

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

DOI: <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2022-62-3-146-158>

УДК 616.24-036.12-057-07:613.632.4(571.14-25)

© Коллектив авторов, 2022

Шпагина Л.А.¹, Герасименко О.Н.¹, Новикова И.И.^{1,2}, Радоуцкая Е.Ю.^{1,2}, Горбунова А.М.¹, Сергеева Я.С.¹**Клинико-функциональная и молекулярная характеристика вибрационной болезни в сочетании с артериальной гипертензией**¹ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Красный пр-т, 52, Новосибирск, 630091;²ФБУН «Новосибирский научно-исследовательский институт гигиены» Роспотребнадзора, ул. Пархоменко, 7, Новосибирск, 630108

Введение. Наблюдаемая в последние десятилетия негативная динамика роста распространенности кардиоваскулярной патологии среди рабочих промышленных предприятий в рамках задач научной специальности «медицина труда» определяет значимость изучения не только профессиональной, но и коморбидной патологии у работающих, заболеваний, сопутствующих профессиональному маршруту, оценки роли производственных факторов в развитии соматических заболеваний, в том числе болезней системы кровообращения, в частности, артериальной гипертензии.

Цель исследования — изучить возможности ранней диагностики сосудистых нарушений при вибрационной болезни в сочетании с артериальной гипертензией на основе оценки эндотелиальных и гемостазиологических показателей.

Материалы и методы. В исследовании принимали участие 253 пациента центра профессиональной патологии ГБУЗ НСО «Городская клиническая больница № 2» города Новосибирска, в том числе 144 человека, работающих в контакте с локальной вибрацией более 15 лет, среди них 75 человек с вибрационной болезнью, 69 человек с сочетанием вибрационной болезни и артериальной гипертензией; 72 человек с артериальной гипертензией, работающие вне воздействия локальной вибрации и 37 человек, работающие вне контакта с локальной вибрацией и не имеющих в анамнезе гипертонической болезни. Проведена сравнительная оценка показателей системного, сосудисто-тромбоцитарного, плазменно-коагуляционного гемостаза, состояния маркеров эндотелиально-клеточного гемостаза; определена агрегационная активность тромбоцитов; проведено исследование молекул адгезии, функциональное состояние эндотелия. Различия считали статистически значимыми при $p \leq 0,05$.

Результаты. В ходе исследования было установлено, что эндотелиальная дисфункция при вибрационной болезни в сочетании с артериальной гипертензией характеризуется экспрессией сигнальных молекул, нарастанием уровня эндотелина-1 в сочетании с усиленной выработкой фактора роста эндотелия сосудов и трансформирующего фактора роста; эндотелиальные маркеры ассоциированы с частотой неблагоприятных полиморфных вариантов генов; системный гемостаз характеризуется нарастанием уровня тромбоспондина и тромбомодулина, тромбоцитарного фактора роста в условиях снижения активности плазминогена, нарастанием концентрации α_2 -макрोगлобулина и продуктов распада фибрина; определены ранние эндотелиально-гемостазиологические маркеры сосудистых нарушений.

Ограничения исследования. Исследование проводилось на базе ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России и на базе ГБУЗ НСО «Городская клиническая больница № 2». Ограничениями исследования могут быть — односторонность выполненного исследования и небольшая выборка пациентов, участвующих в научном исследовании.

Выводы. В результате изучения клинико-функциональных и молекулярных характеристик вибрационной болезни, протекающей в сочетании с артериальной гипертензией, были получены новые знания, которые могут быть использованы для улучшения диагностики и лечения больных, научного обоснования рисков здоровью, разработки программ профилактики и реабилитации.

Этика. Все пациенты предварительно подписали форму информированного согласия на участие в исследовании. Программа исследования, содержание информированного согласия, а также материалы статьи одобрены локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО Новосибирский государственный медицинский университет и ГБУЗ НСО «ГКБ № 2».

Ключевые слова: молекулярные медиаторы; функциональные маркеры; вибрационная болезнь; артериальная гипертензия; кардиоваскулярная патология

Для цитирования: Шпагина Л.А., Герасименко О.Н., Новикова И.И., Радоуцкая Е.Ю., Горбунова А.М., Сергеева Я.С. Клинико-функциональная и молекулярная характеристика вибрационной болезни в сочетании с артериальной гипертензией. *Мед. труда и пром. экол.* 2022; 62(3): 146–158. <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2022-62-3-146-158>

Для корреспонденции: Новикова Ирина Игоревна, директор ФБУН «Новосибирский научно-исследовательский институт гигиены» Роспотребнадзора, д-р мед. наук, профессор. E-mail: novik_ir70@rambler.ru

Участие авторов:

Шпагина Л.А. — концепция и дизайн исследования, обзор литературы, написание текста, редактирование;

Герасименко О.Н. — написание текста;

Новикова И.И. — концепция и дизайн исследования, обзор литературы, редактирование;

Радоуцкая Е.Ю. — обзор литературы, сбор и обработка данных, написание текста;

Горбунова А.М. — сбор и обработка данных;

Сергеева Я.С. — сбор и обработка данных.

Финансирование. Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ и Министерства образования, науки и инновационной политики Новосибирской области в рамках научного проекта № 77-44-540009.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Дата поступления: 03.03.2022 / Дата принятия к печати: 01.04.2022 / Дата публикации: 25.04.2022

Введение. Наблюдаемая в последние десятилетия негативная динамика роста распространённости кардиоваскулярной патологии среди рабочих промышленных предприятий в рамках задач научной специальности «медицина труда» определяет значимость изучения не только профессиональной, но и коморбидной патологии у работающих, заболеваний, сопутствующих профессиональному маршруту, оценки роли производственных факторов в развитии соматических заболеваний, в том числе болезней системы кровообращения, в частности, артериальной гипертензии [1].

Современные формы течения вибрационной болезни (ВБ) характеризуется выраженной торпидностью течения и сочетанным поражением органов-мишеней, вовлечением в патологический процесс системы кровообращения [2–6].

В патогенезе сосудистых поражений от воздействия вибрации отмечаются изменения вследствие первично-механического влияния физического фактора, нейрогуморальных и гормональных сдвигов, процессов липопероксидации и формирования системных мембранопатий, нарушений микрогемодикуляции, гипоксии, синдрома регенераторно-пластического дефицита [7, 8]. В процессах ремоделирования сосудов при артериальной гипертензии важная роль принадлежит нарушению структуры и функции эндотелия, ассоциированному с повышением концентрации окисленных атерогенных липидов, дефицитом оксида азота, повышением эндотелина-1, экспрессией васкуло-эндотелиального и трансформирующего факторов роста, высокой степенью выраженности процессов воспаления, гормональными и метаболическими нарушениями [9–11]. Нарушения функционального состояния эндотелия, нейтрофилов, тромбоцитов у больных вибрационной болезнью являются факторами, стимулирующими взаимодействие форменных элементов крови с внеклеточными молекулярными структурами субэндотелия, а также усиленной выработки маркеров системного воспаления, ведущей к перестройке сосудистой архитектоники [6, 12–14]. Полиморфизмы генов, связанных с регуляцией сосудистого тонуса системным гемостазом, определяют риск развития и прогрессирования сосудистых расстройств при различной патологии [15–20]. Вместе с тем, малоизученным остаётся эндотелиально-гемостазиологический континуум в ассоциации с полиморфизмом генов при вибрационной болезни в сочетании с артериальной гипертензией, что определило цель и задачи настоящего исследования.

Цель исследования — изучить возможности ранней диагностики сосудистых нарушений при вибрационной болезни в сочетании с артериальной гипертензией на основе оценки эндотелиальных и гемостазиологических показателей.

Материалы и методы. В исследование включены 253 пациента центра профессиональной патологии ГБУЗ НСО «Городская клиническая больница № 2» города Новосибирска, в том числе: первая группа — пациенты с ВБ (75 больных ВБ I степени от воздействия локальной вибрации, средний возраст $47,0 \pm 2,4$ года, стаж работы в контакте с локальной вибрацией $15,3 \pm 1,4$ года); вторая группа — пациенты с ВБ и артериальной гипертензией (АГ) (69 больных ВБ I степени от воздействия локальной вибрации, в сочетании с АГ I–II, средний возраст $47,6 \pm 2,1$ года, стаж работы с вибрацией составил $15,7 \pm 1,2$ года); третья группа — АГ (72 рабочих, не контактирующих

с вибрационно-шумовым фактором, с диагнозом АГ I–II, средний возраст $46,4 \pm 2,8$ года; четвертая группа — группа контроля из 37 человек, работающих на том же предприятии вне контакта с вибрацией, средний возраст $47,5 \pm 2,2$ года).

