

Особенности иммунного ответа и жесткость сосудистой стенки у работающих в условиях воздействия промышленных аэрозолей

¹ФБУН «Нижегородский научно-исследовательский институт гигиены и профпатологии» Роспотребнадзора, ул. Семашко, 20, Нижний Новгород, Россия, 603950;

²ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, пл. Минина и Пожарского, 10/1, Нижний Новгород, Россия, 603005

Введение. В последние годы в профпатологии большое внимание уделяется профессионально обусловленным заболеваниям, особое место среди которых занимает кардиоваскулярная патология. Жесткость сосудистой стенки рассматривается как независимый фактор кардиоваскулярного риска. Это обуславливает важность изучения механизма развития ригидности артериального русла, ключевой составляющей которого является воспаление.

Цель исследования — выявить взаимосвязи между иммунными показателями и показателями жесткости сосудистой стенки по данным объемной сфигмографии у работающих в условиях воздействия промышленных аэрозолей.

Материалы и методы. Проведено обследование 55 мужчин, работающих в условиях воздействия промышленных аэрозолей, и 32 мужчин, не имеющих в профессиональном маршруте контакта с промышленными поллютантами. Определялись сывороточные концентрации иммуноглобулинов класса А и G, цитокинов, фактора некроза опухоли α , С-реактивного белка методом твердофазного иммуноферментного анализа. Оценка эластических свойств сосудистой стенки проводилась методом объемной сфигмографии.

Результаты. Установлено усиление продукции провоспалительного интерлейкина-8, иммуноглобулина G и С-реактивного белка, а также повышение сердечно-лодыжечного сосудистого индекса справа и слева в группе работающих в условиях воздействия промышленных аэрозолей. Медианы концентраций иммуноглобулинов, интерлейкинов и С-реактивного белка не зависели от изменения величины сердечно-лодыжечного сосудистого индекса. Повышение ригидности сосудистой стенки сопровождалось увеличением продукции фактора некроза опухоли α . Так, в группе лиц с повышенной жесткостью уровень этого цитокина в 3 раза превышал значения в группе лиц с нормальными значениями сердечно-лодыжечного сосудистого индекса. Выявлена взаимосвязь между сердечно-лодыжечным сосудистым индексом и концентрацией фактора некроза опухоли α ($r=0,61$; $p=0,009$), С-реактивного белка ($r=0,54$; $p=0,02$) и обратная связь с уровнем противовоспалительного интерлейкина-10 ($r=0,36$; $p=0,04$).

Выводы. Установленные значимые корреляционные зависимости между цитокинами (фактор некроза опухоли α , интерлейкин-10), С-реактивным белком и отдельными показателями объемной сфигмографии (сердечно-лодыжечным сосудистым индексом) свидетельствуют о патогенетической роли цитокинов и белков острой фазы в нарушении упруго-эластических свойств сосудистого русла у работающих в условиях воздействия промышленных аэрозолей.

Ключевые слова: иммунитет; цитокины; промышленные аэрозоли; жесткость сосудистой стенки

Для цитирования: Иванова Ю.В., Милутина М.Ю., Макарова Е.В. Особенности иммунного ответа и жесткость сосудистой стенки у работающих в условиях воздействия промышленных аэрозолей. *Мед. труда и пром. экол.* 2019; 59 (10). <http://dx.doi.org/10.31089/1026-9428-2019-59-10-850-854>

Для корреспонденции: Иванова Юлия Валентиновна, науч. сотр. клинического отдела ФБУН «Нижегородский научно-исследовательский институт гигиены и профпатологии» Роспотребнадзора, канд. мед. наук. E-mail: iul.999@yandex.ru

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Julija V. Ivanova¹, Marina Y. Milyutina^{1,2}, Ekaterina V. Makarova^{1,2}

Features of the immune response and vascular wall stiffness in workers exposed to industrial aerosols

¹Nizhny Novgorod Research Institute for Hygiene and Occupational Pathology, 20, Semashko str., Nizhny Novgorod, Russia, 603950;

²Privolzhsky Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, 10/1, Minin and Pozharsky sq., Nizhny Novgorod, Russia, 603005

Introduction. In recent years, in occupational pathology, much attention is paid to professionally caused diseases, a special place among which is occupied by cardiovascular pathology. Vascular wall stiffness is considered as an independent cardiovascular risk factor. This makes it important to study the mechanism of development of arterial stiffness, a key component of which is inflammation.

