева, С. Н. Маммаев, А. М. Каримова // Кардиоваскулярная терапия и профилактика : Человек и

лекарство : материалы XXVIII Российского нац. конгресса, 5–8 апр. 2021 г. – Москва, 2021. – № 1S. – С. 11–12.

28. Белялов, Ф. И. Лечение болезней в условиях коморбидности / Ф. И. Белялов. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2022. – 560 с.

29. Блохин, А. А. Методы оценки коморбидности и ее роль у пациентов с кардиологической патологией / А. А. Блохин, А. Н. Шишкин, С. Р. Минкин // Вестник Санкт-Петербургского университета. Медицина. – 2023. – Т. 18, № 2. – С. 94–111.

30. Бодиенкова, Г. М. Оценка цитокинов и белка теплового шока при вибрационной болезни / Г. М. Бодиенкова, С. И. Курчевенко // Медицинская иммунология. – 2018. – Т. 20, № 6. – С. 895–898.

31. Бодиенкова, Г. М. Роль цитокинов в развитии нарушений периферической нервной системы при вибрационной болезни / Г. М. Бодиенкова, С. И. Курчевенко, Д. В. Русанова // Российский иммунологический журнал. – 2017. – № 1. – С. 58–63.

32. Бодиенкова, Г. М. Сравнительная оценка иммунохимических маркеров эффекта при воздействии факторов риска вибрационной болезни различного этиогенеза / Г. М. Бодиенкова, Е. В. Боклаженко // Анализ риска здоровью. – 2023. – № 2. – С. 149–154.

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

34. Боклаженко, Е. В. Иммунологические показатели пациентов с вибрационной болезнью и метаболическим синдромом / Е. В. Боклаженко, Г. М. Бодиенкова // Гигиена и санитария. – 2023. – Т. 102, № 12. – С. 1297–1302.

35. Боклаженко, Е. В. Сравнительная оценка фенотипического состава лимфоцитов у пациентов с профессиональной патологией различного генеза / Е. В. Боклаженко, Г. М. Бодиенкова // Гигиена и санитария. – 2020. – № 10. – С. 1067–1072.

36. Бондарев, О. И. Морфофункциональное состояние системы

эндотелия у работников угольной промышленности Кузбасса / О. И. Бондарев, С. Л. Кан, С. Н. Филимонов // Медицина в Кузбассе. – 2022. – № 1. – С. 25–32.

37. Бослаф, С. Статистика для всех / С. Бослаф ; пер. с англ. П. А. Волкова, И. М. Флямер, М. В. Либерман, А. А. Галицына. – Москва : ДМК Пресс, 2015. – 586 с.

38. Бухтияров, И. В. Современное состояние и основные направления сохранения и укрепления здоровья работающего населения России / И. В. Бухтияров // Медицина труда и промышленная экология. – 2019. – № 9 (59). – С. 527–532.

39. Васина, Л. В. Эндотелиальная дисфункция и ее основные маркеры / Л. В. Васина, Н. Н. Петрищев, Т. Д. Власов // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2017. – № 1 (16). – С. 4–15.

40. Величко, Л. Г. Вибрация как фактор, приводящий к формированию профессиональной патологии / Л. Г. Величко, Н. А. Щетинкина, А. В. Силкин // Медико-биологические и педагогические основы адаптации, спортивной деятельности и здорового образа жизни : материалы XI Междунар. науч.-практ. конф., 27–28 апр. 2022 г. – Воронеж, 2022. – С. 77–80.

41. Взаимосвязь маркеров эндотелиальной дисфункции с контролем артериального давления при артериальной гипертензии у пациентов с ожирением / И. А. Садулаева, Л. Ф. Халикова, Е. Г. Медведева [и др.] // Эффективная фармакотерапия. – 2022. – № 18 (41). – С. 6–11.

42. Взаимосвязь мотивации на здоровье с некоторыми факторами риска развития сердечно-сосудистых заболеваний у работников угольной промышленности с профессиональной патологией / И. П. Данилов, Н. И. Влаха, Д. В. Пестерева [и др.] // Медицина в Кузбассе. – 2022. – № 3. – С. 69–74.

43. Взаимосвязь уровней цитокинов с нейropsychологическими показателями у пациентов с вибрационной болезнью / О. И. Шевченко, О. Л. Лахман, Г. М. Бодиенкова, Е. В. Боклаженко // Медицина труда и промышленная экология. – 2021. – № 2. – С. 90–96.

44. Взаимосвязь факторов риска и ремоделирования сердца у больных

метаболическим синдромом и артериальной гипертензией / Э. И. Полозова, Е. В. Пузанова, А. А. Сеськина, Н. С. Нефедов // Медицинский совет. – 2020. – № 21. – С. 19–25.

45. Взаимосвязь эндотелиальной дисфункции и метаболических проявлений ожирения / Е. Н. Смирнова, Е. А. Лоран, С. Г. Шулькина, С. Ю. Подтаев // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2020. – Т. 19, № 1 (73). – С. 53–59.

46. Вибрационная болезнь и артериальная гипертензия: иммунологические особенности и эндотелиальная дисфункция / С. А. Бабанов, Р. А. Бараева, Д. С. Будащ, А. Г. Байкова // Санитарный врач. – 2017. – № 12. – С. 23–32.

47. Вибрационная болезнь у работников авиастроительного предприятия: факторы формирования, клинические проявления, социально-психологические особенности / М. В. Кулешова, В. А. Панков, М. П. Дьякович [и др.] // Гигиена и санитария. – 2018. – Т. 97, № 10. – С. 915–920.

48. Виноградов, Е. С. Роль эндотелиальных клеток в развитии атеросклероза / Е. С. Виноградов // Проблемы науки. – 2023. – № 2. – С. 101–103.

49. Висцеральное ожирение как глобальный фактор сердечно-сосудистого риска / Г. А. Чумакова, Т. Ю. Кузнецова, М. А. Дружилов, Н. Г. Веселовская // Российский кардиологический журнал. – 2018. – № 5. – С. 7–14.

50. Влияние ассоциации метаболического синдрома и эндотелиальной дисфункции на риск сердечно-сосудистых событий / А. Е. Турсынбекова, К. Р. Карибаев, М. К. Кульжанов, А. Е. Тажиева // Вестник Казахского национального медицинского университета. – 2020. – № 3. – С. 76–79.

51. Влияние виброакустических факторов на безопасность и здоровье работников промышленных предприятий / А. О. Хоменко, Н. В. Якшина, В. С. Мушников [и др.] // Экономика труда. – 2022. – № 9 (12). – С. 2175–2196.

52. Влияние нарушений вегетативной регуляции на развитие профессиональной полинейропатии верхних конечностей у горнорабочих Кузбасса / М. О. Гидаятова, А. Н. Флейшман, А. В. Ямщикова, И. Д. Мартынов //

Медицина труда и промышленная экология. – 2020. – № 3. – С. 162–166.

53. Воздействие вибрации (вибрационная болезнь) : клинические рекомендации / Ассоциация врачей и специалистов медицины труда. – Москва, 2024. – 109 с.

54. Воздействие производственной вибрации на организм человека на молекулярно-клеточном уровне (аналитический обзор литературы) / В. А. Кирьяков, Н. А. Павловская, И. В. Лапко [и др.] // Медицина труда и промышленная экология. – 2018. – № 97 (9). – С. 34–43.

55. Возможности комбинации азилсартана медоксомила и хлорталидона: можно ли бороться с артериальной гипертонией и ожирением одновременно? / Ю. А. Васюк, Е. Ю. Шупенина, Е. А. Нестерова, Э. И. Голубкова, В. В. Несветов. – DOI: 10.15829/1560-4071-2017-8-102-106. – Текст : электронный // Российский кардиологический журнал. – 2017. – № 8 (148). – С. 102–106. – URL: <https://russjcardiol.elpub.ru/jour/article/view/2512/2154> (дата обращения : 01.08.2017).

56. Войтович, Т. В. Состояние гемодинамики у больных вибрационной болезнью в сочетании с артериальной гипертонией на различных этапах воздействия производственных вибраций : специальность 14.00.05 «Внутренние болезни», 14.00.06 «Кардиология» : диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Войтович Татьяна Владимировна ; Новосибирская государственная медицинская академия. – Новосибирск, 2004. – 174 с. – Библиогр. : с. 141–170. – Место защиты: Новосибирская государственная медицинская академия. – Текст : непосредственный.

57. Герасименко, О. Н. Особенности системы гемостаза при артериальной гипертензии в сочетании с вибрационной болезнью в зависимости от типа вибрации / О. Н. Герасименко, З. К. Чачибая // Медицина труда и промышленная экология. – 2014. – № 3. – С. 7–11.

58. Голивец, Т. П. Ожирение и ассоциированные с ним заболевания – проблемные вопросы патогенеза и современные стратегии диагностики и лечения / Т. П. Голивец, Д. Г. Дубоносова, С. В. Ликризон // Актуальные

проблемы медицины. – 2023. – Т. 46, № 2. – С. 123–143.

59. Горшков, А. Ю. Дисфункция эндотелия при артериальной гипертензии: причина или следствие? / А. Ю. Горшков, А. А. Федорович, О. М. Драпкина // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2019. – № 18 (6). – С. 62–68.

60. Гринштейн, Ю. И. Гены-кандидаты резистентности к ацетилсалициловой кислоте и их связь с риском развития сердечно-сосудистых катастроф / Ю. И. Гринштейн, А. А. Косинова, И. Ю. Гринштейн // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2013. – № 12 (1). – С. 67–72.

61. Гуманова, Н. Г. Оксид азота, его циркулирующие метаболиты NOx и их роль в функционировании человеческого организма и прогнозе риска сердечно-сосудистой смерти (часть I) / Н. Г. Гуманова // Профилактическая медицина. – 2021. – № 24 (9). – С. 102–109.

62. Гурьев, А. В. Распространенность заболеваний непрофессионального генеза у мужчин, имеющих профессиональные заболевания, связанные с производственной вибрацией / А. В. Гурьев, А. Р. Туков, А. Ю. Бушманов // Здоровье населения и среда обитания. – 2021. – № 6. – С. 4–8.