В ходе исследования изучались показатели эндотелиальной дисфункции и системного гемостаза у больных вибрационной болезнью в сочетании с артериальной гипертензией. Оценка эндотелиальной дисфункции включала показатели уровня трансформирующего фактора роста $\beta 1$ (*TGF- $\beta 1$*), фактора роста эндотелия сосудов (*VEGF*), индуцибельной синтазы оксида азота, эндотелина-1, концентрации молекул адгезии и полиморфизма генов эндотелина-1, эндотелиального фактора роста сосудов, трансформирующего фактора роста $\beta 1$, эндотелиальной NO-синтазы; системного гемостаза — по уровню тромбоцитарного фактора роста, фибронектина, фибринопептида А, тромбоспондина, α_2 -макроглобулина, плазминогена и полиморфизм гена плазминогена типа 1. Определение эндотелина-1 в сыворотке крови проводилось радиоиммунным методом. Исследование системного гемостаза проведено в соответствии с руководством А.П. Момота (2006) [21]. Для исследования содержания в сыворотке крови фактора роста эндотелия сосудов (*VEGF*), трансформирующего фактора роста $\beta 1$, фибронектина, тромбоспондина-1, тромбомодулина, тромбоцитарного фактора роста ВВ, молекул адгезии использовали метод твердофазного иммуноферментного анализа «сэндвич»-типа [22, 23].

Для статистической обработки фактического материала использовали статистический пакет *Statistica ver. 10* (2011), различия считали значимыми при $p \leq 0,05$. Результаты исследований описаны с помощью методов описательной статистики.

Все пациенты предварительно подписали форму информированного согласия на участие в исследовании. Программа исследования, содержание информированного согласия, а также материалы статьи одобрены локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» и ГБУЗ НСО «ГКБ № 2».

Результаты и обсуждение. По результатам проведённых исследований, было установлено, что больные ВБ в сочетании с АГ (группа 2), имели самые высокие значения молекул адгезии *sPECAM-1*, превышая в 1,2 раза показатели у пациентов с изолированной формой ВБ (группа 1), в 1,3 раза — показатели у больных с АГ (группа 3), в 3,4 раза — показатели группы контроля (группа 4) (**табл. 1**). Максимальные уровни *sVCAM-1* также были выявлены в группе больных ВБ в сочетании с АГ: они оказались выше аналогичных значений у больных с изолированной формой ВБ в 1,4 раза, с АГ — в 1,5 раза, по контрольной группе — в 1,9 раза ($p < 0,05$). Наиболее высокий уровень *sP-селектина* был зафиксирован у больных ВБ в сочетании с АГ: он оказался в 1,3 раза выше, чем у больных ВБ, в 1,5 раза — пациентов с АГ и в 2,4 раза выше показателя по группе контроля (**табл. 1**).

Показатели маркеров сосудистой пролиферации по группам 1–3 имели значимые отличия от контрольной группы 4. Так, показатель *TGF- $\beta 1$* в плазме больных с АГ превышал показатели по группе 4 в 1,3 раза, в группе ВБ — в 1,6 раза, по группе ВБ и АГ — в 1,8 раза (**табл. 2**). Значения *TGF- $\beta 1$* в группе ВБ в сочетании с АГ в 1,4 раза превышали показатели по группе с АГ (группа 3). При

Таблица 1

Сравнительная характеристика молекул адгезии в исследуемых группах пациентов

Показатель	Контроль ная группа	АГ (группа 3)	ВБ (группа 1)	ВБ+АГ (группа 2)
Молекула адгезии <i>sPECAM-1</i> , нг/мл	2,3±1,1	5,9±1,3*	6,5±1,6*	7,8±1,4**
Молекула адгезии <i>sVCAM-1</i> , нг/мл	9,3±1,5	13,8±1,8*	14,1±2,9*	20,4±2,3**
<i>sP</i> -селектин, нг/мл	32,6±4,1	53,8±4,6*	61,7±4,5*	79,5±4,3*

Примечания: * — в сравнении с контрольной группой (группа 4), $p \leq 0,05$; ** — в сравнении с группой 3 (с АГ), $p \leq 0,05$.

Таблица 2

Функциональное состояние эндотелия у больных вибрационной болезнью в сочетании с артериальной гипертензией

Показатель	Контроль ная группа	АГ (группа 3)	ВБ (группа 1)	ВБ+АГ (группа 2)
Трансформирующий фактор роста $\beta 1$ (<i>TGF-$\beta 1$</i>) нг/мл	29,8±4,7	37,4±5,2*	46,9±6,4*	53,7±6,9**
Фактор роста эндотелия сосудов (<i>VEGF</i>) пг/мл	49,6±6,9	132,4±11,3*	175,9±13,7*	197,6±12,6**
Индукцибельная синтаза оксида азота (<i>iNOS</i>) нг/мл	0,33±0,09	0,3±0,07	0,1±0,08**	0,1±0,09**
Эндотелин-1, мкг/мл	5,3±0,1	7,9±0,3	7,9±0,2	13,2±0,2

Примечания: * — критерий достоверности различий от контроля, $p \leq 0,05$; ** — критерий достоверности различий от группы АГ, $p \leq 0,05$.

изучении содержания в крови *VEGF*, который, согласно *H. Brunner et al.* (2005) [24], свидетельствует о перестройке сосудистой архитектуры, установлено, что средние значения по контрольной группе (группа 4) были многократно превышены по всем обследованным группам больных (группы 1–4), в том числе по группе больных с АГ — в 2,7 раза, по группе больных с ВБ — в 3,5 раза и у больных ВБ в сочетании с АГ — в 4,0 раза. Трансформирующий фактор роста в сравнении с группой 4 (контрольная группа) был выше по группе 2 (ВБ+АГ) в 1,8 раза, по группе 1 (ВБ) — в 1,6 раза, по группе 3 (АГ) — в 1,3 раза. Показатели индуцибельной синтазы оксида азота в сравнении с группой 4 (контрольная группа) были ниже по группе 2 (ВБ+АГ) в 39,2 раза, по группе 1 (ВБ) — в 2,5 раза, по группе 3 (АГ) — в 1,2 раза. По эндотелину-1 в сравнении с группой 4 (контрольная группа) был выше по группе 2 (ВБ+АГ) в 2,5 раза, по группе 1 (ВБ) и по группе 3 (АГ) — в 1,5 раза.

Статистически значимые ассоциации генотипов полиморфных вариантов генов *EDN1*, *VEGF* и *NOS3* в популяции пациентов с АГ и ВБ представлены в **таблице 3**.

При изучении аллелей генов, ассоциированных с состоянием функции эндотелия у больных ВБ в сочетании с АГ, было зарегистрировано увеличение частоты выявления полиморфного варианта *T/T* гена *NOS3(e)* — 8,7% случаев, что достоверно превышало не только средние значения по контрольной группе — в 1,6 раза ($p \leq 0,05$), но и идентичные показатели по группе с АГ — в 1,25 раза ($p \leq 0,05$).

Общепризнанно, что эндотелиальная *NO*-синтаза с *Asp* в 298 положении является объектом селективного протеолиза в клетках эндотелия, в результате чего нарушается её ферментативная активность, приводя к снижению продукции *NO*, вследствие чего понижается вазодилатационная функция. Патологическое влияние полиморфного варианта *T/T* связано со снижением активности работы фермента, что приводит к уменьшению выработки *NO* и яв-

ляется фактором риска эндотелиальной дисфункции [11]. В результате изучения полиморфизма *G5665T* гена *EDN1* эндотелина-1 *rs5370* у обследованных больных оказалось, что у больных ВБ в сочетании с АГ аллели *G/G*, характерные для лиц с нормальным АД, регистрировались только в 55,1%, что отличало их от контрольной группы по данному показателю в 1,3 раза ($p \leq 0,05$), в то время как полиморфный вариант *T/T* регистрировался в 5,8% случаев, что значимо превышало как значения в контрольной группе — в 2,1 раза ($p \leq 0,05$), так и идентичные показатели в группе АГ — в 1,4 раза ($p \leq 0,05$).

Фактор роста эндотелия сосудов (*VEGF*) является ангиогенным фактором, индуцирующим гипоксией, модулирующим сосудистый тонус и поддерживающий целостность сосудов, подавляющим апоптоз эндотелиальных клеток и ингибирующим адгезию лейкоцитов и агрегацию тромбоцитов. При изучении полиморфизма гена *VEGF* наименее благоприятный вариант отмечался у больных ВБ в сочетании с АГ: аллели *G/G* регистрировались в 7,2% случаев, что значимо превышало как контрольные значения — в 2,7 раза ($p \leq 0,05$), так и идентичные показатели в группе АГ — в 1,7 раза ($p \leq 0,05$).

Проведённый множественный корреляционный анализ позволил выявить прямые и обратные корреляционные связи маркеров эндотелиальной дисфункции друг с другом. Так, у больных ВБ в сочетании с АГ были обнаружены взаимосвязи уровня молекул *NOS3(e)* с генотипом *T/T NOS3(e)*, $r = -0,82$ ($p \leq 0,05$); эндотелина-1 — с генотипом *T/T EDN1*, $r = 0,72$ ($p \leq 0,05$). При этом взаимосвязи уровня фактора роста эндотелия сосудов (*VEGF*) с генотипом *G/G VEGF* показали достоверную прямую корреляцию ($r = 0,67$, $p \leq 0,05$), а трансформирующего фактора роста $\beta 1$ (*TGF- $\beta 1$*) с генотипом *T/T TGF- $\beta 1$* — ($r = 0,65$; $p \leq 0,05$).