The aim of the study was to identify the relationship between immune parameters and vascular wall stiffness according to volumetric sphygmography in workers exposed to industrial aerosols.

Materials and methods. A survey was conducted of 55 men working in conditions of exposure to industrial aerosols, and 32 men who do not have professional contact with industrial pollutants. Serum concentrations of class A and G immunoglobulins, cytokines, tumor necrosis factor α , and C-reactive protein were determined by solid-phase enzyme immunoassay. Assessment of elastic properties of the vascular wall was carried out by volumetric sphygmography.

Results. Increased production of anti-inflammatory interleukin-8, immunoglobulin G and C-reactive protein, as well as increased cardiovascular and ankle vascular index on the right and left in the group working under the influence of industrial aerosols was found. Median concentrations of immunoglobulins, interleukins and C-reactive protein were independent of changes in the value of the cardiovascular ankle vascular index. Increased rigidity of the vascular wall was accompanied by an increase in the production of tumor necrosis factor α . Thus, in the group of persons with increased stiffness, the level of this cytokine was 3 times higher than in the group of persons with normal values of the cardiovascular-ankle vascular index. The relationship between the cardiovascular ankle vascular index and the concentration of tumor necrosis factor α ($r=0.61$; $p=0.009$), C-reactive protein ($r=0.54$; $p=0.02$) and feedback with the level of anti-inflammatory interleukin-10 ($r=0.36$; $p=0.04$) was revealed.

Conclusions. The established significant correlations between cytokines (tumor necrosis factor α , interleukin-10), C-reactive protein and individual indicators of volumetric sphygmography (cardio-ankle vascular index) indicate the pathogenetic role of cytokines and acute phase proteins in the violation of elastic properties of the vascular bed in workers under the influence of industrial aerosols.

Key words: immunity; cytokines; industrial aerosols; vascular wall stiffness

For citation: Ivanova Yu.V., Milutina M.Yu., Makarova E.V. Features of immune response and vascular wall stiffness in workers exposed to industrial aerosols. *Med. труда i prom. ekol.* 2019; 59 (10). <http://dx.doi.org/10.31089/1026-9428-2019-59-10-850-854>

For correspondence: Julija V. Ivanova, scientist of clinical department of "Nizhny Novgorod Research Institute of Hygiene and Occupational Pathology", Cand. of Sci. (Med.). E-mail: iul.999@yandex.ru

Funding: The study had no funding.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

Введение. Современное промышленное производство характеризуется комплексом вредных производственных факторов, которые создают предпосылки к формированию условий труда, негативно влияющих на здоровье работников, повышая риск возникновения и прогрессирования не только профессиональных заболеваний, но и производственно обусловленной патологии [1]. Исследованиями отечественных и зарубежных профпатологов показана высокая распространенность кардиоваскулярной патологии у рабочих, подвергающихся воздействию загрязненной воздушной среды производственными поллютантами. Так, у работающих в контакте с промышленными аэрозолями повышается риск развития артериальной гипертензии, инфаркта миокарда, а смертность от ишемической болезни сердца превышает популяционные показатели [2,3]. Поэтому актуальным является выявление предикторов развития сердечно-сосудистой патологии у данной категории лиц, способствующее предупреждению развития тяжелых форм патологии, инвалидизации и смертности.