63. Давыдова, Е. В. Особенности вариабельности сердечного ритма при сахарном диабете у пациентов, стажированных в условиях производственной вибрации / Е. В. Давыдова, Е. В. Нуждина, В. С. Олейник // Профессия и здоровье : материалы 17-го Росс. нац. конгресса с междунар. уч., 26–29 сент. 2023 г. – Нижний Новгород, 2023. – С. 156–160.

64. Двадцатилетние тренды ожирения и артериальной гипертензии и их ассоциации в России / С. А. Шальнова, А. Д. Деев, Ю. А. Баланова [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2017. – № 16 (4). – С. 4–10.

65. Демидова, Т. Ю. Ожирение и артериальная гипертензия: механизмы и возможности управления / Т. Ю. Демидова, Е. Ю. Грицкевич // Focus Эндокринология. – 2020. – Т. 1, № 1. – С. 52–59.

66. Демко, И. В. Роль окислительного стресса в патофизиологии кардиоваскулярной патологии / И. В. Демко, Е. А. Собко, И. А. Соловьева //

Вестник современной клинической медицины. – 2022. – Т. 15, № 1. – С. 107–117.

67. Дзугкоев, С. Г. Патогенетическое обоснование применения ингибитора 3-гидрокси-3-метилглутарил-коэнзим А редуктазы и антиоксиданта коэнзима Q10 в лечении и профилактике сердечно-сосудистой патологии / С. Г. Дзугкоев, О. Ю. Гармаш, Ф. С. Дзугкоева // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2021. – № 6. – С. 127–133.

68. Диагностика вибротактильной чувствительности у работников промышленных предприятий / Е. С. Щербинская, А. В. Зеленко, Е. А. Семушина, О. К. Синякова // Военная медицина. – 2018. – № 1 (46). – С. 66–68.

69. Дидук, С. В. СОХ-2 как ранний маркер в диагностике вирусассоциированных злокачественных новообразований человека / С. В. Дидук, К. В. Смирнова, В. Э. Гурцевич // Вопросы вирусологии. – 2012. – № 57 (2). – С. 4–9.

70. Драпкина, О. М. Особенности течения артериальной гипертензии у пациентов с метаболическим синдромом / О. М. Драпкина, О. Н. Корнеева // Российские медицинские вести. – 2013. – № 18 (1). – С. 26–32.

71. Дулин, П. А. Инсулинорезистентность как один из механизмов формирования артериальной гипертензии / П. А. Дулин, В. Н. Горюцкий // Здоровье и образование в XXI веке. – 2014. – Т. 16, № 4. – С. 104–106.

72. Дыдыкина, И. С. Дефицит витамина D: скелетные и внескелетные нарушения и их коррекция альфакальцидолом / И. С. Дыдыкина, П. С. Коваленко, А. А. Коваленко // Consilium Medicum. – 2018. – № 20 (9). – С. 82–87.

73. Жеглова, А. В. Методология оценки профессионального риска работающих при воздействии физических факторов / А. В. Жеглова // Гигиена и санитария. – 2021. – № 9 (100). – С. 975–979.

74. Заболотникова, О. Д. Дисфункция эндотелия при вибрационной болезни / О. Д. Заболотникова, С. Г. Наугольных, Д. А. Заболотникова // Совершенствование профпатологической помощи в современных условиях : материалы всеросс. науч.-практ. конф. с междунар. уч., 14–16 сент. 2016 г. –

Шахты, 2016. – С. 87–89.

75. Зайцева, О. В. Комплексная диагностика и профилактика шумовибрационного воздействия на вестибулярную, сердечно-сосудистую и нервную системы у лиц, работающих в условиях шумовибрационного воздействия : методические рекомендации / О. В. Зайцева // Москва : ФГБУ НМИЦО ФМБА России, 2023. – 27 с.

76. Зырянов, С. К. Артериальная гипертензия: современные достижения метабономики / С. К. Зырянов, О. И. Бутранова, М. А. Гришин // Медицинский совет. – 2021. – № 14. – С. 10–22.

77. Изменение порогов вибрационной чувствительности у работников, занятых в контакте с производственным вибрационным фактором / И. А. Кураш, И. П. Семенов, Т. М. Рыбина, О. Ф. Кардаш // Республиканская научно-практическая конференция с международным участием, посвященная 50-летию медико-профилактического факультета : сборник научных трудов. – Минск : БГМУ, 2015. – С. 251–256.

78. Иммунные нарушения и развитие эндотелиальной дисфункции при вибрационной болезни и ее сочетании с артериальной гипертензией / С. А. Бабанов, Р. А. Бараева, Д. С. Будащ, А. Г. Байкова // Системные гипертензии. – 2018. – № 1 (15). – С. 32–37.

79. Индекс массы тела в оценке коморбидности у больных ишемической болезнью сердца / Г. А. Нагаева, В. Н. Ли, М. Ж. Журалиев, Н. П. Юлдошев // Атеросклероз. – 2022. – Т. 18, № 3. – С. 268–271.

80. Индукаева, Е. В. Медико-социальные факторы риска развития артериальной гипертензии у работников угольных разрезов / Е. В. Индукаева, С. А. Макаров, М. Ю. Огарков // Системные гипертензии. – 2015. – № 12 (1). – С. 47–51.

81. Инфаркт миокарда и коморбидность у пациентов молодого и среднего возраста: опыт регионального сосудистого центра / О. В. Хлынова, Е. А. Шишкина, М. А. Зубова, Н. И. Абгарян // Актуальные проблемы медицины. – 2020. – Т. 43, № 2. – С. 206–215.

82. Исследование ассоциаций полиморфных маркеров генов SOD1, SOD2 и SOD3 с долголетием / В. В. Эрдман, Т. Р. Насибуллин, И. А. Туктарова [и др.] // Генетика. – 2020. – Т. 56, № 12. – С. 1435–1443.

83. Исследование показателей этерифицированных жирных кислот в плазме крови у лиц с вибрационной патологией / О. М. Журба, А. В. Меринов, А. Н. Алексеенко, И. В. Кудяева // Якутский медицинский журнал. – 2021. – № 1 (73). – С. 15–18.

84. Исследование состояния эндотелия сосудов при разных формах ишемической болезни сердца / Ф. А. Шукуров, М. С. Табаров, З. М. Тоштемирова, М. Х. Ходжаева // Вестник медицинского института «Реавиз». Реабилитация, врач и здоровье. – 2023. – № 4. – С. 94–101.

85. Капустник, В. А. Сравнительный анализ корреляций между показателями метаболизма у больных при сочетанном течении вибрационной и гипертонической болезни / В. А. Капустник, Н. К. Сухонос // Вестник проблем биологии и медицины. – 2014. – № 1 (106). – С. 116–122.

86. Качество жизни больных с полиморбидной патологией / Е. В. Севостьянова, Ю. А. Николаев, И. М. Митрофанов [и др.] // Сибирский научный медицинский журнал. – 2021. – № 1 (41). – С. 91–99.

87. Киреев, С. С. Центральная и периферическая гемодинамика при ожирении (литературный обзор проблемы и собственные исследования) / С. С. Киреев, А. Р. Токарев. – DOI: 10.12737/11432. – Текст : электронный // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. – 2015. – № 2. – URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2015-2/5156.pdf> (дата обращения : 26.05.2015).

88. Кирсанкин, Д. И. Влияние артериальной гипертензии на организм человека / Д. И. Кирсанкин, Е. Н. Брюхачев // Вестник науки. – 2023. – № 12 (69). – С. 1157–1162.

89. Клинико-молекулярная и нутритивно-метаболическая характеристика вибрационной болезни в сочетании с артериальной гипертензией / А. М. Горбунова, О. Н. Герасименко, И. С. Шпагин [и др.] // Медицина труда и

промышленная экология. – 2024. – № 64 (5). – С. 280–292.

90. Клинико-функциональная и молекулярная характеристика вибрационной болезни в сочетании с артериальной гипертензией / Л. А. Шпагина, О. Н. Герасименко, И. И. Новикова [и др.] // Медицина труда и промышленная экология. – 2022. – № 62 (3) – С. 146–158.

91. Клинико-функциональная и молекулярная характеристика коморбидной патологии (вибрационная болезнь в сочетании с артериальной гипертензией) / О. Н. Герасименко, Л. А. Шпагина, А. М. Горбунова [и др.] // Атеросклероз. – 2022. – № 18 (1). – С. 68–75.

92. Клинико-функциональные и нутритивно-метаболические аспекты вибрационной болезни в сочетании с артериальной гипертензией / А. М. Горбунова, О. Н. Герасименко, И. С. Шпагин [и др.] // Наука и здравоохранение. – 2023. – Т. 25, № 6. – С. 46–58.

93. Клинико-функциональные и нутритивно-метаболические особенности коморбидного фенотипа вибрационной болезни в сочетании с артериальной гипертензией / О. Н. Герасименко, А. М. Горбунова, И. С. Шпагин [и др.] // Медицина и экология. – 2023. – № 1. – С. 32–38.

94. Кобалава, Ж. Д. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020 / Ж. Д. Кобалава, А. О. Конради, С. В. Недогода // Российский кардиологический журнал. – 2020. – № 25 (3). – С. 37–86.

95. Колесников, А. Н. Участие витамина D в патогенезе заболеваний сердечно-сосудистой системы / А. Н. Колесников, А. В. Дубовая, Ю. В. Удовитченко // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2018. – № 63 (5). – С. 43–50.

96. Колесникова, Л. И. Гены ферментов антиоксидантной системы / Л. И. Колесникова, Т. А. Баирова, О. А. Первушина // Вестник РАМН. – 2013. – № 68 (12). – С. 83–88.

97. Коморбидная патология в клинической практике. Алгоритмы диагностики и лечения / Р. Г. Оганов, В. И. Симаненков, И. Г. Бакулин [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2019. – № 18 (1). – С. 5–66.