У пациентов с АГ (группа 3) были обнаружены взаимосвязи уровня молекул *NOS3(e)* с генотипом *T/T NOS3(e)* с обратной корреляцией ($r = -0,62$; $p \leq 0,05$); эндотелина-1 с

Таблица 3

Распределение частот генотипов *EDN1*, *VEGF* и *NOS3* в популяции пациентов с артериальной гипертензией и вибрационной болезнью

Ген	Распределение генотипов, <i>n</i> (%)		χ^2	Критерий различий при $df=1$, χ^2 (p)
<i>EDN1</i>	<i>GG</i>	23 (38,3)	24,5	0,01
	<i>GT</i>	29 (48,3)		
	<i>TT</i>	8 (13,4)		
<i>VEGF</i>	<i>CC</i>	40 (66,7)	25,5	0,01
	<i>CG</i>	18 (30)		
	<i>GG</i>	2 (3,3)		
<i>NOS3</i>	<i>GT</i>	29 (48,3)	24,4	0,01
	<i>TT</i>	4 (6,7)		

Примечание: χ^2 — критерий Хи-квадрат.

генотипом *T/T EDN1* — при прямой корреляции ($r=0,57$; $p \leq 0,05$). Изучение взаимосвязей уровня фактора роста эндотелия сосудов (*VEGF*) с генотипом *G/G VEGF* показали наличие прямой корреляции ($r=0,59041$; $p \leq 0,05$).

В группе больных ВБ выявлены взаимосвязи между уровнем молекул *NOS3(e)* и генотипом *T/T NOS3(e)* с обратной корреляцией ($r=-0,62$; $p \leq 0,05$), эндотелина-1 и генотипа *T/T EDN1* — при слабой прямой корреляции ($r=0,39$; $p \leq 0,05$).

Множественный корреляционный анализ позволил установить у больных ВБ в сочетании с АГ (вторая группа) прямые и обратные корреляционные связи маркеров эндотелиальной дисфункции друг с другом. В том числе, между уровнем молекул *NOS3(e)* и частотой встречаемости *T/T* гена *NOS3(e)* локуса ($r=-0,82$; $p \leq 0,05$); между трансформирующим фактором роста $\beta 1$ (*TGF- $\beta 1$*) и генотипом *T/T TGF- $\beta 1$* ($r=0,65$; $p \leq 0,05$); между фактором роста эндотелия сосудов (*VEGF*) и генотипом *G/G VEGF* ($r=0,67$; $p \leq 0,05$).

Повышенное содержание в плазме крови молекул адгезии (*sVCAM-1*, *sICAM-1*), а также увеличение ряда субстанций (гомоцистеина, окисленных липидов, оксида азота и др.) в крови больных ВБ в сочетании с АГ свидетельствуют о более высоком сосудистом риске и неблагоприятном кардиоваскулярном прогнозе обследованных пациентов.

У больных ВБ в сочетании с АГ выявлена повышенная экспрессия *P*-селектина, адгезивной молекулы, способствующей взаимодействию активированных эндотелиальных клеток с лейкоцитами.

Согласно результатам исследования, в плазме больных с сочетанной патологией показатели маркеров сосудистой пролиферации имели существенные отличия от контрольной группы: показатель *TGF- $\beta 1$* превышал значения по четвертой группе в 1,8 раза, а также достоверно (в 1,4 раза) отличался от параметров в третьей группе. При изучении содержания в плазме фактора роста эндотелия сосудов (*VEGF*) оказалось, что в сравнении с четвертой группой значения были многократно выше во всех обследованных группах больных, в наибольшей степени — у больных ВБ в сочетании с АГ (в 4 раза), что свидетельствовало о стимуляции процессов сосудистого ремоделирования. У больных ВБ в сочетании с АГ выявлены также наиболее низкие уровни индуцибельной *NO*-синтазы — в 3,9 раза ниже контрольной группы (четвертой), что свидетельствовало об асептическом воспалительном про-

цессе в эндотелии. В группах больных с ВБ в сочетании с АГ (вторая группа) выявлено достоверное повышение вазопрессорного фактора эндотелина-1, свидетельствующее о выраженном нарушении сосудодвигательной функции эндотелия с преобладанием вазоконстрикции.

Результаты исследования маркеров эндотелиально-клеточного гемостаза, показателей сосудисто-тромбоцитарного гемостаза и показателей плазменно-коагуляционного гемостаза представлены в **таблицах 4, 5 и 6**.

У больных ВБ в сочетании с АГ выявлен повышенный уровень маркеров гемостазиологических нарушений, имеющих отношение к тромбогенезу и в первую очередь, омбоспондина, который опосредует адгезию тромбоцитов к субэндотелию: его уровень у обследованных больных превышал показатели по контрольной группе в 2,0 раза. Однонаправленные изменения касались фибронектина, участвующего в адгезии тромбоцитов: в группе ВБ в сочетании с АГ значения показателя превышали показатели по контрольной группе в 1,8 раза, что указывало на повышение чувствительности клеток гладких мышц, эпителиоцитов, фибробластов к факторам роста и могло способствовать ремоделированию стенки сосудов.

Высокий уровень тромбоцитарного фактора роста (*PDGF-BB*), вызывающего гиперплазию и гипертрофию гладкомышечных клеток артериол, в группе больных ВБ в сочетании с АГ также указывал на возможность изменения архитектоники сосудов у больных с сочетанными формами патологии, отличаясь от четвертой группы в 1,5 раза.

На выраженное повреждение сосудистой стенки у больных с ВБ в сочетании с АГ указывал также высокий уровень в крови больных α_2 -макроглобулина, превышавшего показатели по контрольной группе в 1,4 раза, что указывало на активацию тромбоцитов и секрецию ими протеаз, повреждающих эндотелий, вызывающих местные воспалительные реакции и внеклеточный фиброз, ведущих к снижению эластических свойств сосудов и, следовательно, к увеличению риска сердечно-сосудистых осложнений. О выраженном повреждении сосудистого эндотелия у пациентов второй группы свидетельствовали высокие уровни тромбомодулина, в 2,1 раза превышавшие показатели по контрольной группе. О мембранной активации тромбоцитов и усилении внутриклеточного синтеза эндогенных проагрегантов у больных с ВБ в сочетании с АГ свидетельствовало увеличение агрегационной функции тромбоцитов практически на всех используемых в

Таблица 4

Состояние маркеров эндотелиально-клеточного гемостаза у обследованных больных артериальной гипертензией, вибрационной болезнью и сочетанными формами патологии

Показатель	Группа с ВБ (первая)	ВБ + АГ (вторая)	АГ (третья)	Контрольная группа (четвертая)
Тромбоспондин, нг/мл	53,7±5,9*	76,8±7,2^	64,5±6,4*	38,5±4,9
Фибронектин, мкг/мл	339,7±19,5	412,8±18,5*	352,5±16,3*	225,6±18,5
Тромбоцитарный фактор роста (PDGF-BB), пг/мл	249,5±29,4*	302±36,8^	279,4±32,7*	196,9±25,5
α ₂ -макроглобулин, г/л	1,98±0,1*	2,36±0,03^	2,15±0,1*	1,63±0,1
Тромбомодулин нг/мл	1,39±0,1*	1,98±0,07^	1,69±0,1*	0,96±0,1
Фибринопептид (FPA), нг/мл	1,16±0,1	1,82±0,08^	1,48±0,1*	0,92±0,1
Активность плазминогена, %	86,4±2,4	73,4±2,2^	81,6±2,3*	91,5±2,2

Примечания: * — критерий достоверности различий от контроля, $p < 0,05$; ^ — критерий достоверности различий от группы АГ, $p < 0,05$.

Таблица 5

Скрининговые показатели сосудисто-тромбоцитарного гемостаза у больных вибрационной болезнью в сочетании с артериальной гипертензией

Показатель	Группа с ВБ (первая)	ВБ + АГ (вторая)	АГ (третья)	Контрольная группа (четвертая)
Количество тромбоцитов в мазке, тыс./мкл	237,5±15,9	231,7±12,7	241,1±12,4	249,6±13,6
Суммарная реакция высвобождения, %	122,9±3,4*	131,2±4,1*^	115,3±2,4*	100,2±3,3
Фактор Виллебранда в плазме, %	137,6±3,1*	153,3±3,3*^	123,1±3,4*	90,8±3,5
Спонтанная агрегация тромбоцитов, %	32,5±1,2*	39,0±1,3*^	31,26±1,4*	24,91±1,1

Примечания: * — критерий достоверности различий от контроля, $p < 0,05$; ^ — критерий достоверности различий от показателей группы АГ, $p < 0,05$.

Таблица 6

Скрининговые показатели плазменно-коагуляционного гемостаза у больных вибрационной болезнью в сочетании с артериальной гипертензией

Показатель	Группа с ВБ (первая)	ВБ + АГ (вторая)	АГ (третья)	Контрольная группа (четвертая)
АПТВ, с	37,9±2,9	37,5±2,2	38,1±2,1	39,4±2,5
Протромбиновый тест, %	17,4±0,6*	18,1±0,4*	16,3±0,5	15,6±0,3
Тромбиновый тест, с	17,2±0,8	17,3±0,8	17,8±0,7	15,2±0,7
Фибриноген, г/л	4,1±0,2*	4,0±0,5*	3,9±0,3	3,1±0,2

Примечания: * — критерий достоверности различий от контроля, $p < 0,05$.

