Профилактическая медицина
2022, Т. 25, №5, с. 93-100
https://doi.org/10.17116/profmed20222505193

The Russian Journal of Preventive Medicine
2022, vol. 25, no 5, pp. 93-100
https://doi.org/10.17116/profmed20222505193

Биомаркеры эндотелиальной дисфункции у работающих в условиях воздействия производственного шума

© Л.А. СТРАХОВА, Т.В. БЛИНОВА, Ю.В. ИВАНОВА, М.Д. РУДОЙ, В.В. ТРОШИН

ФБУН «Нижегородский научно-исследовательский институт гигиены и профпатологии» Роспотребнадзора, Нижний Новгород, Россия

РЕЗЮМЕ

Цель исследования. Оценить взаимосвязь уровней эндотелина 1-го типа (ЭТ-1) и общих метаболитов оксида азота (NOx) с величиной артериального давления (АД) у лиц молодого и среднего возраста, работающих в условиях воздействия производственного шума.

Материал и методы. Под наблюдением находилось 120 работников одного из металлургических заводов Нижегородской области — мужчины в возрасте от 25 до 51 года, которые в процессе своей трудовой деятельности подвергались воздействию производственного шума, а также мужчины (34 человека в возрасте от 28 до 52 лет), работающие вне воздействия вредных производственных факторов. В сыворотке крови определяли концентрацию ЭТ-1 и содержание NOx.

Результаты. У работающих в условиях воздействия производственного шума при высоком нормальном уровне АД и артериальной гипертензии констатировали высокие уровни ЭТ-1 в сыворотке крови и низкие уровни коэффициента NOx/ЭТ-1.

Заключение. Показатели эндотелиальной дисфункции эндотелина 1-го типа и оксида азота могут быть предложены для использования в качестве биомаркеров риска развития артериальной гипертензии у лиц молодого и среднего возраста, работающих в условиях воздействия производственного шума и для мониторинга состояния сердечно-сосудистой системы при проведении лечебных и профилактических мероприятий, а также при разработке новых стратегий профилактики сердечно-сосудистых заболеваний.

Ключевые слова: *производственный шум, эндотелин 1-го типа, оксид азота, эндотелиальная дисфункция, артериальное давление, фактор риска.*

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:
Страхова Л.А. — https://orcid.org/0000-0003-0672-6622
Блинова Т.В. — https://orcid.org/0000-0001-5254-9378
Иванова Ю.В. — https://orcid.org/0000-0003-4379-0228
Рудой М.Д. — https://orcid.org/0000-0003-1225-3008
Трошин В.В. — https://orcid.org/0000-0002-7077-0014
Автор, ответственный за переписку: Страхова Л.А. — e-mail: strahova.laris2019@yandex.ru

КАК ЦИТИРОВАТЬ:
Страхова Л.А., Блинова Т.В., Иванова Ю.В., Рудой М.Д., Трошин В.В. Биомаркеры эндотелиальной дисфункции у работающих в условиях воздействия производственного шума. *Профилактическая медицина*. 2022;25(5):93–100.
https://doi.org/10.17116/profmed20222505193

Biomarkers of endothelial dysfunction in workers exposed to industrial noise

© L.A. STRAKHOVA, T.V. BLINOVA, YU.V. IVANOVA, M.D. RUDOY, V.V. TROSHIN

Nizhny Novgorod Research Institute of Hygiene and Occupational Pathology, Nizhny Novgorod, Russia

ABSTRACT

Purpose of the study. To assess the relationship between the levels of type 1 endothelin (ET-1) and total nitric oxide (NOx) metabolites and blood pressure (BP) in young and middle-aged people working in conditions of industrial noise exposure.

Material and methods. Under observation were 120 workers of one of the metallurgical plants of the Nizhny Novgorod region — men aged 25 to 51 years old, who were exposed to industrial noise in the course of their work, as well as men (34 people aged 28 to 52 years old) working outside the impact harmful production factors. In blood serum, the concentration of ET-1 and the content of NOx were determined.

Results. High levels of ET-1 in the blood serum and low levels of the NOx/ET-1 ratio were found in workers exposed to industrial noise with a high normal level of blood pressure and arterial hypertension.

Conclusion. Indicators of endothelial dysfunction type 1 endothelin and nitric oxide can be proposed for use as biomarkers of the risk of developing arterial hypertension in young and middle-aged people working in conditions of industrial noise exposure and for monitoring the state of the cardiovascular system during therapeutic and preventive measures., as well as in the development of new strategies for the prevention of cardiovascular diseases.