98. Компенсаторно-приспособительные механизмы изменения эндотелиальной системы у работников угольной промышленности Кузбасса (клинико-морфологические аспекты) / С. Л. Кан, О. И. Бондарев, А. А. Косовских [и др.] // Медицина в Кузбассе. – 2022. – № 3 (21). – С. 9–18.

99. Комплексная оценка гемостаза и сосудистого ремоделирования при артериальной гипертензии и вибрационной болезни в динамике лечения / Л. А. Шпагина, Л. А. Паначева, Е. Л. Потеряева, Г. В. Кузнецова // Профессия и здоровье : материалы 12-го всероссийского конгресса; 5-го всероссийского съезда врачей-профпатологов, 2–30 нояб. 2023 г. – Москва, 2013. – С. 121–123.

100. Комплексный подход к сохранению здоровья рабочих крупных промышленных предприятий / А. В. Жеглова, И. В. Лапко, О. П. Рушкевич, И. А. Богатырёва // Здравоохранение Российской Федерации. – 2021. – № 4 (65). – С. 359–364.

101. Концепция индивидуального риска в формировании и особенностях течения вибрационной болезни / Е. Л. Смирнова, Е. Л. Потеряева, В. Н. Максимов, И. А. Несина // Медицина в Кузбассе. – 2020. – № 1. – С. 35–41.

102. Корой, П. В. Система матриксных металлопротеиназ при хронической патологии печени / П. В. Корой, Т. Р. Дудов, А. В. Ягода // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2023. – № 18 (3). – С. 251–256.

103. Королева, М. С. Влияние вибрации на человека и методы борьбы с ней / М. С. Королева, А. В. Селезнёва // E-Scio. – 2022. – № 10 (73). – С. 177–181.

104. Коротенко, О. Ю. Деформация миокарда и параметры диастолической функции левого желудочка у работников с артериальной гипертензией угледобывающих предприятий юга Кузбасса / О. Ю. Коротенко // Медицина труда и промышленная экология. – 2020. – Т. 60, № 3. – С. 151–156.

105. Котова, Т. В. Функциональная активность эндотелия при дисфункции сердечно-сосудистой системы / Т. В. Котова, М. А. Гришан // Медико-фармацевтический журнал «Пульс». – 2020. – № 5 (22). – С. 51–55.

106. Кукс, А. Н. Состояние микроциркуляции у пациентов с вибрационной болезнью, имеющих метаболические нарушения / А. Н. Кукс, И. В. Кудаева,

Н. В. Сливницына // Гигиена и санитария. – 2019. – № 10. – С. 1096–1101.

107. Кулешова, М. В. Распространённость коморбидной патологии у пациентов с вибрационной болезнью, вызванной воздействием локальной вибрации / М. В. Кулешова, В. А. Панков, Н. В. Сливницына // Гигиена и санитария. – 2020. – № 10. – С. 1079–1085.

108. Курчевенко, С. И. Формирование естественной реактивности организма при воздействии производственных физических факторов / С. И. Курчевенко, Г. М. Бодиенкова // XXI век. Техносферная безопасность. – 2016. – № 1 (4). – С. 73–78.

109. Кутихин, А. Г. Патофизиологическая и клиническая значимость нарушений минерального гомеостаза в контексте развития сердечно-сосудистых заболеваний / А. Г. Кутихин // Фундаментальная и клиническая медицина. – 2021. – Т. 6, № 2. – С. 82–102.

110. Мальцев, С. В. Современные данные о витамине D – метаболизм, роль в организме, особенности применения в практике врача / С. В. Мальцев // Практическая медицина. – 2020. – Т. 18, № 4. – С. 8–22.

111. Мамедов, М. Н. Особенности качества жизни и индекса коморбидности у больных артериальной гипертонией и сочетанной патологией / М. Н. Мамедов, Б. У. Марданов, Э. Б. Ахмедова // Профилактическая медицина. – 2023. – № 26 (2). – С. 56–62.

112. Маммаев, С. Н. Гендерные особенности эндотелия при гипертонической болезни / С. Н. Маммаев, Х. И. Ибрагимова – Махачкала : «АЛЕФ», 2020. – 180 с.

113. Маркеры нарушений вазомоторной функции эндотелия / А. К. Шадманов, А. Х. Абдурахимов, Л. Н. Хегай, О. О. Аскарров // Re-health journal. – 2021. – № 2 (10). – С. 130–132.

114. Мелентьев, А. В. Оценка диагностической значимости современных биомаркёров и гемодинамических изменений у работников виброопасных профессий / А. В. Мелентьев, О. А. Ошкодеров // Здравоохранение РФ. – 2021. – № 4. – С. 379–383.

115. Непершина, О. П. Диагностические критерии ранних признаков воздействия вибрации / О. П. Непершина, Г. Н. Лагутина, И. Е. Рудакова // Медицина труда и промышленная экология. – 2019. – № 9. – С. 707–707.

116. Неустроев, Е. П. Методы статистического анализа в медицине и биологии. Примеры и задания / Е. П. Неустроев, В. Н. Неустроева. – Якутск : СВФУ, 2021. – 96 с.

117. Новикова, Т. А. Современные тенденции формирования профессиональной патологии при работе на мобильной сельскохозяйственной технике / Т. А. Новикова, Г. А. Безрукова, В. Ф. Спирин // Медицина труда и промышленная экология. – 2021. – № 9. – С. 620–626.

118. Нутритивно-метаболические маркеры коморбидного фенотипа вибрационной болезни в сочетании с артериальной гипертензией / А. М. Горбунова, О. Н. Герасименко, И. С. Шпагин [и др.] // Сибирский медицинский вестник. – 2023. – Т. 7, № 4. – С. 58–64.

119. Нутритивные нарушения при артериальной гипертензии / И. С. Татарникова, О. Н. Герасименко, Л. А. Шпагина, Д. А. Герасименко // Сибирское медицинское обозрение. – 2019. – № 1. – С. 34–39.

120. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2022 году : государственный доклад. – Москва : Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2023. – 368 с.

121. Обоснование использования показателей неспецифического звена патогенеза и дозы воздействия локальной вибрации при прогнозировании риска развития вибрационной болезни / М. П. Дьякович, В. С. Рукавишников, В. А. Панков [и др.] // Гигиена и санитария. – 2019. – № 98 (10). – С. 1049–1055.

122. Окислительный метаболизм липопротеинов у лиц с вибрационной болезнью и метаболическими нарушениями / Л. Б. Маснабиева, И. В. Кудашева, К. А. Авраменко [и др.] // Экология человека. – 2021. – № 10. – С. 51–56.

123. Окорочков, П. Л. Методы оценки количества и распределения жировой ткани в организме и их клиническое значение / П. Л. Окорочков,

О. В. Васюкова, А. В. Воронцов // Проблемы эндокринологии. – 2014. – № 3. – С. 53–58.

124. Опыт организации Новосибирского центра клинической диетологии и коррекции веса: новые технологии питания и реабилитации / Л. А. Шпагина, О. Н. Герасименко, Н. А. Сухатерина [и др.] // Вопросы питания. – 2015. – Т. 84, № 5. – С. 100.

125. Опыт применения сибутрамина у пациентов с ожирением и контролируемой артериальной гипертонией / Е. Ю. Шупенина, Е. Н. Ющук, Ю. А. Васюк [и др.] // Ожирение и метаболизм. – 2019. – Т. 16, № 2. – С. 42–48.

126. Опыт работы Новосибирского центра клинической диетологии и коррекции веса: технологии диагностики и реабилитации / О. Н. Герасименко, Л. А. Шпагина, И. С. Татарникова [и др.] // Вопросы питания. – 2016. – Т. 85, № 2. – С. 91.

127. Осипов, Е. В. Биоимпедансный анализ как метод диагностики компонентного состава тела и выявления висцерального ожирения / Е. В. Осипов // Олимпийская идея сегодня : материалы Восьмой Всероссийской с международным участием научной конференции, 04–06 апр. 2018 г. – Ростов-на-Дону, 2018. – С. 85–90.

128. Особенности системы гемостаза и фактора роста эндотелия сосудов при артериальной гипертензии в условиях высокого профессионального риска / Н. Ф. Измеров, И. В. Бухтияров, М. А. Ермакова, Л. А. Шпагина // Медицина труда и промышленная экология. – 2014. – № 3. – С. 1–6.

129. Оценка значимости взаимосвязи между показателями ремоделирования сосудов, воспалительного ответа и полиморфизма генов дисфункции эндотелия у пациентов мужского пола с инфарктом миокарда в зависимости от наличия или отсутствия гипертонического анамнеза / Р. И. Садикова, Э. Г. Муталова, С. А. Фрид, А. Э. Нигматуллина // Вестник современной клинической медицины. – 2023. – Т. 16, № 3. – С. 68–76.

130. Оценка микроциркуляторных и метаболических нарушений у больных вибрационной болезнью / А. В. Ямщикова, А. Н. Флейшман,

Н. И. Шумейко, Н. О. Гидаятова // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2017. – Т. 149, № 2. – С. 27–30.

131. Оценка нутритивного статуса у пациентов с симптомами сердечной недостаточности / О. Ю. Бастриков, У. В. Харламова, А. И. Захарова [и др.] // Acta biomedica científica. – 2020. – № 5 (4). – С. 14–20.

132. Оценка полигенного риска артериальной гипертензии / А. С. Лимонова, А. И. Ершова, А. В. Киселева [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2022. – № 12. – С. 234–240.

133. Павловская, Е. Ю. Совершенствование диагностики и реабилитации профессиональных заболеваний / Е. Ю. Павловская, И. А. Каракотина // Бюллетень медицинских Интернет-конференций. – 2021. – № 11 (11). – С. 247.

134. Павловская, Н. А. Ранняя диагностика профессиональных заболеваний : руководство / Н. А. Павловская. – Москва : ГЭОТАР-Медиа. – 2020. – 128 с.