стандартных разведениях физиологических индукторов агрегации (АДФ, адреналин, коллаген, тромбин), также было выявлено увеличение генерации и активности фактора Виллебранда в плазме крови, ассоциированное с нарушениями сосудисто-тромбоцитарного гемостаза, что подтверждает характерность для данной группы пациентов фибринемии и умеренной гиперкоагуляции. У пациентов первой, второй и третьей групп наблюдения были выявлены различные механизмы активации тромбоцитов и свёртывания крови. Так, при АГ — преимущественные пре- и эндотелиальные механизмы свёртывания с активацией контактной агрегации, при ВБ — преимущественно мембранные механизмы свёртывания, а при ВБ с АГ — внутриклеточные и внутрисосудистые механизмы.

В группе пациентов с сочетанными формами патологии наблюдалось увеличение протромбинового

времени, характеризующего внутрисосудистое свёртывание по внешним механизмам и повышение фибринемии, что подтверждало фибринемию и умеренную гиперкоагуляцию.

Данные изменения на фоне усиленной пристеночной и внутрисосудистой активации свёртывания в условиях выраженного эндотелиоза способствуют повышенному уровню тромбинемии. Это подтверждается микротромботическими и реологическими сдвигами у больных ВБ в сочетании с АГ, что способствует развитию ремоделирования сосудистой стенки. Повышенный риск реологических расстройств у больных ВБ в сочетании с АГ связывается с наличием полиморфного варианта rs1800469 гена трансформирующего фактора роста $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$), который способствует увеличению количества TGF- $\beta 1$: полиморфный вариант T/T выявлялся в 14,5% случаев, что превышало

значения контроля в 1,34 раза ($p < 0,01$). Между маркерами системного гемостаза и полиморфными вариантами генов у больных ВБ в сочетании с АГ были обнаружены взаимосвязи между показателями активности плазминогена с гомозиготами 4G/4G ($r = -0,76$; $p \leq 0,05$); и генотипом 5G/4G гена плазминогена PAI1 ($r = -0,62$; $p \leq 0,05$); фибронектина — с гомозиготами 4G/4G ($r = 0,66$; $p \leq 0,05$); и генотипом 5G/4G гена плазминогена PAI1 ($r = 0,59$; $p \leq 0,05$). Также была установлена взаимосвязь между уровнем тромбоспондина и TGF-BB ($r = 0,49$; $p \leq 0,05$).

Выводы:

1. Эндотелиальная дисфункция при вибрационной болезни в сочетании с артериальной гипертензией характеризуется экспрессией сигнальных молекул sPЕСAM-1, sVCAM-1 и sP-селектина, снижением индуцибельной NO-синтазы, нарастанием уровня эндотелина-1 в сочетании с усиленной выработкой фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) и трансформирующего фактора роста (TGF- β 1).

2. Эндотелиальные маркеры при сочетанных вариантах вибрационной болезни и артериальной гипертензии ассоциированы с частотой неблагоприятных полиморфных вариантов генов, в виде нарастания частоты аллелей T/T гена NOS3(e), вариантов аллелей T/T гена эндотелина-1 и аллелей G/G гена трансформирующего фактора роста (TGF- β 1).

3. Системный гемостаз у больных вибрационной

болезнью в сочетании с артериальной гипертензией характеризуется нарастанием уровня тромбоспондина и тромбомодулина, тромбоцитарного фактора роста (PDGF-BB) в условиях снижения активности плазминогена, нарастанием концентрации α_2 -макроглобулина и продуктов распада фибрина в виде фибринопептида А (FPA) и фибронектина.

4. У больных вибрационной болезнью в сочетании с артериальной гипертензией определены ранние эндотелиально-гемостазиологические маркеры сосудистых нарушений: уровень индуцибельной NO-синтазы, эндотелиальный фактор роста сосудов (VEGF), трансформирующий фактор роста β 1 (TGF β 1), адгезивная молекула (sPЕСAM-1), уровень тромбоцитарного фактора роста BB (PDGF-BB), активность плазминогена, показатель тромбоспондина и фибринопептида А, полиморфизм генов плазминогена (PAI1), эндотелиальной NO-синтазы (NOS3(e), эндотелина-1 (EDN 1) и гена трансформирующего фактора T/T (TGF- β 1).

5. Таким образом, в результате изучения клинико-функциональных и молекулярных характеристик вибрационной болезни, протекающей в сочетании с артериальной гипертензией, были получены новые знания, которые могут быть использованы для улучшения диагностики и лечения больных, научного обоснования рисков здоровью, разработки программ профилактики и реабилитации.

Список литературы

- Oganov R.G., Pogosova G.N., Koltunov I.E., Irdzevskaya V.P., Sokolova O.Yu., Vigodin V.A. Hypertensives in Russia are interested in a healthier lifestyle: results of the RELIF multicenter study. *Eur. J. Cardiovasc. Prev. Rehabil.* 2011. 18(2): 224–32.
- Бабанов С.А., Татаровская Н.А. Вибрационная болезнь: современное понимание и дифференциальный диагноз. *Русский медицинский журнал.* 2013; 35: 1777.
- Бабанов С.А., Азовская Т.А., Вакурова Н.В., Бараева Р.А. О современных аспектах классификации вибрационной болезни. *Терапевт.* 2019; 4: 21–7.
- Захаренков В.В. Сопутствующие хронические заболевания у больных с профессиональной патологией. *Вестник Российской Академии Естеств. наук Западно-Сиб. отделения.* Вып. 13. Новокузнецк, 2011: 54–7.
- Захаренков В.В. Хронические заболевания у больных с профессиональной патологией. Современные проблемы медицины труда, гигиены и экологии человека: материалы XLVI науч.-практ. конф. с междунар. участием «Гигиена, организация здравоохранения и профпатология» и семинара «Актуальные вопросы современной профпатологии». Кемерово: Примула, 2011: 67–70.
- Сазыкина Д.П., Дудина Е.А., Шокина С.В., Горячева О.А. Современные аспекты диагностики и лечения вибрационной болезни. *Актуальные научные исследования в современном мире.* 2020; 2–2(58): 32–5.
- Рукавишников В.С. Вибрационная болезнь от воздействия локальной вибрации у горнорабочих в условиях Сибири и Севера. Иркутск, 2008.
- Кузьмина А.П. Полиморфизм гена АПФ как критерий риска развития артериальной гипертензии при воздействии шума и вибрации. *Профессия и здоровье: материалы XII Всерос. конгресса V Всероссийского съезда врачей-профпатологов.* М., 2013: 285.
- Drexler H. Endothelial dysfunction in human disease. *J. Mol. Cell. Cardiol.* 2009; 31: 51–60.
- Герасименко О.Н., Чачибая З.К. Особенности системного гемостаза при артериальной гипертензии в сочетании с вибрационной болезнью в зависимости от типа вибрации. *Медицина труда и промышленная экология.* 2014; 3: 7.
- Каримова Л.К., Гизатулина Д.Ф., Бакирова А.Э. Профилактика профессиональных и производственно обусловленных заболеваний у слесарей-ремонтников современных нефтехимических производств: пособие для врачей. Уфа: НИИ медицины труда и экологии человека, 2010.
- Бараева Р.А., Борзых Е.И. Эндотелиальная дисфункция при вибрационной болезни как предиктор коморбидности и сосудистого старения. *Гигиена, экология и риски здоровью в современных условиях.* 2020: 32–4.
- Бабанов С.А., Бараева Р.А., Стрижаков Л.А., Моисеев С., Фомин В.В. Цитокиновая регуляция и эндотелиальная дисфункция при сочетании вибрационной болезни и артериальной гипертензии. *Терапевтический архив.* 2021; 93(6): 693–8.
- Гигиеническая оценка производственных вибраций: учебное пособие / Сост.: В.О. Красовский, Г.Г. Максимов, Л.Б. Овсянникова — Уфа: Изд-во ГБОУ ВПО БГМУ Минздрава России, 2014.
- Шпагина Л.Н., Захаренков В.В., Филимонов С.Н. Вибрационная болезнь у работников угольных предприятий Кузбасса. Особенности клиники и характер течения. *Фундаментальные исследования.* 2012; 10: 153–156.
- Шпагина Л.Н., Герасименко О.Н., Шпагин И.С., Чачибая З.К. Роль системного гемостаза в сосудистом ремоделировании в условиях сочетания кардиоваскулярной патологии. *Вестник новых медицинских технологий.* 2007; 14(2): 187–9.
- Deanfield J. Endothelial function and dysfunction. *J. Hypertension.* 2011; 23: 7–17.
- Коротенко О.Ю., Панев Н.И., Корчагина Ю.С., Панев Р.Н., Данилов И.П. Формирование патологии внутренних органов у шахтеров с вибрационной болезнью. *Медицина труда*