Одним из наиболее перспективных методов выявления сердечно-сосудистых заболеваний на доклинической стадии являются исследование жесткости сосудистой стенки [4]. Повышение жесткости сосудистой стенки является маркером доклинического поражения сосудов, развития атеросклероза и может использоваться в качестве интегрального показателя сердечно-сосудистого риска [5]. Известно, что в патологический процесс повышения жесткости сосудистой стенки вовлечено большое количество факторов, среди которых немаловажная роль принадлежит воспалению [6–8]. Многочисленные экспериментальные и клинические исследования показывают взаимосвязь между прогрессированием жесткости сосудистой стенки и маркерами воспаления, такими как белки острой фазы, хемокины, молекулы межклеточной адгезии, цитокины у пациентов с различными видами патологии, такими как сахарный диабет, гипертоническая болезнь, ишемическая болезнь сердца [9–12]. На сегодняшний день не вызывает сомнения роль медиатора неспецифического воспаления — С-реактивного белка — в повышении жесткости сосудистой стенки. Доказано, что С-реактивный белок индуцирует продукцию провоспалительных цитокинов, может активировать систему комплемента, усиливать адгезию лейкоцитов на эндотелии, тем самым увеличивая

воспалительный каскад и индуцируя процессы морфологической перестройки сосудистой стенки [13]. Снижение процессов воспаления может снизить жесткость сосудистой стенки, что продемонстрировано у пациентов с ревматоидным артритом, проходящих антицитокиновую терапию блокаторами фактора некроза опухоли α [14]. Наличие данных об участии иммунной системы в трансформации упруго-эластических свойств сосудистой стенки не оставляет сомнений в актуальности дальнейшего изучения вклада иммунного ответа в повышение жесткости артерий при воздействии неблагоприятных факторов производственной среды.

Цель исследования — выявить взаимосвязи между иммунными показателями и показателями жесткости сосудистой стенки по данным объемной сфигмографии у работающих в условиях воздействия промышленных аэрозолей.

Материалы и методы. Всего в обследовании участвовали 87 человек — мужчины, занятые на производстве металлических труб большого диаметра, в возрасте от 26 до 59 лет (средний возраст $38,84 \pm 8,46$ года). Стаж работы составил $15,36 \pm 8,64$ года. Все обследованные, здоровые лица по результатам периодического медицинского осмотра, разделены на две группы. В основную группу вошли 55 мужчин, условия труда которых характеризовались воздействием промышленных аэрозолей (кремнийсодержащая пыль, марганец, корунд белый, оксид железа, пыль металлическая). Концентрации компонентов аэрозоля в воздухе рабочей зоны, по материалам специальной оценки, постоянно превышали ПДК, находясь в пределах третьего класса 1 степени вредности. Средний возраст в этой группе составил $40,37 \pm 7,9$ года, стаж работы — $16,22 \pm 9,25$ года. В группу сравнения вошли 32 мужчины, не имеющие профессионального контакта с промышленными поллютантами, средний возраст — $37,78 \pm 7,71$ года, стаж работы — $15,37 \pm 7,9$ года. Основная группа и группа сравнения были сопоставимы по количеству курильщиков и стажу курения, а также по показателям липидного обмена (уровням общего холестерина и липопротеидов низкой плотности крови). Наличие гипертонической болезни, ИБС, сахарного диабета, признаков профессиональной легочной патологии и возраст старше 65 лет являлись критериями исключения из исследования.

Исследование проведено в рамках осмотра на базе консультативной поликлиники ФБУН «Нижегородский

научно-исследовательский институт гигиены и профпатологии» Роспотребнадзора.

Лабораторно-иммунологическое исследование включало определение сывороточных концентраций иммуноглобулинов классов А и G (IgA, IgG), провоспалительных и противовоспалительных цитокинов: интерлейкина-1 (IL-1), интерлейкина-4 (IL-4), интерлейкина-6 (IL-6), интерлейкина-8 (IL-8), интерлейкина-10 (IL-10); фактора некроза опухоли альфа (TNF α) методом твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием тест-систем производства Вектор Бест (Россия). С-реактивный белок (СРБ) определялся высокочувствительным методом ИФА с пределом обнаружения 0,05 мг/мл («Вектор-Бест», Россия).