135. Панина, С. Б. Полиморфизмы генов как фактор риска развития остеоартроза / С. Б. Панина // Медицинский вестник юга России. – 2014. – № 2. – С. 13–20.

136. Первушина, О. А. Полиморфизм ALA16VAL гена супероксиддисмутазы-2 (SOD2) у подростков-европеоидов с эссенциальной артериальной гипертензией, проживающих в Восточной Сибири / О. А. Первушина, Т. А. Баирова, Л. И. Колесникова // Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра СО РАМН. – 2014. – № 6. – С. 111–114.

137. Периоперационная нутритивная поддержка. Клинические рекомендации / И. Н. Лейдерман, А. И. Грицан, И. Б. Заболотских [и др.] // Вестник интенсивной терапии им. А. И. Салтанова. – 2018 – № 3. – С. 5–21.

138. Полиморфизм Ala16Val гена супероксиддисмутазы 2 (SOD2) и факторы сердечно-сосудистого риска работников металлургического комбината / И. А. Берёза, А. М. Амромина, Д. Р. Шаихова [и др.] // Гигиена и санитария. – 2023. – № 102 (5). – С. 457–461.

139. Полиморфизм генов LEPR, PPARG и PPARGC1A и развитие

метаболических нарушений у пациентов с вибрационной болезнью / Л. Б. Маснавиева, Н. П. Чистова, О. В. Наумова, И. В. Кудаева // Гигиена и санитария. – 2021. – № 7. – С. 711–716.

140. Полозова, Э. И. Роль иммунологических нарушений, эндотелиальной дисфункции и гемостатических расстройств в генезе артериальной гипертензии при метаболическом синдроме / Э. И. Полозова, Е. В. Пузанова, А. А. Сеськина // Медицинская иммунология. – 2020. – № 2. – С. 221–230.

141. Попов, В. В. Особенности полиморбидной патологии у лиц пожилого и старческого возраста с артериальной гипертензией / В. В. Попов, И. А. Новикова, М. В. Трохова // Российский кардиологический журнал. – 2021. – № 4. – С. 18–25.

142. Потапова, И. А. Изучение влияния стажа работы в условиях воздействия локальной вибрации на обмен высших жирных кислот при вибрационной болезни / И. А. Потапова, И. В. Федотова // Здоровье населения и среда обитания. – 2016. – № 3. – С. 7–10.

143. Потапова, И. А. Особенности жирно-кислотного состава сыворотки крови при вибрационной болезни / И. А. Потапова / Медицина труда и промышленная экология. – 2020 – № 1 (60). – С. 59–63.

144. Производственная вибрация и вариабельность сердечного ритма / А. В. Мелентьев, П. В. Серебряков, А. В. Сухова, Л. В. Липатова // Здоровье и окружающая среда : материалы республиканской науч.-практ. конф. с междунар. участием, 26–28 окт. 2017 г. – Минск, 2017. – Т. 1. – С. 152–154.

145. Производственная среда автомобилестроения как один из факторов риска развития болезней системы кровообращения у работников / Э. Т. Валеева, Р. Р. Галимова, А. А. Дистанова [и др.] // Анализ риска здоровью. – 2023. – № 2. – С. 95–103.

146. Ранняя диагностика профессиональной патологии сосудов верхних конечностей у работников машиностроительного производства / Е. В. Улановская, В. В. Шилов, А. А. Ковшов [и др.] // Медицина труда и промышленная экология. – 2022. – № 8. – С. 520–525.

147. Распространенность заболеваний непрофессионального генеза у лиц с диагнозом профессионального заболевания / А. В. Гурьев, А. Р. Туков, М. Ю. Калинина, А. В. Зубов // Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. – 2020. – № 1. – С. 61-62.

148. Распространенность сердечно-сосудистой патологии у больных вибрационной болезнью / Н. И. Панев, О. Ю. Коротенко, В. В. Захаренков [и др.] // Экологические и социально-гигиенические аспекты здоровья населения Сибири : материалы 52-ой научно-практической конференции «Гигиена, организация здравоохранения и профпатология» и семинара «Актуальные вопросы современной профпатологии». – Новокузнецк, 2017. – С. 140–144.

149. Рахманова, О. В. Выраженность оксидативного, нитрозативного и карбонильного стрессов у пациентов разного возраста, страдающих артериальной гипертонией / О. В. Рахманова // Здоровье и образование в XXI веке. – 2018. – № 20 (5). – С. 25–29.

150. Риск развития профессиональных заболеваний на фоне соматической патологии / Т. Ю. Обухова, Л. Н. Будкарь, В. Б. Гурвич [и др.] // Гигиена и санитария. – 2020. – № 12. – С. 1386–1392.

151. Роль биоимпедансометрии в диагностике висцерального ожирения у детей и подростков / Д. В. Подчиненова, Ю. Г. Самойлова, О. А. Олейник, О. С. Кобякова // Медицина: теория и практика. – 2019. – № 4. – С. 426.

152. Роль дисфункции эндотелия в патогенезе заболеваний / А. К. Шадманов, А. Х. Абдурахимов, Л. Н. Хегай., О. О. Аскарров // Re-health journal. – 2021. – № 2 (10). – С. 122–129.

153. Роль микроциркуляции в проводящих структурах нервной системы при вибрационной болезни, отягощённой метаболическим синдромом / Д. В. Русанова, А. Н. Кукс, О. Л. Лахман, Н. В. Сливницына // Гигиена и санитария. – 2022. – Т. 101, № 9. – С. 1035–1042.

154. Роль сахарного диабета в возникновении и развитии эндотелиальной дисфункции / Э. Б. Попыхова, Т. В. Степанова, Д. Д. Лагутина [и др.] // Проблемы эндокринологии. – 2020. – № 1 (66). – С. 47–55.

155. Сарсенбаева, Г. И. Современные подходы к оценке коморбидности у пациентов / Г. И. Сарсенбаева, А. Е. Турсынбекова // CardioСоматика. – 2019. – № 10 (1). – С. 19–23.

156. Севостьянова, Е. В. Проблема полиморбидности в современной терапевтической клинике / Е. В. Севостьянова, Ю. А. Николаев, В. Я. Поляков // Бюллетень сибирской медицины. – 2022. – № 1 (21). – С. 162–170.

157. Семушина, Е. А. Компьютерная паллестезиометрия с использованием анализатора вибрационной чувствительности в диагностике вибрационной болезни / Е. А. Семушина, Е. С. Щербинская // Медицина труда и экология человека. – 2020. – № 1 (21). – С. 116–120.

158. Сигаева, И. С. Эндотелиальная дисфункция у больных артериальной гипертензией и сахарным диабетом / И. С. Сигаева // Молодежь, наука, медицина : материалы 68-й Всероссийской межвуз. студ. науч. конф. с междунар. участием, 20–21 апр. 2022 г. – Тверь, 2022. – С. 696–698.

159. Система антиоксидантной защиты: регуляция метаболических процессов, генетические детерминанты, методы определения / О. А. Никитина, М. А. Даренская, Н. В. Семёнова, Л. И. Колесникова // Сибирский научный медицинский журнал. – 2022. – № 42 (3). – С. 4–17.

160. Складная, Е. В. Дисфункция эндотелия сосудов как фактор риска чрезмерного повышения артериального давления в ответ на стресс у лиц молодого возраста / Е. В. Складная // Врач. – 2021. – № 4. – С. 52–56.

161. Смирнова, Е. Л. Индивидуальные особенности перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты у лиц с вибрационной болезнью в послеконтактном периоде / Е. Л. Смирнова, Е. Л. Потеряева, Н. Г. Никифорова // Медицина труда и промышленная экология. – 2018. – № 8. – С. 36–40.

162. Современные аспекты диагностики и лечения вибрационной болезни / Д. П. Сазыкина, Е. А. Дудина, С. В. Шокина, О. А. Горячева // Актуальные научные исследования в современном мире. – 2020. – № 2-2 (58). – С. 32–35.

163. Современные методы анализа композиционного состава тела / А. С. Самойлов, А. В. Жолинский, Н. В. Рылова [и др.] // Практическая

медицина. – 2022. – № 1 (20). – С. 21–26.

164. Современные представления о диагностической роли биомаркеров эндотелиальной дисфункции и возможностях ее коррекции / Е. А. Захарьян, Е. С. Агеева, Ю. И. Шрамко [и др.] // Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. – 2022. – № S4. – С. 194–207.

165. Современные фиксированные комбинации антигипертензивных препаратов в лечении артериальной гипертензии и ожирения: можно ли эффективно контролировать эту коморбидную патологию? / Ю. А. Васюк, Е. Ю. Шупенина, Е. Н. Ющук, Г. А. Намазова // Российский кардиологический журнал. – 2019. – № 24 (9). – С. 14–21.

166. Сопутствующие заболевания у пациентов с профессиональной патологией / О. В. Казиминова, Г. Т. Жуманова, Ж. Т. Уахитова [и др.] // Медицина и экология. – 2020. – № 2 (95). – С. 46–51.

167. Спектр этерифицированных жирных кислот Омега-3 и Омега-6 в крови у лиц с вибрационной патологией / О. М. Журба, А. В. Меринов, А. Н. Алексеенко, И. В. Кудеева // Гигиена и санитария. – 2021. – № 12. – С. 1430–1435.

168. Сравнительная оценка уровней аутоантител, отражающих состояние сердечно-сосудистой системы, у лиц с вибрационной болезнью / Л. Б. Маснавиева, И. В. Кудеева, Ю. А. Кузнецова, О. В. Наумова // Гигиена и санитария. – 2019. – № 10. – С. 1102–1107.

169. Стафеев, А. Н. Бронхиальная астма и артериальная гипертензия. Совместный вклад в развитие эндотелиальной дисфункции, связанной с дефицитом синтеза оксида азота / А. Н. Стафеев, Н. И. Логвиненко, П. П. Терешков // Сибирский медицинский вестник. – 2020. – № 1. – С. 3–7.