- и промышленная экология. 2020; 60(6): 399–403. <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2020-60-6-399-403>
19. Татаровская Н.А. Современные представления о влиянии вибрационной болезни на формирование сердечно-сосудистых нарушений (обзор литературы). *Аспирантский вестник Поволжья*. 2013; 5–6: 72–4.
 20. Юнусова З.В. Клинико-гемостазиологическая характеристика вибрационной болезни с артериальной гипертензией. *Экономика и социум*. 2021; 2–2: 384–7.
 21. Момот А.П. *Патология гемостаза. Принципы и алгоритмы клинико-лабораторной диагностики*. Санкт-Петербург: «Форма Т»; 2006.
 22. Ala-Kopsala M., Magga J., Peuhkurinen K., Leipala J., Ruskoaho H., Leppaluoto J. Molecular heterogeneity has a major impact on the measurement of circulating N-terminal fragments of A- and B-type natriuretic peptides. *Clin. Chem*. 2008; 50: 1576–88.
 23. Andreenko E.Y., Samokhodskaya L.M., Ershova A.I., Boytsov S.A. Role of p22phox, endothelial NO synthase and PAI-1 gene polymorphisms in the early development of arterial hypertension and coronary heart disease. 7th International Symposium on Multiple Risk Factors in Cardiovascular Diseases — Prevention and Intervention — Health Policy (Venice, Italy). *J. of Clinical Lipidology*. 2008; 2(SS): S168.
 24. Brunner H., Cockcroft J.R., Deanfield J., Donald A., Ferrannini E., Halcox J. Endothelial function and dysfunction. Part II: Association with cardiovascular risk factors and diseases. A statement by the Working Group on Endothelins and Endothelial Factors of the European Society of Hypertension. *Journal of hypertension*. 2005; 23(2): 233–46.

Lyubov A. Shpagina¹, Oksana N. Gerasimenko¹, Irina I. Novikova^{1,2}, Elena Yu. Radoutsckaya^{1,2}, Alena M. Gorbunova¹, Yanina S. Sergeeva¹

Clinical, functional and molecular characteristics of vibration disease in combination with arterial hypertension

¹Novosibirsk State Medical University, 52, Krasny Ave., Novosibirsk, 630091;

²Novosibirsk Research Institute of Hygiene, Parkhomenko St., 7, Novosibirsk, 630108

Introduction. The negative dynamics of the increase in the prevalence of cardiovascular pathology among industrial workers observed in recent decades within the framework of the tasks of the scientific specialty "occupational health" determines the importance of studying not only professional, but also comorbid pathology in workers, diseases accompanying the professional route, assessing the role of production factors in the development of somatic diseases, including diseases of the circulatory system, in particular, arterial hypertension.

The study aims to research the possibilities of early diagnosis of vascular disorders in vibration disease in combination with arterial hypertension based on the assessment of endothelial and hemostasiological parameters.

Materials and methods. The study involved 253 patients of the Center for Occupational Pathology of the Novosibirsk State Medical Institution "City Clinical Hospital No. 2", including 144 people working in contact with local vibration for more than 15 years, among them 75 people with vibration disease, 69 people with a combination of vibration disease and hypertension; 72 people with hypertension those who work outside the influence of local vibration and 37 people who work outside of contact with local vibration and have no history of hypertension. The researchers conducted a comparative assessment of the indicators of systemic, vascular-platelet, plasma-coagulation hemostasis, the state of markers of endothelial-cellular hemostasis. Authors determined the aggregation activity of platelets, also studied adhesion molecules, the functional state of the endothelium. We considered the differences statistically significant at $p \leq 0.05$.

Results. During the study the researchers found that endothelial dysfunction in vibration disease in combination with arterial hypertension is closely related to the expression of signaling molecules, an increase in endothelin-1 levels in combination with increased production of vascular endothelial growth factor and transforming growth factor. Endothelial markers can be associated with the frequency of unfavorable polymorphic gene variants. In systemic hemostasis, there are: an increase in the level of thrombospondin and thrombomodulin, platelet growth factor in conditions of decreased plasminogen activity, an increase in the concentration of α_2 -macroglobulin and fibrin breakdown products. We also identified earlier endothelial-hemostasiological markers of vascular disorders.

Limitations. The study was conducted on the basis of Novosibirsk State Medical University and on the basis of the City Clinical Hospital No. 2. The limitations of the study may be the unidirectionality of the study performed and the small sample of patients participating in the research.

Conclusion. As a result of studying the clinical, functional and molecular characteristics of vibration disease occurring in combination with arterial hypertension, scientists have obtained new knowledge. It is possible to use such knowledge to improve the diagnosis and treatment of patients, scientific justification of health risks, development of prevention and rehabilitation programs.

Ethics. All patients have previously signed an informed consent form to participate in the study. The Ethics Committee of the Novosibirsk State Medical University and the State Medical Institution of the City Clinical Hospital No. 2 has approved the research program, the content of the informed consent, materials of the article.

Keywords: molecular mediators; functional markers; vibration disease; arterial hypertension; cardiovascular pathology

For citation: Shpagina L.A., Gerasimenko O.N., Novikova I.I., Radoutsckaya E.Yu., Gorbunova A.M., Sergeeva Ya.S. Clinical, functional and molecular characteristics of vibration disease in combination with arterial hypertension. *Med. truda i prom. ekol.* 2022; 62(3): 146–158. <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2022-62-3-146-158>

For correspondence: Irina I. Novikova, Director of the Novosibirsk Scientific Research Institute of Hygiene of Rospotrebnadzor, Dr. of Sci. (Med.), Professor. E-mail: novik_ir70@rambler.ru

Contribution:

Shpagina L.A. — concept and design of the study, literature review, writing the text, editing;

Gerasimenko O.N. — writing the text;

Novikova I.I. — concept and design of the study, literature review, editing;

Radoutsckaya E.Yu. — literature review, data collection and processing, writing the text;

Gorbunova A.M. — data collection and processing;

Sergeeva Ya.S. — data collection and processing.

Information about the authors: Shpagina L.A. <https://orcid.org/0000-0003-0871-7551>

Gerasimenko O.N. <https://orcid.org/0000-0002-9742-0479>

Novikova I.I. <https://orcid.org/0000-0003-1105-471X>

Gorbunova A.M. <https://orcid.org/0000-0002-1593-3984>

Funding. The authors carried out the study with the financial support of the RFBR and the Ministry of Education, Science and Innovation Policy of the Novosibirsk Region within the framework of scientific project No. 77-44-540009.

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

Received: 03.03.2022 / Accepted: 01.04.2022 / Published: 25.04.2022

Introduction. The negative dynamics of the increase in the prevalence of cardiovascular pathology among industrial workers observed in recent decades within the framework of the tasks of the scientific specialty "occupational health" determines the importance of studying not only professional, but also comorbid pathology in workers, diseases accompanying the professional route, assessing the role of production factors in the development of somatic diseases,

including diseases of the circulatory system, in particular, arterial hypertension [1].

With the modern form of the course of vibration disease (VD), there is a pronounced torpidity of the course and a combined lesion of target organs, involvement of the circulatory system in the pathological process [2–6].

In the pathogenesis of vascular lesions from the effects of vibration, researchers noted changes due to the primary

mechanical influence of a physical factor, neurohumoral and hormonal shifts, lipoperoxidation processes and the formation of systemic membranopathies, microhemocirculation disorders, hypoxia, regenerative plastic deficiency syndrome [7, 8]. In the processes of vascular remodeling in arterial hypertension, an important role belongs to a violation of the structure and function of the endothelium associated with an increase in the concentration of oxidized atherogenic lipids, a deficiency of nitric oxide, an increase in endothelin-1, expression of vascular-endothelial and transforming growth factors, a high degree of severity of inflammatory processes, hormonal and metabolic disorders [9–11]. Disorders of the functional state of the endothelium, neutrophils, and platelets in patients with vibration disease are factors that stimulate the interaction of shaped blood elements with extracellular molecular structures of the subendothelium, as well as increased production of markers of systemic inflammation, leading to the restructuring of vascular architectonics [6, 12–14]. Polymorphisms of genes associated with the regulation of vascular tone by systemic hemostasis determine the risk of development and progression of vascular disorders in various pathologies [15–20]. At the same time, the endothelial-hemostasiological continuum remains poorly studied in association with gene polymorphism in vibration disease in combination with arterial hypertension, which determined the purpose and objectives of this study.

The study aims to research the possibilities of early diagnosis of vascular disorders in vibration disease in combination with arterial hypertension based on the assessment of endothelial and hemostasiological parameters.

Materials and methods. The study included 253 patients of the Center of Occupational Pathology of the City Clinical Hospital No. 2, Novosibirsk, including: the first group — patients with VD (75 patients with I degree of VD from exposure to local vibration, average age 47.0 ± 2.4 years, work experience in contact with local vibration 15.3 ± 1.4 years); the second group — patients with VD and arterial hypertension (AH) (69 patients with first degree of VD from exposure to local vibration, in combination with AH I–II, the average age was 47.6 ± 2.1 years, the experience of working with vibration was 15.7 ± 1.2 years); the third group is AH (72 workers who are not in contact with the vibration–noise factor, diagnosed with AH I–II, average age 46.4 ± 2.8 years; the fourth group is a control group of 37 people working at the same enterprise out of contact with vibration, average age 47.5 ± 2.2 years).