Keywords: *industrial noise, type 1 endothelin, nitric oxide, endothelial dysfunction, blood pressure, risk factor.*

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:
Strakhova L.A. — https://orcid.org/0000-0003-0672-6622
Blinova T.V. — https://orcid.org/0000-0001-5254-9378
Ivanova Yu.V. — https://orcid.org/0000-0003-4379-0228
Rudoy M.D. — https://orcid.org/0000-0003-1225-3008
Troshin V.V. — https://orcid.org/0000-0002-7077-0014
Corresponding author: Strakhova L.A. — e-mail: strahova.laris2019@yandex.ru

TO CITE THIS ARTICLE:
Strakhova LA, Blinova TV, Ivanova YuV, Rudoy MD, Troshin VV. Biomarkers of endothelial dysfunction in workers exposed to industrial noise. *The Russian Journal of Preventive medicine*. 2022;25(5):93–100. (In Russ.). https://doi.org/10.17116/profmed20222505193

Введение

Среди вредных экологических и производственных факторов по распространенности одно из первых мест занимает шум. Помимо специфического поражения органа слуха, шум, воздействуя как стресс-фактор, вызывает расстройства регуляции сердечно-сосудистой системы. Большой интерес вызывают исследования воздействия производственного шума на развитие эндотелиальной дисфункции (ЭД). В настоящее время ЭД рассматривается как предиктор развития артериальной гипертензии (АГ) [1, 2], которая является основным фактором риска (ФР), определяющим прогноз заболеваемости и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [3]. Согласно данным литературы, производственный шум через раздражение симпатической и эндокринной систем приводит к повышению артериального давления (АД), увеличению уровня гормонов стресса, избыточному образованию свободных радикалов, которые могут повредить клетки эндотелия, нарушить выработку эндотелием биологически активных веществ и способствовать ЭД [4, 5]. Установлено, что уровень шума на рабочем месте более 80 дБА приводит к развитию АГ, увеличению частоты сердечных сокращений, снижению выработки оксида азота (NO), повышению уровня биомаркеров оксидативного стресса [6]. Данные показатели свидетельствуют о развитии ЭД, которая приводит к повышению проницаемости эндотелия, и, как следствие, к нарушению функционального состояния сосудистой стенки [3]. Одним из классических показателей ЭД считают повышение уровня эндотелина 1-го типа (ЭТ-1) и уменьшение эндотелиального синтеза NO [7, 8]. В нормально функционирующем эндотелии происходит непрерывная секреция NO, который поддерживает вазодилатацию и тонус артериальных сосудов. С уменьшением выработки NO усиливается процесс вазоконстрикции, в котором значительная роль принадлежит ЭТ-1. Вопрос о причинно-следственной связи между ЭД и повышением уровня АД широко обсуждается исследователями [3, 8]. Есть предположение, что ЭД и избыток вазоконстрикторов, в частности ЭТ-1, являются ранним событием в развитии АГ [9]. По мнению большинства авторов, многочисленные заболевания сердечно-сосудистой системы, в том числе и АГ, обусловлены дисбалансом между NO и ЭТ-1. Этот дисбаланс вызывает нарушения в динамической регуляции тонуса сосудов с помощью ЭТ-1, на первоочередную роль которого в изменении кровотока указывают экспериментальные и клинические исследования [3]. Меньшее число исследователей считает, что большую роль в поддержании тонуса сосудов и нормального уровня АД в физиологических условиях играет постоянный выброс NO, а не содержание ЭТ-1, которое меняется в зависимости от состояния рецепторов на гладких мышцах. По мнению исследователей, ЭТ-1 имеет более ограниченное влияние на регуляцию сосудистого тонуса, так как сужение сосудов уменьшается под влиянием NO, который, с одной стороны, ингибирует синтез ЭТ-1, с другой — непосредственно воздействует на сосуды, вызывая их дилатацию. Возможно, что в этом случае ЭД является скорее следствием, чем причиной повышенного уровня АД [3, 10]. Столь разноречивые данные о причинно-следственных отношениях между развитием АГ и ЭД диктуют необходимость дальнейшего изучения данной проблемы. Большой теоретический и практический интерес представляют исследования, направленные на изучение влияния вредных производственных факторов на функцию эндотелия и риск повышения уровня АД. Следует обратить внимание на лиц молодого и среднего возраста, работающих во вредных условиях, у которых компенсаторно-приспособительные механизмы сохранены, и своевременная эффективная профилактика АГ и связанных с ней сердечно-сосудистых заболеваний даст положительный эффект в плане обратимости доклинической патологии.