170. Сюрин, С. А. К вопросу профессиональной полиморбидности (на примере Российской Арктики) / С. А. Сюрин, Е. М. Полякова // Медицина труда и промышленная экология. – 2022. – № 7 (62). – С. 459–465.

171. Сюрин, С. А. Особенности развития вибрационной болезни у работников предприятий в российской Арктике / С. А. Сюрин // Здоровье

населения и среда обитания. – 2022. – № 5. – С. 57–64.

172. Татарникова, И. С. Клинико-нутритивная характеристика артериальной гипертензии с различными суточными профилями артериального давления : специальность 14.01.04 «Внутренние болезни», 14.01.05 «Кардиология» : диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Татарникова Ирина Сергеевна ; Новосибирский государственный медицинский университет. – Новосибирск, 2019. – 151 с. : ил. – Библиогр.: с.133–147. – Место защиты : Новосибирский государственный медицинский университет. – Текст : непосредственный.

173. Татарникова, И. С. Оценка нутритивного статуса при артериальной гипертензии: роль диетолога / И. С. Татарникова, О. Н. Герасименко, Л. А. Шпагина // Сибирское медицинское обозрение. – 2019. – № 4. – С. 12–19.

174. Тревожность при вибрационной болезни и проблемы коморбидности / С. А. Бабанов, Р. А. Бараева, Т. М. Кирюшина, Т. А. Азовскова // Терапевт. – 2023. – № 5. – С. 40–49.

175. Третьяков, С. В. Миокардиальный стресс левого желудочка при действии производственной вибрации / С. В. Третьяков, А. А. Попова // Journal of Siberian Medical Sciences. – 2021. – № 3. – С. 4–13.

176. Третьяков, С. В. Перспективы изучения структурно-функционального состояния сердечно-сосудистой системы у больных вибрационной болезнью в сочетании с артериальной гипертензией / С. В. Третьяков, Л. А. Шпагина // Медицина труда и промышленная экология. – 2017. – № 12. – С. 30–34.

177. Третьяков, С. В. Сердечно-сосудистая система при действии вибрации (гемодинамические и психокардиологические аспекты) / С. В. Третьяков. – Москва : «КноРус», 2020. – 160 с.

178. Третьяков, С. В. Состояние сердечно-сосудистой системы при действии вибрации (клинические и патогенетические аспекты) / С. В. Третьяков // Международный научно-исследовательский журнал. – 2023. – № 9 (135). – С. 1–20.

179. Умнягина, И. А. Эндотелин-1 и метаболиты оксида азота в диагностике риска артериальной гипертензии у лиц молодого и среднего возраста, работающих во вредных условиях труда / И. А. Умнягина, Т. В. Блинова, Л. А. Страхова // Клиническая лабораторная диагностика. – 2021. – Т. 66, № 9. – С. 525–532.

180. Урясьев О. М. Эндотелиальная дисфункция как важное звено патогенеза хронических болезней / О. М. Урясьев, И. Н. Никитина, Т. А. Павлюченкова // Земский врач. – 2020. – № 1. – С. 5–8.

181. Формирование патологии внутренних органов у шахтеров с вибрационной болезнью / О. Ю. Коротенко, Н. И. Панев, Ю. С. Корчагина [и др.] // Медицина труда и промышленная экология. – 2020. – № 6. – С. 399–403.

182. Характеристики пищевых привычек и композиционного состава тела у детей младшего школьного возраста / Д. В. Подчиненова, А. А. Тарабрина, Л. М. Огородова [и др.] // Вопросы питания. – 2023. – Т. 92, № 3. – С. 45–53.

183. Хрипун, И. А. Диагностическая «платформа» оценки эндотелиальной дисфункции у больных сахарным диабетом / И. А. Хрипун, А. В. Хрипун // Медицинский вестник Юга России. – 2022. – Т. 13, № 1. – С. 109–116.

184. Хужамбердиев, М. А. Взаимосвязь цитокининдуцированного состояния и дисфункции эндотелия у больных метаболическим синдромом / М. А. Хужамбердиев // Экономика и социум. – 2022. – № 11–1 (102). – С. 999–1003.

185. Цитокиновая регуляция и эндотелиальная дисфункция при сочетании вибрационной болезни и артериальной гипертензии / С. А. Бабанов, Р. А. Бараева, Л. А. Стрижаков [и др.] // Терапевтический архив. – 2021. – Т. 93, № 6. – С. 693–698.

186. Чаулин, А. М. О биологической роли лептина / А. М. Чаулин, Ю. В. Григорьева // Научное обозрение. Биологические науки. – 2021. – № 1 – С. 32–38.

187. Чачибая, З. К. Клинико-гемостазиологическая и эндотелиальная характеристика вибрационной болезни в сочетании с артериальной гипертензией : специальность 14.01.04 «Внутренние болезни», 14.02.04

«Медицина труда» : диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Чачибая Заза Котеевич ; Новосибирский государственный медицинский университет. – Новосибирск, 2015. – 164 с. : ил. – Библиогр.: с. 132–164. – Место защиты: Новосибирский государственный медицинский университет. – Текст: непосредственный.

188. Чеботарёв, А. Г. Состояние условий труда и профессиональной заболеваемости работников горнодобывающих предприятий / А. Г. Чеботарёв // Горная промышленность. – 2018. – № 1 (137). – С. 92–95.

189. Чепель, В. Т. Биоимпедансометрия: достижения и клинические возможности (обзор литературы) / В. Т. Чепель // Дальневосточный медицинский журнал. – 2020. – № 1. – С. 87–96.

190. Чистова, Н. П. Вибрационная болезнь: дозостажевые характеристики и особенности клинической картины при воздействии локальной вибрации и сочетанном воздействии локальной и общей вибрации / Н. П. Чистова, Л. Б. Маснабиева, И. В. Кудаева // Здоровье населения и среда обитания. – 2021. – № 1 (12). – С. 30–35.

191. Чистова, Н. П. Роль полиморфизмов генов-кандидатов эндотелиальной дисфункции и метаболических нарушений в развитии сердечно-сосудистых заболеваний при воздействии производственных факторов / Н. П. Чистова // Медицина труда и промышленная экология. – 2022. – № 5 (62). – С. 331–336.

192. Шаповал, Н. С. Сосудистые заболевания головного мозга у пациентов с вибрационной болезнью / Н. С. Шаповал // European Research : материалы XXXV Междунар. науч.-практ. конф., 07 фев. 2022 г. – Пенза, 2022. – С. 201–204.

193. Швалев, О. В. Современные аспекты патогенеза вибрационной болезни / О. В. Швалев, Е. Б. Колесова, С. Б. Федорова // Медицина труда и промышленная экология. – 2019. – № 59 (9). – С. 807–807.

194. Шевченко, В. Б. Влияние локальной вибрации на организм работников вагоностроительной отрасли при выполнении теплоизоляции и

методы профилактики / В. Б. Шевченко, В. В. Астахов // Проблемы безопасности российского общества. – 2020. – № 3 (31). – С. 83–85.

195. Шилов, А. М. Дефицит калия и магния как фактор риска развития сердечно-сосудистых заболеваний / А. М. Шилов, Л. В. Князева // Русский медицинский журнал. – 2013. – № 5. – С. 278.

196. Шпагин, И. С. Фенотип хронической обструктивной болезни легких в сочетании с артериальной гипертензией: клиническая, функциональная, молекулярная, генетическая характеристика, диагностика и лечение : специальность 14.01.04 «Внутренние болезни» : диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук / Шпагин Илья Семенович ; Новосибирский государственный медицинский университет. – Новосибирск, 2018. – 460 с. : ил. – Библиогр.: с. 333–394. – Место защиты : Новосибирский государственный медицинский университет. – Текст: непосредственный.

197. Шпагина, Л. А. Лечение сосудистых и гемостазиологических нарушений при артериальной гипертензии в сочетании с вибрационной болезнью / Л. А. Шпагина, З. К. Чачибая // Медицина и образование в Сибири. – 2013. – № 3. – С. 1–7.

198. Эндотелиальная дисфункция у работников по подземной добыче хромовых руд / Н. В. Зайцева, А. Е. Носов, Ю. А. Ивашова [и др.] // Медицина труда и промышленная экология. – 2019. – № 59 (11). – С. 914–919.

199. Эндотелиальный гликокаликс в обеспечении функции сердечно-сосудистой системы / Ю. Л. Шевченко, Ю. М. Стойко, В. Г. Гудымович, Т. Ю. Черняго // Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н. И. Пирогова. – 2020. – № 1. – С. 107–112.

200. Эргашева, М. Т. Оценка эндотелиальной дисфункции у больных с метаболическим синдромом / М. Т. Эргашева, С. Н. Хайдаров // Экономика и социум. – 2021. – № 10 (89). – С. 1235–1240.

201. Юнусова, З. В. Клинико-гемостазиологическая характеристика вибрационной болезни с артериальной гипертензией / З. В. Юнусова // Экономика и социум – 2021. – № 2-2. – С. 384.

202. Ямщикова, А. В. Коморбидные состояния у больных вибрационной болезнью / А. В. Ямщикова, А. Н. Флейшман, М. О. Гидаева // Гигиена и санитария. – 2019. – № 7 (98). – С. 718–722.

203. Яшникова, М. В. Инсульт у работников в условиях воздействия вредных производственных факторов (клинико-фенотипические особенности, прогноз) : специальность 3.2.4 «Медицина труда» : диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук / Яшникова Мария Викторовна ; Новосибирский государственный медицинский университет. – Новосибирск, 2021. – 358 с. : ил. – Библиогр.: с. 283–343. – Место защиты : Новосибирский государственный медицинский университет. – Текст: непосредственный.

204. Abumrad, N. A. Endothelial cell receptors in tissue lipid uptake and metabolism / N. A. Abumrad // Circulation Research. – 2021. – Vol. 128, № 3. – P. 433–450.

205. Adverse health manifestations in the hands of vibration exposed carpenters – a cross sectional study / E. Tekavec, L. Löfqvist, A. Larsson [et al.] // Journal of Occupational Medicine and Toxicology. – 2021. – Vol. 16, № 1. – P. 16. – DOI: 10.1186/s12995-021-0030.