The study examined the indicators of endothelial dysfunction and systemic hemostasis in patients with vibration disease in combination with arterial hypertension. Evaluation of endothelial dysfunction included indicators of the level of transforming growth factor $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$), vascular endothelial growth factor (VEGF), inducible nitric oxide synthase, endothelin-1, the concentration of adhesion molecules and polymorphism of endothelin-1 genes,

endothelial vascular growth factor, transforming growth factor $\beta 1$, endothelial NO-synthase; systemic hemostasis — according to the level of platelet growth factor, fibronectin, fibrinopeptide A, thrombospondin, α -2-macroglobulin, plasminogen and plasminogen type 1 gene polymorphism. The scientists carried out determination of endothelin-1 in blood serum by radioimmune method. We conducted the study of systemic hemostasis in accordance with the guidance of A.P. Momot (2006) [21]. The authors used method of solid-phase enzyme immunoassay "sandwich"-type to study the serum content of vascular endothelial growth factor (VEGF), transforming growth factor $\beta 1$, fibronectin, thrombospondin 1, thrombomodulin, platelet growth factor BB, adhesion molecules [22, 23].

For statistical processing of the actual material the researchers used the Statistica ver.10 statistical package (2011), and considered the differences are significant at $p \leq 0.05$. We also described the research results using descriptive statistics methods.

All patients have previously signed an informed consent form to participate in the study. The local Ethics committee of the Novosibirsk State Medical University and the State Medical Institution of the National Academy of Sciences "GKB No. 2" approved the research program, the content of the informed consent, as well as the materials of the article.

Results and discussion. According to the results of the conducted studies we found that patients with VD in combination with AH (group two) had the highest values of sPECAM-1 adhesion molecules, exceeding by 1.2 times the indicators in patients with isolated form of VD (group one), by 1.3 times the indicators in patients with AH (group three), 3.4 times — the indicators of the control group (group four) (**Table 1**). We also detected the maximum levels of sVCAM-1 in the group of patients with VB in combination with AH: they were 1.4 times higher than similar values in patients with isolated form of VD, with AH — 1.5 times, in the control group — 1.9 times ($p < 0.05$). The authors recorded the highest level of sP-selectin in patients with VD in combination with AH: it was 1.3 times higher than in patients with VD, 1.5 times higher than in patients with AH and 2.4 times higher than in the control group (**Table 1**).

The indicators of markers of vascular proliferation in groups 1–3 had significant differences from the control group four. Thus, the TGF- $\beta 1$ index in the plasma of patients with AH exceeded the indicators in group four by 1.3 times, in the VD group by 1.6 times, in the VD and AH group by 1.8 times (**Table 2**). The values of TGF- $\beta 1$ in the VD group in combination with hypertension was 1.4 times higher than in the group with AH (group three).

When studying the content of VEGF in the blood, which, according to H. Brunner et al. (2005) [24], testifies to the restructuring of vascular architectonics, the authors found that the average values for the control group (group four)

Table 1

Comparative characteristics of adhesion molecules in the studied groups of patients

Indicator	Control group	AH (group three)	VD (group one)	VD+AH (group two)
sPECAM-1 adhesion molecule, ng/ml	2.3 ± 1.1	$5.9 \pm 1.3^*$	$6.5 \pm 1.6^*$	$7.8 \pm 1.4^{**}$
sVCAM-1 adhesion molecule, ng/ml	9.3 ± 1.5	$13.8 \pm 1.8^*$	$14.1 \pm 2.9^*$	$20.4 \pm 2.3^{**}$
sP-selectin, ng/ml	32.6 ± 4.1	$53.8 \pm 4.6^*$	$61.7 \pm 4.5^*$	$79.5 \pm 4.3^*$

Notes: * — in comparison with the control group (group 4), $p \leq 0.05$; ** — in comparison with group 3 (with hypertension), $p \leq 0.05$.

Table 2

Functional state of the endothelium in patients with vibration disease in combination with arterial hypertension

Indicator	Control group	AH (group three)	VD (group one)	VD+AH (group two)
Transforming growth factor $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$) ng/ml	29.8 $\pm$ 4.7	37.4 $\pm$ 5.2*	46.9 $\pm$ 6.4*	53.7 $\pm$ 6.9**
Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) pg/ml	49.6 $\pm$ 6.9	132.4 $\pm$ 11.3*	175.9 $\pm$ 13.7*	197.6 $\pm$ 12.6**
Inducible nitric oxide synthase (iNOS) ng/ml	0.33 $\pm$ 0.09	0.3 $\pm$ 0.07	0.1 $\pm$ 0.08**	0.1 $\pm$ 0.09**
Endothelin-1, mcg/ml	5.3 $\pm$ 0.1	7.9 $\pm$ 0.3	7.9 $\pm$ 0.2	13.2 $\pm$ 0.2

Notes: * — criterion of significance of differences from control, $p \leq 0.05$; ** — criterion of significance of differences from the AH group, $p \leq 0.05$.

repeatedly exceeded for all examined groups of patients (groups 1–4), including for the group of patients with AH — 2.7 times, for the group of patients with VD — 3.5 times and in patients with VD in combination with AH — 4.0 times.

The transforming growth factor in comparison with group 4 (control group) was 1.8 times higher in group two (VD+AH), 1.6 times higher in group one (VD), and 1.3 times higher in group three (AH). The indices of inducible nitric oxide synthase in comparison with group four (control group) were 39.2 times lower in group two (VD+AH), 2.5 times lower in group one (VD), and 1.2 times lower in group three (AH). According to endothelin 1, in comparison with group four (control group), it was 2.5 times higher in group two (VD+AH), in group one (VD) and in group three (AH) — 1.5 times.

There are statistically significant associations of genotypes of polymorphic variants of the EDN1, VEGF and NOS3 genes in the population of patients with AH and VD in **Table 3**.

When studying alleles of genes associated with the state of endothelial function in patients with VD in combination with AH, the authors have registered an increase in the frequency of detection of the polymorphic variant of the T/T gene NOS3(e) — 8.7% of cases, which significantly exceeded not only the average values for the control group — 1.6 times ($p \leq 0.05$), but also identical indicators for the group with AH — 1.25 times ($p \leq 0.05$).

It is necessary to admit that endothelial NO-synthase with Asp at position 298 is the object of selective proteolysis in endothelial cells, as a result of which its enzymatic activity is disrupted, leading to a decrease in NO production, resulting

in a decrease in vasodilatory function. The pathological effect of the polymorphic variant of T/T is associated with a decrease in the activity of the enzyme, which leads to a decrease in NO production and is a risk factor for endothelial dysfunction [11]. As a result of studying the G5665T polymorphism of the endothelin-1 rs370 EDN1 gene in the examined patients, we found that in patients with VD in combination with AH, G/G alleles characteristic of individuals with normal blood pressure (only 55.1%). This distinguishes them from the control group by 1.3 times ($p \leq 0.05$), when at the same time, the authors registered a polymorphic variant of T/T in 5.8% of cases, which significantly exceeded both the values in the control group by 2.1 times ($p < 0.05$) and identical indicators in the AH group by 1.4 times ($p < 0.05$).

Vascular endothelial growth factor (VEGF) is an angiogenic factor induced by hypoxia, modulating vascular tone and maintaining vascular integrity, suppressing endothelial cell apoptosis and inhibiting leukocyte adhesion and platelet aggregation. During the studying the polymorphism of the VEGF gene, scientists noted the least favorable variant in patients with VD in combination with AH: 7.2% of G/G alleles cases. This significantly exceeded both the control values by 2.7 times ($p \leq 0.05$) and the identical indicators in the AH group by 1.7 times ($p \leq 0.05$).

The conducted multiple correlation analysis revealed direct and inverse correlations of markers of endothelial dysfunction with each other. In patients with VD in combination with AH scientists have discovered relationships of the level NOS3(e) molecules with the genotype of T/T NOS3(e), $r = -0.82$ ($p \leq 0.05$); endothelin-1 — with the

Table 3

Frequency distribution of EDN1, VEGF and NOS3 genotypes in a population of patients with arterial hypertension and vibration disease

Gene	Distribution of genotypes, n (%)		χ^2	Criterion of differences at $df=1$, χ^2 (p)
EDN1	GG	23 (38.3)	24.5	0.01
	GT	29 (48.3)		
	TT	8 (13.4)		
VEGF	CC	40 (66.7)	25.5	0.01
	CG	18 (30)		
	GG	2 (3.3)		
NOS3	GT	29 (48.3)	24.4	0.01
	TT	4 (6.7)		

Note: χ^2 — Chi-squared test.

genotype of T/T EDN1, $r=0.72$ ($p \leq 0.05$). At the same time, the relationship of the level of vascular endothelial growth factor (VEGF) with the genotype G/G VEGF showed a significant direct correlation ($r=0.67$, $p \leq 0.05$), and the transforming growth factor $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$) with the genotype T/T TGF- $\beta 1$ — ($r=0.65$; $p \leq 0.05$).