Оценка эластических свойств сосудистой стенки проводилась методом объемной сфигмографии на аппарате VaSera VS-1500 N (FukudaDenchiCo., LTD, Япония) по стандартной методике в первой половине дня. При проведении исследования оценивался сердечно-лодыжечный сосудистый индекс (CAVI) — показатель жесткости сосудистой стенки на всем протяжении исследуемого бассейна, рассчитывающийся на основании параметра жесткости β с учетом модифицированного уравнения Bramwell-Hill's. Индекс CAVI имеет наибольшее диагностическое значение при проведении сфигмографии. Данный параметр не зависит от текущего уровня артериального давления, то есть отражает истинную жесткость сосудистой стенки. В клинической практике CAVI используется для диагностики субклинических проявлений атеросклеротического поражения, в том числе коронарных, церебральных артерий [15], при этом CAVI $\geq$ 8,0 может быть принят за оптимальную граничную точку прогнозирования атеросклероза. Кроме того, учитывалось время изгнания (ЕТ), период напряжения (РЕР) и коэффициент Вайссlera (РЕР/ЕТ).

Статистическая обработка данных проводилась с использованием программ «Statistica 6.1». Применяли методы непараметрической статистики, так как распределение большинства признаков отличалось от нормального. Различия между группами оценивались с помощью критерия Манна-Уитни. Для выявления взаимосвязи между признаками использовали корреляционный анализ Спирмена. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимали равным 0,05. Данные представлены как медианы (25-й процентиль; 75-й процентиль), а также в виде средней и стандартного отклонения (M+SD).

Все обследованные лица подписали информированное согласие на участие в исследовании. Обследование соответствует этическим стандартам Хельсинской декларации (2000) и приказу Минздрава РФ от 19.06.2003 №266.

Результаты и обсуждение. Анализ иммунных показателей в изучаемых группах выявил, что у работающих в условиях воздействия промышленных аэрозолей наблюдается увеличение продукции сывороточного IgG относительно группы сравнения (табл. 1).

Повышение фракции IgG наблюдалось у 44,6% лиц этой группы, что в 7 раз чаще, чем в группе сравнения. Исследование IgA не выявило значимых различий между изучаемыми группами. Медиана концентраций IgA не выходила за рамки референсных значений, однако при анализе частоты отклонения от нормы следует отметить, что уровни IgA ниже нормальных регистрировались у 22% лиц в группе работающих с промышленными аэрозолями, тогда как в группе сравнения концентрации ниже референсных зарегистрированы не были.

Таблица 1 / Table 1

Сравнительная оценка иммунных показателей у работников в условиях воздействия промышленных аэрозолей, (Me, (Q25–Q75))

Comparative assessment of immune indicators in workers under the influence of industrial aerosols, (Me, (Q25–Q75))

Показатель	Группа	
	наблюдения	сравнения
Иммуноглобулин А, мг/мл	2,6 (1,5–3,9)	2,7 (2,45–3,5)
Иммуноглобулин G, мг/мл	16 (12–20)*	11,25 (9–13,1)
Интерлейкин-4, пг/мл	1,48 (1,33–1,75)*	1,84 (1,7–2,13)
Интерлейкин-6, пг/мл	1 (0,9–1,4)	0,9 (0,8–1,4)
Интерлейкин-8, пг/мл	4,9 (2,8–6,4)*	3,6 (2,4–5,7)
Интерлейкин-10, пг/мл	0,8 (0–1)	1 (0–2)
Фактор некроза опухоли α , пг/мл	1,3 (0–2,6)	1,4 (0–1)
С-реактивный белок, МЕ/л	5,86 (3–8)*	3,1 (0,3–6,9)

Примечание: * — статистически достоверные различия между группами наблюдения и сравнения при $p < 0,05$;

Note: * — statistically significant differences by the observation and comparison groups at $p < 0.05$.