206. Ahn, Y. The relevant factors of work-related fatigue for occupational vibration-exposed employees / Y. Ahn, J. Rhie, M. G. Kim // Annals of Occupational and Environmental Medicine. – 2022. – Vol. 34. – P. 6.

207. Allison, M. A. Higher leptin is associated with hypertension: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis / M. A. Allison, J. H. Ix, C. Morgan // Journal of Human Hypertension. – 2013. – Vol. 27 (10). – P. 617–622. – DOI: 10.1038/jhh.2013.24.

208. Alvandi, Z. Endothelial-mesenchymal transition in cardiovascular disease / Z. Alvand, J. Bischoff // Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology. – 2021. – Vol. 41, № 9. – P. 2357–2369.

209. Ambrosino, P. Mechanisms and clinical implications of endothelial dysfunction in arterial hypertension / P. Ambrosino // Journal of Cardiovascular Development and Disease. – 2022. – Vol. 9, № 5. – P. 136.

210. Amponsah-Offeh, M. Oxidative stress, antioxidants and hypertension / M. Amponsah-Offeh // *Antioxidants* (Basel, Switzerland). – 2023. – Vol. 12, № 2. – P. 281.
211. An agent-based model of vibration-induced intimal hyperplasia / M. Reda, C. Noël, N. Settembre, J. Chambert // *Biomechanics and Modeling in Mechanobiology*. – 2022. – Vol. 21, № 5. – P. 1457–1481.
212. Antonson, C. The clinical consequence of using less than four sensory perception examination methods in the Swedish surveillance system for Hand-Arm vibration syndrome / C. Antonson, F. Thorsén, C. Nordander // *Journal of Occupational Health*. – 2022. – Vol. 64, № 1. – P. e12343.
213. Araújo-Vila, N. The age factor in the analysis of occupational risks in the wood industry / N. Araújo-Vila, D. R. Toubes, J. A. Fraiz-Brea // *Healthcare* (Basel, Switzerland). – 2022. – Vol. 10, № 7. – P. 1355.
214. Arias Téllez, M. J. A comparison of body composition assessment methods in climbers: Which is better? / M. J. Arias Téllez, F. Carrasco, V. España Romero // *PLOS ONE*. – 2019. – Vol. 14 (11). – P. e0224291.
215. Assessment of body composition in athletes: a narrative review of available methods with special reference to quantitative and qualitative bioimpedance analysis / F. Campa, S. Toselli, M. Mazzilli [et al.] // *Nutrients*. – 2021. – № 5. – P. 1620.
216. Association between the rs4880 superoxide dismutase 2 (C > T) gene variant and coronary heart disease in diabetes mellitus / D. A. Jones, S. L. Prior, T. S. Tang [et al.] // *Diabetes Research and Clinical Practice*. – 2010. – V. 90, № 2. – P. 196–201.
217. Association of genetic polymorphisms in SOD2, SOD3, GPX3, and GSTT1 with hypertriglyceridemia and low HDL-C level in subjects with high risk of coronary artery disease / N. Decharatchakul, C. Settasatian, N. Settasatian [et al.] // *Peer J*. – 2019. – P. e7407.
218. Association of the C47T polymorphism in SOD2 with diabetes mellitus and diabetic microvascular complications: a meta-analysis / C. Tian, S. Fang, X. Du,

C. Jia // *Diabetologia*. – 2011. – V. 54, № 4. – P. 803–811.

219. Balta, S. Endothelial dysfunction and inflammatory markers of vascular disease / S. Balta // *Current Vascular Pharmacology*. – 2021. – Vol. 19, № 3. – P. 243–249.

220. Barbosa, S. S. A Systematic review on processed/ultra-processed foods and arterial hypertension in adults and older people / S. S. Barbosa, L. C. Sousa // *Nutrients*. – 2022. – Vol. 14, № 6. – P. 1215.

221. Bavishi, A. Addressing comorbidities in heart failure: hypertension, atrial fibrillation, and diabetes / A. Bavishi, R. B. Patel // *Heart Failure Clinics*. – 2020. – Vol. 16, № 4. – P. 441–456.

222. Bioimpedance analysis as a tool for hemodynamic monitoring: overview, methods and challenges / G. Anand, Y. Yu, A. Lowe, A. Kalra // *Physiological Measurement*. – 2021. – Vol. 42, № 3.

223. Bkaily, G. Morphological and Functional Remodeling of Vascular Endothelium in Cardiovascular Diseases / G. Bkaily, D. Jacques // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2023. – Vol. 24, № 3. – P. 1998.

224. Botts, S. R. Dysfunctional vascular endothelium as a driver of atherosclerosis: emerging insights into pathogenesis and treatment / S. R. Botts, J. E. Fish, K. L. Howe // *Frontiers in Pharmacology*. – 2021. – Vol. 12, № 78. – P. 7541

225. Boutagy, N. E. Targeting the vasculature in cardiometabolic disease / N. E. Boutagy // *The Journal of Clinical Investigation*. – 2022. – Vol. 132, № 6. – e148556.

226. Chernyak, Y. I. Analysis of HSPA1B (+1267A>G) Genetic Polymorphism in Patients with Vibration Disease in Combination with Metabolic Syndrome / Y. I. Chernyak, I. V. Kudaeva // *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. – 2021. – Vol. 171, № 3. – P. 375–378.

227. Cooke, R. A. Cold intolerance and hand-arm vibration syndrome / R. A. Cooke, I. J. Lawson // *Occupational Medicine*. – 2022. – Vol. 72, № 3. – P. 152–153.

228. Del Buono, M. G. Coronary Microvascular Dysfunction Across the Spectrum of Cardiovascular Diseases: JACC State-of-the-Art Review / M. G. Del Buono, R. A. Montone, M. Camilli // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2021. – Vol. 78, № 13. – P. 1352–1371.

229. Development of modified rapid entire body assessment (MOREBA) method for predicting the risk of musculoskeletal disorders in the workplaces / S. Yazdanirad, G. Pourtaghi, M. Raei, M. Ghasemi // *BMC Musculoskeletal Disorders*. – 2022. – Vol. 23, № 1. – P. 82.

230. Dong, R. G. A Review of Hand-Arm Vibration Studies Conducted by US NIOSH since 2000 / R. G. Dong, J. Z. Wu, X. S. Xu // *Vibration*. – Vol. 4, № 2. – P. 482–528.

231. Dzhambov, A. M. Heart disease attributed to occupational noise, vibration and other co-exposure: Self-reported population-based survey among Bulgarian workers / A. M. Dzhambov, D. D. Dimitrova // *Medical Practice*. – 2016. – Vol. 67 (4). – P. 435–445. – DOI:10.13075/mp.5893.00437.

232. Endothelial dysfunction and coronary vasoreactivity – a review of the history, physiology, diagnostic techniques, and clinical relevance / T. Gunawardena, I. Merinopoulos, U. Wickramarachchi, V. Vassiliou // *Current Cardiology Reviews*. – 2021. – Vol. 17, № 1. – P. 85–100.

233. Eriksson, K. Blood biomarkers for vibration-induced white fingers. A case-comparison study / K. Eriksson, L. Burström, T. Nilsson // *American Journal of Industrial Medicine*. – 2020. – № 63 (9). – P. 779–786.

234. Fancher, I. S. Membrane cholesterol interactions with proteins in hypercholesterolemia-induced endothelial dysfunction / I. S. Fancher, I. Levitan // *Current Atherosclerosis Reports*. – 2023. – Vol. 25, № 9. – P. 535–541.

235. Franco, L. P. Normalweight obesity syndrome: diagnosis, prevalence, and clinical implications / L. P. Franco, C. C. Morais, C. Cominetti // *Nutrition Reviews*. – 2016. – Vol. 74 (9). – P. 558–570.

236. Gao, J. Physical exercise protects against endothelial dysfunction in cardiovascular and metabolic diseases / J. Gao, X. Pan, G. Li // *Journal of*

Cardiovascular Translational Research. – 2022. – Vol. 15, № 3. – P. 604–620.

237. Golbidi, S. Smoking and endothelial dysfunction / S. Golbidi, L. Edvinsson, I. Laher // *Current Vascular Pharmacology*. – 2020. – Vol. 18, № 1. – P. 1–11.

238. Goto, K. Triglyceride, an independent risk factor for new-onset hypertension: a perspective / K. Goto // *Endocrine, Metabolic & Immune Disorders Drug Targets*. – 2023. – Vol. 23, № 12. – P. 1483–1490.

239. Grübler, M. R. Vitamin-D concentrations, cardiovascular risk and events - a review of epidemiological evidence / M. R. Grübler // *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*. – 2017. – Vol. 18, № 2. – P. 259–272.

240. Ha, T. Technetium-99m hand perfusion scintigraphy (Raynaud's scan) as a method of verification in hand arm vibration syndrome: a review / T. Ha, H. Oh, J. Kim // *Annals of Occupational and Environmental Medicine*. – 2022. – Vol. 34. – P. e26.

241. Hanumegowda, P. K. Risk factors and prevalence of work-related musculoskeletal disorders in metropolitan bus drivers: An assessment of whole body and hand-arm transmitted vibration / P. K. Hanumegowda, S. Gnanasekaran // *Work*. – 2022. – № 71 (4). – P. 951–973.

242. Holmes, C. J. The utility of body composition assessment in nutrition and clinical practice: an overview of current methodology / C. J. Holmes, S. B. Racette // *Nutrients*. – 2021. – № 13 (8). – P. 2493.

243. Hooglugt, A. Vascular stiffening and endothelial dysfunction in atherosclerosis / A. Hooglugt, O. Klatt, S. Huveneers // *Current Opinion in Lipidology*. – 2022. – Vol. 33, № 6. – P. 353–363.

244. Hypertension management in patients with cardiovascular comorbidities / L. Lauder, F. Mahfoud, M. Azizi, D. L. Bhatt // *European Heart Journal*. – 2023. – Vol. 44, № 23. – P. 2066–2077.