Цель исследования — оценить взаимосвязь уровней ЭТ-1 и общих метаболитов оксида азота (NOx) с величиной АД у лиц молодого и среднего возраста, работающих в условиях воздействия производственного шума.

Материал и методы

В период с ноября 2018 г. по май 2019 г. на базе консультативной поликлиники ФБУН «ННИИГП» Роспотребнадзора проведен периодический медицинский осмотр работников металлургического завода Нижегородской области и работников рекламного агентства Нижнего Новгорода. Для изучения взаимосвязей уровней ЭТ-1 и общих метаболитов оксида азота (NOx) с величиной АД в рамках данного медицинского осмотра выполнено одномоментное исследование, одобренное местным локальным этическим комитетом ФБУН «ННИИГП» Роспотребнадзора. Проведенное исследование не нарушало права и не подвергало опасности обследованных лиц в соответствии с требованиями биомедицинской этики, предъявляемыми Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации (2000). *Критерии включения:* воздействие производственного шума, мужской пол, возраст от 25 до 59 лет, стаж работы не менее 5 и не более 15 лет, индекс массы тела (ИМТ) менее 30,0 кг/м^2, отсутствие острых инфекционных заболеваний, подписание информированного добровольного согласия. *Критерии невключения*: женский пол, возраст моложе 25 лет и старше 59 лет, ИМТ от 30,0 кг/м^2 и более, острые инфекционные заболевания, обострения хронических неинфекционных заболеваний, ишемическая болезнь сердца, инсульт, сахарный диабет, онкологические заболевания.

До включения в исследование все участники, соответствующие критериям включения/невключения, осведомлены о целях и процедуре настоящего исследования и подписали информированное добровольное согласие на участие в нем, а также на обработку своих персональных данных. Отказ от участия в исследовании рассматривали как критерий исключения.

На основании установленных критериев в исследование включены 154 человека, которые распределены в две группы в зависимости от уровня шума, влияющего на работающих в ходе их трудовой деятельности. 1-я группа (основная) — 120 работников металлургического завода — мужчины в возрасте 38,6±8,3 года (кузнецы, стропальщики, резчики металла, фрезеровщики, вальцовщики, слесари-ремонтники). Стаж работы на данном производстве колебался в пределах от 5 до 15 лет. Оценка условий труда работников проведена в соответствии с ФЗ №426 от 28.12.13 «О специальной оценке условий труда». Уровень эквивалентного шума на рабочих местах составлял от 82,5—88,1 до 90,1—94,6 дБА (предельно допустимый уровень — 80 дБА) (класс 3,1—3,2, вредные условия труда 1-й и 2-й степени). Во 2-ю группу (сравнения) включены 34 человека — мужчины в возрасте 41,5±7,2 года (работники рекламного агентства, менеджеры, занимающиеся разработкой и размещением наружной рекламы в городе и области). Стаж работы колебался в пределах от 5 до 13 лет. Уровень эквивалентного шума на рабочих местах составлял от 42,5 до 59,5 дБА (класс 2, допустимые условия труда).

Согласно протоколу, у каждого обследованного основной группы и группы сравнения проводили измерение антропометрических данных (рост, масса тела). ИМТ (кг/м^2) рассчитывали как отношение массы тела (кг) к величине роста (м^2). Измерение уровней систолического и диастолического АД проводили аускультативным методом на плечевой артерии (по Н.С. Короткову) не менее 3 раз согласно «Клиническим рекомендациям по диагностике и лечению артериальной гипертонии» [11]. Факт курения оценивали с помощью опроса работающих. К курящим относили лиц, выкуривающих хотя бы одну сигарету/папиросу в сутки. Группы обследуемых не различались по возрасту, гендерному составу, ИМТ, стажу работы и числу курящих (p>0,05), что позволило исключить влияние этих факторов и дать оценку влияния только производственного шума на уровень показателей ЭД. Сравнительная характеристика исследуемых представлена в **табл. 1**.