Наблюдаемая гипериммуноглобулинемия G, а также увеличение частоты выявления низких уровней IgA у лиц основной группы могут быть обусловлены токсическим действием промышленных аэрополлютантов. Особенности изменения цитокинового профиля заключались в значимом повышении уровня провоспалительного IL-8 в основной группе ($p < 0,05$). Усиление продукции IL-8 указывает на активацию гранулоцитов, прежде всего нейтрофилов в ответ на токсические воздействия, что на определенном этапе благоприятно влияет на течение воспалительных процессов и способствует элиминации антигенов [16]. Обращает внимание факт снижения продукции противовоспалительных цитокинов в основной группе. Так, уровень IL-4, ингибирующего дифференцировку Т-хелперов 1 типа и угнетающего синтез макрофагами провоспалительных цитокинов, достоверно снижался ($p < 0,002$). Сывороточные уровни другого противовоспалительного цитокина IL-10 лишь имели тенденцию к снижению ($p < 0,07$).

При исследовании IL-1 β установлено, что его концентрации в крови были очень малы и не превышали порога чувствительности используемых иммуноферментных тест-систем. Средние значения провоспалительных IL-6, TNF α достоверно не отличались от таковых в группе сравнения. Исследование СРБ показало, что в группе наблюдения медиана уровня в сыворотке крови превышала в 1,86 раза значения в группе сравнения. Базовые уровни СРБ ниже 1 мг/л зарегистрированы у 7% (против 21% в группе сравнения), от 1–3 мг/л — у 32%, от 3–10 мг/л — 56% (37% в группе сравнения) и более 10 мг/л — в 4% наблюдений. Стоит отметить, что концентрации СРБ выше 3 мг/л ассоциируются с высоким риском развития кардиоваскулярной патологии. У работников, подвергающихся воздействию промышленных аэрозолей, уровни СРБ в диапазоне риска были выявлены у 60% обследованных. Таким образом, при воздействии промышленных аэрозолей происходит компенсаторное усиление продукции провоспалительного IL-8, IgG и СРБ, направленное на элиминацию антигенов, при одновременном снижении потенциала действия противовоспалительных цитокинов (IL-4, IL-10).

Анализ показателей объемной сфигмографии показал, что у лиц, занятых в условиях воздействия промышленных

аэрозолей, изучаемые параметры были достоверно выше, чем в группе сравнения. Значение индекса CAVI справа (R-CAVI) составило $7,2 \pm 0,67$ в основной группе и $6,5 \pm 0,7$ в группе сравнения, $p=0,02$; CAVI слева (L-CAVI) — $6,8 \pm 1,0$ в 1-ой группе и $6,5 \pm 0,78$ во 2-ой группе ($p=0,006$). Кроме того, был проведен внутригрупповой анализ, для которого показатель индекса CAVI в обеих группах был соотнесен с возрастной нормой для каждого обследованного. Учитывались все лица, у которых хотя бы один из индексов (R-CAVI или L-CAVI) превышал норму. Выявлено, что повышение жесткости сосудистой стенки достоверно чаще встречалось в основной группе ($p=0,01$). Так, в этой группе CAVI превышал норму у каждого третьего работника (33,3%), в то время как в группе сравнения — у каждого девятого (11,4%). Следует отметить, что у всех лиц, имеющих повышенную жесткость сосудистой стенки, CAVI имел значение больше 8,0, что может расцениваться как маркер развития атеросклероза. Помимо этого, у обследованных основной группы было зафиксировано достоверное снижение времени изгнания (ЕТ) относительно лиц группы сравнения ($292,7 \pm 24,3$ мс и $298,56 \pm 26,3$ мс соответственно, $p=0,03$), а также достоверно более высокое отношение РЕР/ЕТ ($0,34 \pm 0,05$ и $0,31 \pm 0,04$ соответственно, $p=0,036$). В зависимости от значения сердечно-лодыжечного сосудистого индекса лица основной группы были разделены на две категории — с нормальным (CAVI<8) и повышенным уровнем CAVI (CAVI>8). В результате проведения внутригруппового анализа выявлено, что медианы концентраций иммуноглобулинов, интерлейкинов и СРБ не зависели от изменения величины CAVI (табл. 2).