In patients with AH (group three) we found the correlations of the level of NOS3(e) molecules with the T/T NOS3(e) genotype with inverse correlation ($r=-0.62$; $p \leq 0.05$); endothelin-1 with the T/T EDN1 genotype — with direct correlation ($r=0.57$; $p \leq 0.05$). The study of the relationship between the level of vascular endothelial growth factor (VEGF) and the genotype G/G VEGF showed a direct correlation ($r=0.59041$; $p \leq 0.05$).

In the group of patients with VD researchers have identified the relationship between the level of NOS3(e) molecules and the genotype T/T NOS3(e) with an inverse correlation ($r=-0.62$; $p \leq 0.05$), endothelin-1 and genotype T/T EDN1 — with weak direct correlation ($r=0.39$; $p \leq 0.05$).

Multiple correlation analysis made it possible to establish direct and inverse correlations of markers of endothelial dysfunction with each other in patients with VD in combination with AH (the second group). Including, between the level of NOS3(e) molecules and the frequency of occurrence of the NOS3(e) locus T/T gene ($r=-0.82$; $p \leq 0.05$); between the transforming growth factor $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$) and the T/T TGF- $\beta 1$ genotype ($r=0.65$; $p \leq 0.05$); between vascular endothelial growth factor (VEGF) and genotype G/G VEGF ($r=0.67$; $p \leq 0.05$).

Increased plasma levels of adhesion molecules (sVCAM-1, sICAM-1), as well as an increase in a number of substances (homocysteine, oxidized lipids, nitric oxide, etc.) in the blood of patients with VD in combination with AH indicate a higher vascular risk and an unfavorable cardiovascular prognosis of the examined patients.

In patients with VD in combination with AH, the authors revealed increased expression of P-selectin, an adhesion molecule which promotes the interaction of activated endothelial cells with leukocytes.

According to the results of the study, in the plasma of patients with combined pathology, the indicators of markers of vascular proliferation had significant differences from the control group: the TGF- $\beta 1$ index exceeded the values in the fourth group by 1.8 times, and also significantly (by 1.4 times) differed from the parameters in the third group.

When studying the plasma content of vascular endothelial growth factor (VEGF), it turned out that in comparison with the fourth group, the values were many times higher in all the examined groups of patients, to the greatest extent — in patients with VD in combination with AH (four times), which indicated stimulation of vascular remodeling processes. We also found the lowest levels of inducible NO-synthase in patients with VD in combination with AH — 3.9 times lower than the control group (fourth), which indicated an aseptic inflammatory process in the endothelium. In the groups of patients with VD in combination with AH (the second group) the researchers have identified a significant increase in the vasopressor factor endothelin-1, indicating a pronounced violation of the vasomotor function of the endothelium with a predominance of vasoconstriction.

There are results of the study of endothelial-cellular hemostasis markers, indicators of vascular-platelet hemostasis and indicators of plasma-coagulation hemostasis in **Tables 4, 5 and 6**.

In patients with VD in combination with AH, an increased level of markers of hemostasiological disorders related to thrombogenesis and, first of all, ombospondin, which mediates platelet adhesion to the subendothelium, was revealed: its level in the examined patients exceeded the indicators for the control group by 2.0 times. Unidirectional changes concerned fibronectin involved in platelet adhesion: in the VD group in combination with AH, the values of the indicator exceeded those in the control group by 1.8 times, which indicated an increase in the sensitivity of smooth muscle cells, epithelial cells, fibroblasts to growth factors and could contribute to vascular wall remodeling.

The high level of platelet growth factor (PDGF-BB), which causes hyperplasia and hypertrophy of smooth muscle cells of arterioles, in the group of patients with VD in combination with AH also indicated the possibility of changing the architectonics of blood vessels in patients with combined forms of pathology, differing from the fourth group by 1.5 times.

Pronounced damage to the vascular wall in patients with VD in combination with AH was also indicated by a high level of $\alpha 2$ -macroglobulin in the blood of patients, exceeding the indicators for the control group by 1.4 times, which indicated the activation of platelets and their secretion of proteases damaging the endothelium, causing local inflammatory reactions and extracellular fibrosis, leading

Table 4

State of markers of endothelial cell hemostasis in examined patients with arterial hypertension, vibration disease and combined forms of pathology

Indicator	Group with VD (first)	VD+AH (second)	AH (third)	Control group (fourth)
Thrombospondin, ng/ml	53.7 $\pm$ 5.9*	76.8 $\pm$ 7.2^	64.5 $\pm$ 6.4*	38.5 $\pm$ 4.9
Fibronectin, mcg/ml	339.7 $\pm$ 19.5	412.8 $\pm$ 18.5*	352.5 $\pm$ 16.3*	225.6 $\pm$ 18.5
Platelet growth factor (PDGF-BB), pg/ml	249.5 $\pm$ 29.4*	302 $\pm$ 36.8^	279.4 $\pm$ 32.7*	196.9 $\pm$ 25.5
$\alpha 2$ -macroglobulin, g/l	1.98 $\pm$ 0.1*	2.36 $\pm$ 0.03^	2.15 $\pm$ 0.1*	1.63 $\pm$ 0.1
Thrombomodulin ng/ml	1.39 $\pm$ 0.1*	1.98 $\pm$ 0.07^	1.69 $\pm$ 0.1*	0.96 $\pm$ 0.1
Fibrinopeptide (FPA), ng/ml	1.16 $\pm$ 0.1	1.82 $\pm$ 0.08^	1.48 $\pm$ 0.1*	0.92 $\pm$ 0.1
Plasminogen activity, %	86.4 $\pm$ 2.4	73.4 $\pm$ 2.2^	81.6 $\pm$ 2.3*	91.5 $\pm$ 2.2

Notes: * — criterion of significance of differences from control, $p < 0.05$; ^ — criterion of significance of differences from the AH group, $p < 0.05$.

Table 5

Screening parameters of vascular-platelet hemostasis in patients with vibration disease in combination with arterial hypertension

Indicator	Group with VD (first)	VD+AH (second)	AH (third)	Control group (fourth)
The number of platelets in a smear, thousand /ml	237.5±15.9	231.7±12.7	241.1±12.4	249.6±13.6
Total release reaction, %	122.9±3.4*	131.2±4.1*^	115.3±2.4*	100.2±3.3
Willebrand factor in plasma, %	137.6±3.1*	153.3±3.3*^	123.1±3.4*	90.8±3.5
Spontaneous platelet aggregation, %	32.5±1.2*	39.0±1.3*^	31.26±1.4*	24.91±1.1

Notes: * — criterion of significance of differences from control, $p<0,05$; ^ — is a criterion for the significance of differences from the indices of the AH group, $p<0,05$.

Table 6

Screening indicators of plasma coagulation hemostasis in patients with vibration disease in combination with arterial hypertension

Indicator	Group with VD (first)	VD+AH (second)	AH (third)	Control group (fourth)
APTV, with	37,9±2,9	37,5±2,2	38,1±2,1	39,4±2,5
Prothrombin test, %	17,4±0,6*	18,1±0,4*	16,3±0,5	15,6±0,3
Thrombin test, with	17,2±0,8	17,3±0,8	17,8±0,7	15,2±0,7
Fibrinogen, g/l	4,1±0,2*	4,0±0,5*	3,9±0,3	3,1±0,2

Notes: * — criterion of significance of differences from control, $p<0,05$.

to a decrease in the elastic properties of blood vessels and, consequently, to an increase in the risk of cardiovascular complications. High levels of thrombomodulin, 2.1 times higher than in the control group, indicated severe damage to the vascular endothelium in patients of the second group. Membrane activation of platelets and increased intracellular synthesis of endogenous aggregants in patients with VD in combination with AH indicated an increase in platelet aggregation function on almost all physiological aggregation inducers used in standard dilutions (adenosine diphosphate, adrenaline, collagen, thrombin), as well as an increase in the production and activity of Willebrand factor in blood plasma. There are violations of vascular-platelet hemostasis. This is typical for this group of patients, namely fibrinemia and moderate hypercoagulation. In patients of the first, second and third observation groups we have identified various mechanisms of platelet activation and blood clotting. Thus, in AH — predominant pre- and endothelial mechanisms of coagulation with activation of contact aggregation, in VD — mainly membrane mechanisms of coagulation, and in VD with AH — intracellular and intravascular mechanisms.

In the group of patients with combined forms of pathology, the authors observed an increase in prothrombin time characterizing intravascular coagulation by external mechanisms and an increase in fibrinemia, which confirmed fibrinemia and moderate hypercoagulation.

These changes against the background of increased parietal and intravascular coagulation activation in conditions of severe endotheliosis contribute to an increased level of thrombinemia. We also confirmed this by microthrombotic and rheological shifts in patients with VD in combination with AH, which contributes to the development of vascular wall remodeling. The increased risk of rheological disorders in patients with VD in combination with AH associates with the presence of a polymorphic variant rs1800469 of the transforming growth factor $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$) gene, which contributes to an increase in the amount of TGF- $\beta 1$.