245. Jarrete, A. P. Assessment of endothelial function by flow mediated dilation in diabetic patients / A. P. Jarrete, A. Zanesco, M. A. Delbin // *Motriz, Rio Claro*. – 2016. – Vol. 22 (1). – P. 3–11.

246. Jedlicka, J. Endothelial glycocalyx / J. Jedlicka, B. F. Becker, D. Chappell

// Critical Care Clinics. – 2020. – Vol. 36, № 2. – P. 217–232.

247. Johansson, N. Effects on blood parameters from hand-arm vibrations exposure / N. Johansson, O. Ragnebro, A. Stjernbrandt // Toxicology and Industrial Health. – 2023. – № 39 (6). – P. 291–297.

248. Karabaeva, R. Z. Genetic and epigenetic factors of arterial hypertension: a bibliometric- and in-silico-based analyses / R. Z. Karabaeva // Frontiers in Molecular Biosciences. – 2023. – Vol. 10.

249. Kashif, M. Hand-arm vibration syndrome among harvesting farmers: A cross-sectional study from Pakistan / M. Kashif, A. Talib, Z. Imtiaz // Work. – 2023. – Vol. 75, № 1. – P. 265–273.

250. Kivimäki, M. Work Stress as a Risk Factor for Cardiovascular Disease / M. Kivimäki, I. Kawachi // Current Cardiology Reports. – 2015. – № 17 (9). – P. 630.

251. Leite, A. R. Novel biomarkers for evaluation of endothelial dysfunction / A. R. Leite, M. Borges-Canha, R. Cardoso // Angiology. – 2020. – Vol. 71, № 5. – P. 397–410.

252. Leptin and adiponectin: pathophysiological role and possible therapeutic target of inflammation in ischemic stroke / J. Gairolla, R. Kler, M. Modi, D. Khurana // Reviews in the Neurosciences. – 2017. – № 28 (3). – P. 295–306.

253. Lewandowski, Ł. The copperzinc superoxide dismutase activity in selected diseases / Ł. Lewandowski, M. Kepinska, H. Milnerowicz // European Journal of Clinical Investigation. – 2019. – Vol. 49, № 1. – P. e13036.

254. Loomis, D. Estimating the global burden of disease from occupational exposures / D. Loomis // Occupational and Environmental Medicine. – 2020. – Vol. 77 (151). – P. 8.

255. Low myelinated nerve-fibre density may lead to symptoms associated with nerve entrapment in vibration-induced neuropathy / L. B. Dahlin, H. Sandén, E. Dahlin [et al.] // Journal of Occupational Medicine and Toxicology. – 2014. – Vol. 9 (1). – P. 7. DOI: 10.1186/1745-6673-9-7.

256. Ma, J. Signaling pathways in vascular function and hypertension: molecular mechanisms and therapeutic interventions / J. Ma // Signal Transduction and

Targeted Therapy. – 2023. – Vol. 8, № 1. – P. 168.

257. Matoba, T. Human response to vibration stress in Japanese workers: lessons from our 35-year studies. A narrative review / T. Matoba // *Industrial Health*. – 2015. – Vol. 53 (6). – P. 522–532.

258. Mills, K. T. The global epidemiology of hypertension / K. T. Mills, A. Stefanescu, J. He // *Nature Reviews Nephrology*. – 2020. – Vol. 16. – P. 223–237.

259. Minjares, M. Oxidative stress and micrnas in endothelial cells under metabolic disorders / M. Minjares, W. Wu, J. M. Wang // *Cells*. – 2023. – Vol. 12, № 9. – P. 1341.

260. Multimorbidity patterns and association with mortality in 0.5 million Chinese adults / J. Fan, Z. Sun, C. Yu [et al.] // *Chinese Medical Journal*. – 2022. – Vol. 135, № 6. – P. 648–657.

261. Nardocci, M. Consumption of ultra-processed foods is associated with obesity, diabetes and hypertension in Canadian adults / M. Nardocci, J. Y. Polsky, J. C. Moubarac // *Canadian Journal of Public Health*. – 2020. – № 112. – P. 421–429.

262. Neurosensory component of hand-arm vibration syndrome: a 22-year follow-up study / L. Aarhus, K. B. Veiersted, K. C. Nordby, R. Bast-Pettersen // *Occupational Medicine*. – 2019. – Vol. 25, № 3. – P. 215–218.

263. Nicholson, K. Multimorbidity and comorbidity revisited: refining the concepts for international health research / K. Nicholson, T. T. Makovski, L. E. Grith // *Journal of Clinical Epidemiology*. – 2019. – № 105. – P. 142–146.

264. Nieradko-Iwanicka, B. Hand-arm vibration syndrome / B. Nieradko-Iwanicka // *Reumatologia*. – 2019. – Vol. 57, № 6. – P. 347–349.

265. Nilsson, T. Hand-arm vibration and the risk of vascular and neurological diseases – A systematic review and metaanalysis / T. Nilsson, J. Wahlström, L. Burström // *PLoS ONE*. – 2017. – № 12 (7). – P. e0180795. DOI: 10.1371/journal.pone.0180795.

266. Normal Weight Obesity Is Associated with Metabolic Syndrome and Insulin Resistance in Young Adults from a Middle-Income Country / F. B. Madeira, A. A. Silva, H. F. Veloso [et al.] // *PLoS One*. – 2013. – Vol. 8 (3). – P. e60673. DOI:

10.1371/journal.pone.0060673.

267. Occupational exposure to particles and biomarkers of cardiovascular disease-during work and after vacation / K. Grahn, K. Broberg, P. Gustavsson [et al.] // International Archives of Occupational and Environmental Health. – 2020. – Vol. 95, № 7. – P. 1537–1548.

268. Oh, J. Laboratory evaluation of occupational exposure to hand-arm vibration (HAV) during grounds maintenance equipment operations / J. Oh, N. Chen, C. Boyd // Annals of Agricultural and Environmental Medicine. – 2023. – Vol. 30, № 2. – P. 384–389.

269. Ponti, F. Ultrasound imaging, a stethoscope for body composition assessment / F. Ponti, A. De Cinque, N. Fazio // Quantitative Imaging in Medicine and Surgery. – 2020. – Vol. 10, № 8. – P. 1699–1722.

270. Poole, C. International consensus criteria for diagnosing and staging hand–arm vibration syndrome / C. Poole, M. Bovenzi, T. Nilsson // International Archives of Occupational and Environmental Health. – 2019. – № 92. – P. 117–127.

271. Poredos, P. Endothelial Dysfunction and Its Clinical Implications / P. Poredos, A. V. Poredos, I. Gregoric // Angiology. – 2021. – Vol. 72, № 7. – P. 604–615.

272. Potential risk of developing peripheral neuropathy in heavy motor driving: Across-sectional study / K. Ali, G. Sharma, N. Raza, A. Mufti // Journal of Clinical and Diagnostic Research. – 2020. – № 14 (11). – P. CC15–CC20. DOI: 10.7860/JCDR/2020/46386.14276.

273. Primary prevention of cardiovascular disease: Updated review of contemporary guidance and literature / J. Stewart, K. Addy, S. Campbell, P. Wilkinson // JRSM Cardiovascular Disease. – 2020. – № 9.

274. Qamruddin, A. A. Factors associated with vascular and neurological complications of hand-arm vibration syndrome among tire shop workers in Kelantan, Malaysia / A. A. Qamruddin, N. R. Husain, M. Y. Sidek // Journal of Occupational Health. – 2021. – Vol. 63, № 1. – P. e12220.

275. Quality of life of patients with arterial hypertension / K. Snarska,

M. Chorąży, M. Szczepański [et al.] // *Medicine*. – 2020. – Vol. 56 (9). – P. 459. DOI: 10.3390/medicina56090459.

276. Roth, G. A. Global Burden of Cardiovascular Diseases Writing Group. Global burden of cardiovascular diseases and risk factors, 1990–2019: Update from the GBD 2019 study / G. A. Roth, G. A. Mensah, C. O. Johnson // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2020. – Vol. 76 (25). – P. 298–302.

277. Saberi, H. R. Analysis of the research subjects and hot topics of occupational diseases through the Web of Science from 1975 to 2021 / H. R. Saberi, H. Rabiei, A. Zare // *Frontiers in Public Health*. – 2022. – Vol. 8, № 10. – P. 1–15.

278. Salt sensitivity of blood pressure: a scientific statement from the american heart association / F. Eljovich, M. H. Weinberger, C. A. Anderson [et al.] // *Hypertension*. – 2016. – Vol. 68. – P. e7.

279. Sanni-Ajibaye, A. A. Endothelin-1 response to whole-body vibration in obese and normal weight individuals / A. A. Sanni-Ajibaye, A. M. Blanks, C. C. Derella // *Physiological Reports*. – 2022. – Vol. 10, № 10. – P. 15335.

280. Savva, S. C. Predicting cardiometabolic risk: waist-to-height ratio or BMI. A meta-analysis / S. C. Savva, D. Lamnisos, A. G. Kafatos // *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity*. – 2013. – № 6. – P. 403–419.

281. Serum metabolites in hand-arm vibration exposed workers / P. Vihlborg, P. Graff, A. Hagenbjork [et al.] // *Journal of Occupational and Environmental Medicine*. – 2020. – Vol. 62. – P. 460–465.

282. Shaito, A. Oxidative stress-induced endothelial dysfunction in cardiovascular diseases / A. Shaito, K. Aramouni, R. Assaf // *Frontiers in Bioscience (Landmark edition)*. – 2022. – Vol. 27, № 3 – P. 105.

283. Shavlovskaya, O. A. Upper extremity neuromotor dysfunction caused by local vibration / O. A. Shavlovskaya // *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. – 2015. – № 7 (2). – P. 67–74. DOI: 10.14412/2074-2711-2015-2-67-74.

284. Shen, S. C. Hand-arm vibration syndrome / S. C. Shen, R. A. House // *Canadian Family Physician*. – 2017. – № 63 (3). – P. 206–210.