Таблица 2 / Table 2

Показатели иммунитета работающих в условиях воздействия промышленных аэрозолей в зависимости от величины CAVI ($p>0,05$)

Indicators of immunity working under the influence of industrial aerosols, depending on the value of CAVI ($p>0,05$)

Показатель	Группа	
	с CAVI>8	с CAVI<8
Иммуноглобулин А, мг/мл	2,9 (2,15–3,7)	2,32 (1,56–3,8)
Иммуноглобулин G, мг/мл	17,5 (15–18,35)	14,85 (12,12–20,00)
Интерлейкин–4, пг/мл	1,42 (1,3–1,54)	1,48 (1,28–1,84)
Интерлейкин–6, пг/мл	1 (0,8–1,3)	1 (0,9–1,4)
Интерлейкин–8, пг/мл	5,2 (3,8–6,4)	4,8 (2,8–6,4)
Интерлейкин–10, пг/мл	1 (0–1)	1 (0–1)
Фактор некроза опухоли α , пг/мл	1,8 (0–2,6)	0,6 (0–1,4)
С-реактивный белок, МЕ/л	5 (4,5–5,6)	5,4 (2,3–8)

Примечание: * — статистически достоверные различия, при $p<0,05$;

Note: * — statistically significant differences, with $p<0.05$.

Однако повышение ригидности сосудистой стенки сопровождалось увеличением продукции TNF α . Так, в группе лиц с повышенной жесткостью уровень TNF α в 3 раза превышал значения в группе с CAVI<8. Данные корреляционного анализа также подтвердили полученную закономерность. Выявлена положительная взаимосвязь между сердечным — лодыжечным сосудистым индексом и содержанием TNF α ($r=0,61$; $p=0,009$). Известно, что

TNF α играет значительную роль в повышении жесткости артериального русла: это связано с его способностью активировать лейкоциты, увеличивать экспрессию молекул адгезии на поверхности эндотелиоцитов, следствием чего является адгезия нейтрофилов, моноцитов, лимфоцитов с развитием инфильтрации стенки сосуда [17]. Также TNF α является фактором активации перекисного окисления липидов, снижает синтез NO, активирует ренин-ангиотензин-альдостероновую систему, что потенцирует сосудистую жесткость [18]. Кроме того, индекс CAVI был положительно связан с концентрацией СРБ ($r=0,54$; $p=0,02$) и отрицательно с уровнем противовоспалительного IL–10 ($r=0,36$; $p=0,04$).

Выводы:

1. Выявленные изменения иммунного ответа и повышение ригидности сосудистой стенки в основной группе обследованных являются следствием воздействия промышленных аэрозолей.

2. Установленные значимые корреляционные зависимости между цитокинами (TNF α , IL–10), СРБ и отдельными показателями объемной сфигмографии (сердечно-лодыжечным сосудистым индексом) свидетельствуют о патогенетической роли цитокинов и белков острой фазы в нарушении упруго-эластических свойств сосудистого русла у работающих в условиях воздействия промышленных аэрозолей.

3. Особенности иммунного ответа, можно рассматривать как один из механизмов компенсаторно-приспособительной реакции в ответ на воздействие вредных факторов производственной среды.