Согласно «Клиническим рекомендациям по диагностике и лечению артериальной гипертонии» [11], работающие обеих групп распределены на 4 подгруппы в зависимости от уровня АД: подгруппа 1 — уровень АД менее 120/80 мм рт.ст. (оптимальное АД); подгруппа 2 — 120—129/80—84 мм рт.ст. (нормальное АД); подгруппа 3 — 130—139/85—89 мм рт.ст. (высокое нормальное АД); подгруппа 4 — 140/90 мм рт.ст. и более (АГ).

Забор крови проводили в ходе периодического медицинского осмотра. Отбор проб крови у обследуемых осуществляли утром натощак (в период с 7 до 10 часов утра) путем венепункции локтевой вены в вакуумную пробирку. Сыворотку получали стандартным методом и хранили до исследования при минус 70—80 °С.

Концентрацию ЭТ-1 в сыворотке крови определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа с помощью реагентов Endotelin (1-21) фирмы Biomedica Medizinprodukte GmbH & Co KG (Австрия). Содержание NO оценивали по его стабильным метаболитам (NOx) в депротеинезированной сыворотке крови методом В.А. Метельской и Н.Г. Гумановой [12]. Диапазон референтных значений концентрации ЭТ-1 в сыворотке крови здоровых доноров составил 1,0—3,5 пг/мл, NOx — 12,0—50,0 мкмоль/л. Для оценки дисбаланса между процессами вазоконстрикции и вазодилатации использовали показатель отношения концентрации метаболитов NOx к концентрации ЭТ-1: NOx (мкмоль/л)/ЭТ-1 (пг/мл) [отн. ед.]. У 95,4% здоровых доноров при оптимальном и нормальном уровне АД величина NOx/ЭТ-1 лежит в диапазоне от 10,00 до 25,00. Величина коффициента NOx/ЭТ-1 менее 10 свидетельствует о преобладании процессов вазоконстрикции. Если величина отношения NOx/ЭТ-1 превышает величину, равную 25, то рассматривается возможное преобладание процессов вазодилатации [13].

Статистическая обработка результатов проведена общепринятыми методами вариационной статистики на персональном компьютере с использованием программы Statistica 6.1 (Statsoft Inc., США). С использованием критерия Шапиро—Уилка проведен анализ нормальности распределения признаков и анализ равенства дисперсий. При нормальном распределении признаков данные представлены как $M\pm\sigma$. Статистическую значимость различий средних величин между группами оценивали с использованием параметрического t критерия Стьюдента. Для признаков, распределение которых от-

Таблица 1. **Сравнительная клинико-функциональная характеристика обследованных пациентов**

Table 1. **Comparative clinical and functional characteristics of the examined patients**

Показатель (диапазон референсных значений)	Группы		p
	1-я группа (n=120)	2-я группа (n=34)	
Пол, n (%):			
мужчины	120 (100)	34 (100)	—
женщины	0 (0)	0 (0)	—
Возраст, лет	38,6±8,3	41,5±7,2	0,07
Индекс массы тела (18,5—29,9 кг/м^2)	24,1±5,2	24,8±5,1	0,488
Стаж работы, лет	10,2±3,9	9,5±4,1	0,362
Курение, n (%)	100 (83,3)	28 (82,4)	χ^2=0,018 0,893
Класс условий труда при воздействии шума	3,1—3,2	2	—

Примечание. Данные представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения $M\pm\sigma$.
Note. Data are presented as mean value and standard deviation $M\pm\sigma$.

клонялось от нормального, использован критерий *U* Манна—Уитни. Данные представлены как Med ± IQR (25—75%). Для оценки статистической значимости различий нескольких относительных показателей (частот) использован непараметрический метод — критерий согласия χ^2 (критерий Пирсона). Критический уровень значимости результатов исследования принят при $p<0,05$. Значения p от 0,05 и до 0,1 включительно расценивали как тенденцию.

Результаты

Более чем у 40,0% обследованных лиц в обеих группах преобладало оптимальное и нормальное АД, примерно у 30% констатировали АГ. Следует обратить внимание на долю лиц с высоким нормальным АД: 23,3% обследованных 1-й группы и 17,6% — 2-й группы **(табл. 2)**.

Результаты исследования концентрации ЭТ-1 в сыворотке крови исследуемых в зависимости от величины АД представлены в **табл. 3, 4**.