285. Sher, L. D. Chronic stress and endothelial dysfunction: mechanisms,

experimental challenges, and the way ahead / L. D. Sher, H. Geddie, L. Olivier // American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology. – 2020. – Vol. 319, № 2. – P. 488–506.

286. Sobrevia, L. Mechanisms of endothelial dysfunction and cardiovascular system adaptation / L. Sobrevia, E. A. Aiello, P. Contreras // Current Vascular Pharmacology. – 2022. – Vol. 20, № 3. – P. 201–204.

287. Syurin, S. Occupational multimorbidity in the nickel industry workers / S. Syurin, D. Vinnikov // International Journal of Circumpolar Health. – 2023. – Vol. 82, № 1. – P. 2231618.

288. The (-765 G>C) promoter variant of the COX-2/PTGS2 gene is associated with a lower risk for end-stage hip and knee osteoarthritis / E. M. Schneider, W. Du, J. Fiedler [et al.] // Annals of Rheumatic Diseases. – 2011. – Vol. 70. – P. 1458–1460.

289. The American Heart Association Scientific Statement on salt sensitivity of blood pressure: Prompting consideration of alternative conceptual frameworks for the pathogenesis of salt sensitivity? / T. W. Kurtz, S. E. Di Carlo, M. Pravenec, R. C. Morris // Journal of Hypertension. – 2017. – Vol. 35. – P. 2214.

290. The concept of normal weight obesity / E. Oliveros, V. K. Somers, O. Sochor [et al.] // Progress in Cardiovascular Diseases. – 2014. – Vol. 56 (4). – P. 102.

291. Tousoulis, D. Arterial hypertension: new concepts in diagnosis and treatment / D. Tousoulis // Hellenic Journal of Cardiology. – 2020. – Vol. 61, № 3. – P. 145–147.

292. Touyz, R. M. Oxidative stress: a unifying paradigm in hypertension / R. M. Touyz, F. J. Rios, R. Alves-Lopes // The Canadian Journal of Cardiology. – 2020. – № 36. – P. 659–670.

293. Vinjerui, K. H. Socioeconomic position, multimorbidity and mortality in a population cohort: the hunt study / K. H. Vinjerui, J. H. Bjorngaard, S. Krokstad // Journal of Clinical Medicine. – 2020. – Vol. 9, № 9. – P. 2759.

294. Wei, N. Local vibration induced vascular pathological structural changes and abnormal levels of vascular damage indicators / N. Wei, R. Yan, L. Lang //

Microvascular Research. – 2021. – № 136. – P. 104163.

295. World Health Statistics 2016: Monitoring Health for the SDGs. – Geneva: World Health Organization, 2016. – 121 p.

296. Xu, S. Therapeutic potential of blood flow mimetic compounds in preventing endothelial dysfunction and atherosclerosis / S. Xu // Pharmacological Research. – 2020. – Vol. 155. – P. 104737.

297. Yadegari, M. Using the blood coagulation factors as a predictor component of the occupational vibration exposure / M. Yadegari, S. Pourabdian, F. Forouharmajd // International Journal of Preventive Medicine. – 2019. – Vol. 10. – P. 150.

298. Yang, H. A study on vascular regulators as early biomarkers of hand arm vibration syndrome / H. Yang, Z. Chen, X. Hu // Journal of Occupational and Environmental Medicine. – 2023. – Vol. 65 (12). – P. 1070–1076.

299. Yen, F. S. Diabetes, hypertension, and cardiovascular disease development / F. S. Yen, J. C. Wei, L. T. Chiu // Journal of Translational Medicine. – 2022. – Vol. 20, № 1. – P. 9.

300. Zaidan, S. Oxidative stress biomarkers in predictive multi-class modeling of depression severity with diabetes mellitus, cardiovascular disease and hypertension comorbidity / S. Zaidan, F. Rahmadani, M. Maalouf // Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society. – 2023. – Vol. 2023. – P. 1–4.

301. Zhang, J. Biomarkers of endothelial activation and dysfunction in cardiovascular diseases / J. Zhang // Reviews in Cardiovascular Medicine. – 2022. – Vol. 23, № 2. – P. 73.

302. Zhang, X. A key mediator in sodium homeostasis, vascular remodeling, and heart failure / X. Zhang, X. Gu, Y. Zhang // Biology (Basel). – 2022. – Vol. 11. – P. 717.

303. Zhao, F. Endothelial Autophagy in Coronary Microvascular Dysfunction and Cardiovascular Disease / F. Zhao, G. Satyanarayana, Z. Zhang // Cells. – 2022. – Vol. 11, № 13. – P. 2081.

304. Zuchi, C. Role of endothelial dysfunction in heart failure / C. Zuchi, I. Tritto, E. Carluccio // Heart Failure Reviews. – 2020. – Vol. 25, № 1. – P. 21–30.

СПИСОК ИЛЛЮСТРАТИВНОГО МАТЕРИАЛА

1.	Рисунок 1 – Дизайн исследования.	С. 39
2.	Рисунок 2 – Корреляционные взаимосвязи (r) при ВБ в сочетании с АГ. .	С. 99
3.	Рисунок 3 – Корреляционные взаимосвязи (r) при ВБ.	С. 100
4.	Рисунок 4 – Корреляционные взаимосвязи (r) при АГ.	С. 101
5.	Таблица 1 – Критерии включения в исследование и критерии исключения.	С. 40
6.	Таблица 2 – Клиническая характеристика обследованных больных.	С. 41
7.	Таблица 3 – Профессионально-стажевая характеристика больных ВБ и ВБ в сочетании с АГ.	С. 43
8.	Таблица 4 – Суммарная оценка условий труда обследованных рабочих по степени вредности и опасности.	С. 50
9.	Таблица 5 – Методы оценки молекулярных маркеров для характеристики ВБ в сочетании с АГ.	С. 56
10.	Таблица 6 – Частота встречаемости жалоб в группах обследованных больных (%).	С. 61
11.	Таблица 7 – Частота встречаемости специфических жалоб в группах обследованных больных (%).	С. 63
12.	Таблица 8 – Структура сопутствующих заболеваний у пациентов в группах исследования.	С. 54
13.	Таблица 9 – Результаты функциональных тестов основных анализаторов у больных ВБ в сочетании с АГ; Me [Q1; Q3]	С. 67
14.	Таблица 10 – Клиническая характеристика артериальной гипертензии и вибрационной болезни в сочетании с артериальной гипертензией.	С. 68
15.	Таблица 11 – Структура пациентов в группах ВБ в сочетании с АГ и только АГ по степени АГ.	С. 70
16.	Таблица 12 – Параметры системной гемодинамики в группах исследования, Me[Q1; Q3]	С. 70

17. Таблица 13 – Параметры СМАД в группах исследования; Me[Q1; Q3]	C. 71
18. Таблица 14 – Структура и функция ЛЖ в группах исследования; Me [Q1; Q3]	C. 73
19. Таблица 15 – Группы антигипертензивных препаратов у больных в исследуемых группах.	C. 74
20. Таблица 16 – Группы гиполипидемических препаратов у больных в исследуемых группах.	C. 75
21. Таблица 17 – Антропометрические параметры и композиционный состав тела в исследуемых группах; Me [Q1; Q3]	C. 76
22. Таблица 18 – Значения отдельных показателей компонентов структуры питания в зависимости от группы исследования; Me [Q1; Q3]	C. 79
23. Таблица 19 – Параметры белкового обмена в группах исследования; Me [Q1; Q3]	C. 81
24. Таблица 20 – Параметры липидного обмена в группах исследования; Me [Q1; Q3]	C. 82
25. Таблица 21 – Параметры углеводного обмена в группах исследования; Me [Q1; Q3]	C. 83
26. Таблица 22 – Результаты оценки корреляционных взаимосвязей. ...	C. 83
27. Таблица 23 – Показатели адипокинов крови в группах исследования; Me [Q1; Q3]	C. 88
28. Таблица 24 – Уровень 25 ОН витамина D в исследуемых группах; Me [Q1; Q3]	C. 89
29. Таблица 25 – Концентрация молекулярных медиаторов системного воспаления и дисбаланса систем репарации тканей в плазме и сыворотке крови; Me[Q1; Q3]	C. 91
30. Таблица 26 – Концентрация молекулярных медиаторов оксидативного стресса в плазме и сыворотке крови; Me [Q1; Q3]. ...	C. 92
31. Таблица 27 – Концентрация молекулярных медиаторов эндотелиальной дисфункции; Me [Q1; Q3]	C. 93

32. Таблица 28 – Частота встречаемости генотипов полиморфизма Ala16Val (rs4880) гена MnSOD у больных с ВБ в сочетании с АГ (%). . С. 94
33. Таблица 29 – Характеристика оксидантно-антиоксидантной системы в сыворотке и плазме крови при различных генотипах полиморфизма Ala16Val (rs4880) гена MnSOD (супероксиддисмутаза) у пациентов с сочетанием ВБ и АГ. С. 95
34. Таблица 30 – Частота встречаемости генотипов полиморфизма rs20417 гена COX2 у больных ВБ в сочетании с АГ (%). С. 96
35. Таблица 31 – Результаты оценки корреляционных взаимосвязей. . . . С. 97
36. Таблица 32 – Результаты логистического регрессионного анализа ассоциаций показателей с наличием АГ на фоне ВБ со стандартизацией по возрасту. С. 103
37. Таблица 33 – Результаты логистического регрессионного анализа ассоциаций показателей с шансом наличия ВБ в сочетании с АГ со стандартизацией по возрасту. С. 105
38. Таблица 34 – Результаты логистического регрессионного анализа ассоциаций показателей с наличием АГ со стандартизацией по возрасту (модель 1). С. 10
39. Таблица 35 – Результаты логистического регрессионного анализа ассоциаций показателей с наличием АГ (модель 2). С. 108
40. Таблица 36 – Результаты логистического регрессионного анализа ассоциаций показателей с наличием ВБ со стандартизацией по возрасту. С. 110