4. Наличие воспалительного компонента при продолжительном воздействии промышленных аэрозолей может являться одним из патогенетических факторов возникновения и развития кардиоваскулярной патологии.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Измеров Н.Ф., Тихонова Г.И. Проблема здоровья работающего населения в России. Проблемы прогнозирования. 2011; 3: 56–70.
- Sjögren B., Gynzelberg F., Hilt B. Ischemic heart disease and welding in Scandinavian studies. *SJWEH Suppl* 2006; 2: 50–3.
- Weiner J., Barlow L., Sjogren B. Ischemic heart disease mortality among miners and other potentially silica-exposed workers. *Amer. Ind. Hyg. Assoc. J.* 2007; 50: 403–8. DOI:10.1002/ajim.20466.
- Оганов Р.Г., Шалькова С.А., Калинина А.М. Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний. — М.: ГЭОТАР-Медиа; 2009.
- Van Bortel L.M., Laurent S., Boutouyrie P., Chowienczyk P., Cruickshank J.K., De Backer T., et al. Expert consensus document on the measurement of aortic stiffness in daily practice using carotid-femoral pulse wave velocity. *J. Hypertens.* 2012; 30: 445–8. DOI: 10.1097/HJH.0b013e32834fa8b0.
- Zieman S.J. Mechanisms, pathophysiology and therapy of arterial stiffness. *Arterioscler. Thromb. Vase. Biol.* 2005; 25:932–43. DOI: 10.1161/01.ATV.0000160548.78317.29.
- Park S., Lakatta G. Role of inflammation in the pathogenesis of arterial stiffness. *Yonsei Med J.* 2012; 53(2): 258–61. DOI: 10.3349/ymj.2012.53.2.258.
- Арабидзе Г.Г. Клиническая иммунология атеросклероза — от теории к практике. *Атеросклероз и дислипидемии.* 2013; 1:4–19.
- Yildiz M. Arterial distensibility in chronic inflammatory rheumatic disorders. *Open Cardiovasc Med J.* 2010; 4: 83–8. DOI: 10.2174/1874192401004020083.