Scientists have identified the polymorphic variant T/T in 14.5% of cases, which exceeded the control values by 1.34 times ($p<0.01$). We found correlations between markers of systemic hemostasis and polymorphic gene variants in patients with VD in combination with AH between indicators of plasminogen activity in 4G/4G homozygotes ($r=-0.76$; $p\leq 0.05$); and genotype 5G/4G of the PAI1 plasminogen gene ($r=-0.62$; $p\leq 0.05$); fibronectin — with 4G/4G homozygotes ($r=0.66$; $p\leq 0.05$); and the 5G/4G genotype of the PAI1 plasminogen gene ($r=0.59$; $p\leq 0.05$). Researchers have established a relationship between the level of thrombospondin and TGF- $\beta 1$ ($r=0.49$; $p\leq 0.05$).

Conclusions:

1. Researchers closely link endothelial dysfunction in vibration disease in combination with arterial hypertension and the expression of signal molecules sPECAM-1, sVCAM-1 and sP-selectin, a decrease in inducible NO-synthase, an increase in the level of endothelin-1 in combination with increased production of vascular endothelial growth factor (VEGF) and transforming growth factor (TGF- $\beta 1$).

2. We associate endothelial markers in combined variants of vibration disease and arterial hypertension with the frequency of unfavorable polymorphic gene variants, in the form of an increase in the frequency of T/T alleles of the NOS3(e) gene, variants of T/T alleles of the endothelin-1 gene and G/G alleles of the transforming growth factor gene (TGF- $\beta 1$).

3. Scientists characterize systemic hemostasis in patients with vibration disease in combination with arterial hypertension by an increase in the level of thrombospondin and thrombomodulin, platelet growth factor (PDGF-BB) under conditions of decreased plasminogen activity, an increase in the concentration of $\alpha 2$ -macroglobulin and fibrin breakdown products in the form of fibrinopeptide A (FPA) and fibronectin.

4. In patients with vibration disease in combination with arterial hypertension we have determined early endothelial-hemostasiological markers of vascular disorders: the level of inducible NO-synthase, endothelial vascular growth factor (VEGF),

transforming growth factor $\beta 1$ (TGF $\beta 1$), adhesive molecule (sPECAM-1), the level of platelet growth factor BB (PDGF-BB), plasminogen activity, thrombospondin and fibrinopeptide A index, plasminogen gene polymorphism (PAI1), endothelial NO-synthase (NOS3(e), endothelin-1 (EDN 1) and gene transforming factor T/T (TGF- $\beta 1$).

5. Thus, as a result of studying the clinical, functional and molecular characteristics of vibration disease occurring in combination with arterial hypertension, the authors have obtained new knowledge for improving the diagnosis and treatment of patients, scientific justification of health risks, development of prevention and rehabilitation programs.

References

- Oganov R.G., Pogosova G.N., Koltunov I.E., Irdzevskaya V.P., Sokolova O.Yu., Vigodin V.A. Hypertensives in Russia are interested in a healthier lifestyle: results of the RELIF multicenter study. *Eur. J. Cardiovasc. Prev. Rehabil.* 2011; 18(2): 224–32.
- Babanov S.A., Tatarovskaya N.A. Vibration disease: modern understanding and differential diagnosis. *Russkiy meditsinskiy zhurnal.* 2013; 35: 1777 (in Russian).
- Babanov S.A., Azovskaya T.A., Vakurova N.V., Baraeva R.A. On modern aspects of the classification of vibrational disease. *Terapevt.* 2019; 4: 21–7 (in Russian).
- Zakharenkov V.V. Concomitant chronic diseases in patients with occupational pathology. *Vestnik Rossiyskoy Akademii Yestestvennykh nauk Zapadno-Sibirskogo otdeleniya. Vyp. 13.* Novokuznetsk, 2011: 54–7 (in Russian).
- Zakharenkov V.V. Chronic diseases in patients with occupational pathology. Modern problems of occupational medicine, hygiene and human ecology: *materialy XLVI nauch.-prakt. konf. s mezhdunar. uchastiyem «Gigiyena, organizatsiya zdoravookhraneniya i profpatologiya» i seminar «Aktual'nyye voprosy sovremennoy profpatologii»*. Kemerovo: Primula, 2011: 67–70. (In Russian)
- Sazykina D.P., Dudina E.A., Shokina S.V., Goryacheva O.A. Modern aspects of diagnosis and treatment of vibration disease. *Aktual'nyye nauchnyye issledovaniya v sovremennom mire.* 2020; 2–2(58): 32–5 (in Russian).
- Rukavishnikov V.S. *Vibration disease from the impact of local vibration in miners in the conditions of Siberia and the North.* Irkutsk, 2008 (in Russian).
- Kuzmina L.P. ACE gene polymorphism as a risk criterion for the development of arterial hypertension under exposure to noise and vibration. *Professiya i zdorov'ye: materialy XII Vseros. kongressa V Vserossiyskogo syezda vrachey-profpatologov.* Moscow, 2013: 285 (in Russian).
- Drexler H. Endothelial dysfunction in human disease. *J. Mol. Cell. Cardiol.* 2009; 31: 51–60.
- Gerasimenko O.N., Chachibaya Z.K. Features of systemic hemostasis in arterial hypertension in combination with vibration disease, depending on the type of vibration. *Med. truda i prom. ecol.* 2014; 3: 7 (in Russian).
- Karimova L.K., Gizatullina D.F., Bakirova A.E. *Prevention of occupational and production-related diseases in repairmen of modern petrochemical industries: a guide for doctors.* Ufa: NII meditsiny truda i ekologii cheloveka, 2010 (in Russian).
- Baraeva R.A., Borzykh E.I. Endothelial dysfunction in vibration disease as a predictor of comorbidity and vascular aging. *Gigiyena, ekologiya i riski zdorov'yu v sovremennykh usloviyakh.* 2020: 32–34 (In Russian)
- Babanov S.A., Baraeva R.A., Strizhakov L.A., Moiseev S.Yu., Fomin V.V. Cytokine regulation and endothelial dysfunction in combination of vibration disease and arterial hypertension. *Terapevticheskiy arkhiv.* 2021; 93(6): 693–8 (in Russian).
- Hygienic assessment of industrial vibrations: textbook.* Comp.: V.O. Krasovskiy, G.G. Maksimov, L.B. Ovsyannikov — Ufa: Izd-vo GBOU VPO BGMU Minzdrava Rossii; 2014 (in Russian).
- Shpagina L.N., Zakharenkov V.V., Filimonov S.N. Vibration disease in workers of coal enterprises of Kuzbass. Features of the clinic and the nature of the course. *Fundamental'nyye issledovaniya.* 2012; 10: 153–6 (in Russian).
- Shpagina L.N., Gerasimenko O.N., Shpagin I.S., Chachibaya Z.K. The role of systemic hemostasis in vascular remodeling in conditions of combined cardiovascular pathology. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy.* 2007; 14(2): 187–9 (in Russian).
- Deanfield J. Endothelial function and dysfunction. *J. Hypertension.* 2011; 23: 7–17.
- Korotenko O.Yu., Panev N.I., Korchagina Yu.S., Panev R.N., Danilov I.P. Formation of pathology of internal organs in miners with vibration disease. *Meditsina truda i promyshlennaya ekologiya.* 2020; 60(6): 399–403 <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2020-60-6-399-403> (in Russian).
- Tatarovskaya N.A. Modern ideas about the impact of vibration disease on the formation of cardiovascular disorders (literature review). *Postgraduate Aspirantskiy vestnik Povolzh'ya.* 2013; 5–6: 72–4 (in Russian).
- Yunusova Z.V. Clinical and hemostasiological characteristics of vibration disease with arterial hypertension. *Ekonomika i sotsium.* 2021; 2–2: 384–7 (in Russian).
- Momot A.P. *Pathology of hemostasis. Principles and algorithms of clinical and laboratory diagnostics.* Sankt-Peterburg: «Forma T». 2006 (in Russian).
- Ala-Kopsala M., Magga J., Peuhkurinen K., Leipala J., Ruskoaho H., Leppaluoto J. Molecular heterogeneity has a major impact on the measurement of circulating N-terminal fragments of A- and B-type natriuretic peptides. *Clin. Chem.* 2008; 50: 1576–88.
- Andreenko E.Y. Samokhodskaya L.M., Ershova A.I., Boytsov S.A. Role of p22phox, endothelial NO synthase and PAI-1 gene polymorphisms in the early development of arterial hypertension and coronary heart disease. 7th International Symposium on Multiple Risk Factors in Cardiovascular Diseases — Prevention and Intervention — Health Policy (Venice, Italy). *J. of Clinical Lipidology.* 2008; 2(5S): S168.
- Brunner H., Cockcroft J.R., Deanfield J., Donald A., Ferrannini E., Halcox J. Endothelial function and dysfunction. Part II: Association with cardiovascular risk factors and diseases. A statement by the Working Group on Endothelins and Endothelial Factors of the European Society of Hypertension. *Journal of hypertension.* 2005; 23(2): 233–46.