10. Troseid M., Seljeflot I., Weiss T., Klemsdal T., Hjerkin E., Arnesen H. Arterial stiffness is independently associated with interleukin-18 and components of the metabolic syndrome. *Atherosclerosis*. 2010; 209: 337–9. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2009.09.028.
11. Determinants of pulse wave velocity in healthy people and in the presence of cardiovascular risk factors: 'establishing normal and reference values' / The Reference Values for Arterial Stiffness' Collaboration. *Eur Heart J*. 2010; 31: 2338–50. DOI: 10.1093/eurheartj/ehq211.
12. Viridis A., Dell'Agnello U., Taddei S. Impact of inflammation on vascular disease in hypertension. *Maturitas*. 2014; 78(3): 179–83. DOI: 10.1016/j.maturitas.2014.04.012.
13. Cesari M., Penninx B.W., Newman A.B., Kritchevsky S.B., Nicklas B.J., Sutton-Tyrrell K., et al. Inflammatory markers and onset of cardiovascular events: results from the Health ABC study. *Circulation*. 2003; 108(19): 2317–22. DOI: 10.1161/01.CIR.0000097109.90783.FC.
14. Mäki-Petäjä K., Hall F., Booth A., Sharon M.L. Arthritis is Associated with Increased Aortic Pulse-Wave Velocity, Which Is Reduced by Anti — Tumor Necrosis Factor- α Therapy. *Circulation*. 2006; 114: 1185–92.
15. Kadota K., Takamura N., Aoyagi K., Yamasaki H., Usa T., Nakazato M. et al. Availability of cardio-ankle vascular index (CAVI) as a screening tool for atherosclerosis. *Circ J*. 2008; 72: 304–8. DOI: 10.1253/circj.72.304.
16. Aukrust P., Halvorsen B., Yndestad A., Oie E., Otterdal K., Gullestad L. et al. Chemokines and cardiovascular risk. *Arterioscler. Thromb. vasc. biol*. 2008; 28: 1909–19. DOI:10.1161/ATVBAHA.107.161240.
17. Кетлинский С.А., Симбирцев А.С. Цитокины. СПб.: ООО «Издательство Фолиант», 2008.
18. Сребренников С.Н., Симинский И.Ж. Роль цитокинов в воспалительном процессе. *Сибирский медицинский журнал*. 2008; 8: 5–9.
19. carotid-femoral pulse wave velocity. *J. Hypertens*. 2012; 30: 445–8. DOI: 10.1097/HJH.0b013e32834fa8b0.
20. Ziemann S.J. Mechanisms, pathophysiology and therapy of arterial stiffness. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol*. 2005; 25:932–43. DOI: 10.1161/01.ATV.0000160548.78317.29.
21. Park S., Lakatta G. Role of inflammation in the pathogenesis of arterial stiffness. *Yonsei Med J*. 2012; 53(2): 258–61. DOI: 10.3349/ymj.2012.53.2.258.
22. Arabidze G.G. Clinical immunology of atherosclerosis — from the theory to practice. *Atherosclerosis and dyslipidemia*. 2013; 1: 4–19. (in Russian).
23. Yildiz M. Arterial distensibility in chronic inflammatory rheumatic disorders. *OpenCardiovascMed J*. 2010; 4: 83–8. DOI: 10.2174/1874192401004020083.
24. Troseid M., Seljeflot I., Weiss T., Klemsdal T., Hjerkin E., Arnesen H. Arterial stiffness is independently associated with interleukin-18 and components of the metabolic syndrome. *Atherosclerosis*. 2010; 209: 337–9. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2009.09.028.
25. Determinants of pulse wave velocity in healthy people and in the presence of cardiovascular risk factors: 'establishing normal and reference values' / The Reference Values for Arterial Stiffness' Collaboration. *Eur Heart J*. 2010; 31: 2338–50. DOI: 10.1093/eurheartj/ehq211.
26. Viridis A., Dell'Agnello U., Taddei S. Impact of inflammation on vascular disease in hypertension. *Maturitas*. 2014; 78(3): 179–83. DOI: 10.1016/j.maturitas.2014.04.012.
27. Cesari M., Penninx B.W., Newman A.B., Kritchevsky S.B., Nicklas B.J., Sutton-Tyrrell K., et al. Inflammatory markers and onset of cardiovascular events: results from the Health ABC study. *Circulation*. 2003; 108(19): 2317–22. DOI: 10.1161/01.CIR.0000097109.90783.FC.
28. Mäki-Petäjä K., Hall F., Booth A., Sharon M.L. Arthritis Is Associated With Increased Aortic Pulse-Wave Velocity, Which Is Reduced by Anti — Tumor Necrosis Factor- α Therapy. *Circulation*. 2006; 114: 1185–92.
29. Kadota K., Takamura N., Aoyagi K., Yamasaki H., Usa T., Nakazato M. et al. Availability of cardio-ankle vascular index (CAVI) as a screening tool for atherosclerosis. *Circ J*. 2008; 72: 304–8. DOI:10.1253/circj.72.304.
30. Aukrust P., Halvorsen B., Yndestad A., Oie E., Otterdal K., Gullestad L. et al. Chemokines and cardiovascular risk. *Arterioscler. Thromb. vasc. biol*. 2008; 28:1909–19. DOI: 10.1161/ATVBAHA.107.161240.
31. Ketlinskij S.A., Simbircev A.S. Cytokines. St. Petersburg: ООО «Izdatel'stvo Foliant»; 2008. (in Russian).
32. Serebrennikov S.N., Siminskij I.ZH. The role of cytokines in the inflammatory process. *Sibirskij medicinskij zhurnal*. 2008; 8: 5–9. (in Russian).

REFERENCES

1. Izmerov N.F., Tihonova G.I. The problem of the health of the working population in Russia. *Problemy prognozirovaniya*. 2011; 3: 56–70 (in Russian).
2. Sjögren B., Gyntelberg F., Hilt B. Ischemic heart disease and welding in Scandinavian studies. *SJWEH Suppl*. 2006; 2: 50–3.
3. Weiner J., Barlow L., Sjogren B. Ischemic heart disease mortality among miners and other potentially silica-exposed workers. *Amer. Ind. Hyg. Assoc. J*. 2007; 50: 403–8. DOI: 10.1002/ajim.20466.
4. Oganov R.G., SHal'kova S.A., Kalinina A.M. Prevention of cardiovascular diseases. M.: GEOTAR-Media; 2009 (in Russian).
5. Van Bortel L.M., Laurent S., Boutouyrie P., Chowienczyk P., Cruickshank J.K., De Backer T., et al. Expert consensus document on the measurement of aortic stiffness in daily practice using

Дата поступления / Received: 03.07.2019
 Дата принятия к печати / Accepted: 11.10.2019
 Дата публикации / Published: 28.10.2019