Выявлены статистически значимые различия в содержании ЭТ-1 в сыворотке крови работающих в условиях воздействия производственного шума (1-я группа) по сравнению с работающими вне воздействия вредных производственных факторов (2-я группа). Содержание ЭТ-1 в сыворотке крови лиц 2-й группы было ниже по сравнению с его уровнем у лиц 1-й группы (p=0,0006). Наибольшие концентрации ЭТ-1 выявлены при АГ — 5,84 (2,76—10,88) и 2,61 (2,05—2,84) у исследуемых 1-й и 2-й групп соответственно относительно его концентраций при оптимальном и нормальном

Таблица 2. **Частота выявления различных уровней артериального давления у работающих в зависимости от условий труда**

Table 2. **The frequency of detection of different levels of blood pressure in workers, depending on working conditions**

Показатели	Группы		*p*
	1-я группа (*n*=120)	2-я группа (*n*=34)	
Уровень АД, мм рт.ст. (подгруппы обследуемых)	Частота выявления уровней АД, *n* (%)		—
Менее 120/80 (подгруппа 1)	12 (10,0)	5 (14,7)	χ^2=0,59 0,4
120—129/80—84 (подгруппа 2)	39 (32,5)	11 (32,3)	χ^2=0,001 0,9
130—139/85—89 (подгруппа 3)	28 (23,3)	6 (17,6)	χ^2=0,498 0,48
140/90 и более (подгруппа 4)	41 (34,2)	12 (35,3)	χ^2=0,015 0,903
*p**	χ^2=23,6 *p*<0,001	χ^2=5,804 *p*=0,122	—

Примечание. p (критерий χ^2) — статистическая значимость различий в частоте выявления различных уровней артериального давления между 1-й и 2-й группами; *p** (критерий χ^2) — статистическая значимость распределения частоты выявления различных уровней артериального давления между подгруппами в каждой группе работающих; *n* — число обследованных; АД — артериальное давление.

Note. p (χ^2 criterion) — statistical significance of differences in the frequency of detection of different blood pressure levels between groups 1 and 2; *p** (χ^2 criterion) is the statistical significance of the distribution of the frequency of detection of various levels of blood pressure between subgroups of each group of workers; *n* is the number of examined; BP — blood pressure.

Таблица 3. **Концентрация эндотелина 1-го типа в сыворотке крови работающих в разных условиях труда в зависимости от величины артериального давления**

Table 3. **The concentration of type 1 endothelin in the blood serum of workers in different working conditions depending on the value of blood pressure**

Показатель	Группа		
	1-я группа, *n*=120	2-я группа, *n*=34	*p*
Концентрация эндотелина 1-го типа, пг/мл	3,00 (2,36—7,20)	1,80 (1,08—2,20)	0,0006
Уровень артериального давления, мм рт.ст. (подгруппы обследуемых)	Концентрация эндотелина 1-го типа, пг/мл		
Менее 120/80 (подгруппа 1)	2,18 (2,08—3,6) *n*=12	1,21 (0,9—1,4) *n*=5	0,004
120—129/80—84 (подгруппа 2)	2,38 (2,24—3,36) *n*=39	1,23 (1,0—1,4) *n*=11	0,0005
130—139/85—89 (подгруппа 3)	5,68 (2,38—6,06) *n*=28	2,25(1,9—2,71) *n*=6	0,005
140/90 и более (подгруппа 4)	5,84 (2,76—10,88) *n*=41	2,61 (2,05—2,84) *n*=12	0,006
*p**	p^*_{1-4}=0,02 p^*_{2-4}=0,02 p^*_{2-3}=0,04	p^*_{1-4}=0,02 p^*_{2-4}=0,02 p^*_{2-3}=0,03	—

Примечание. Данные представлены в виде *Med±IQR* (25—75%). *p* (критерий Манна—Уитни) — статистическая значимость различий в концентрациях эндотелина 1-го типа между группами; *p** (критерий Манна—Уитни) — статистическая значимость различий в концентрациях эндотелина 1-го типа между подгруппами в каждой группе работающих в зависимости от величины артериального давления (представлены только *p**<0,05); *n* — число обследованных.

Note. Data are presented as Med±IQR (25—75%); *p* (Mann—Whitney test) — statistical significance of differences in the concentrations of type 1 endothelin between groups; *p** (Mann—Whitney test) — statistical significance of differences in the concentrations of type 1 endothelin between subgroups of each group of workers depending on blood pressure (only *p**<0.05 is shown); *n* is the number of examined.

АД (p*<0,05). Концентрация ЭТ-1 у исследуемых группы сравнения при разном уровне АД была статистически значимо ниже его концентрации в сыворотке крови лиц основной группы (p<0,05). Следует отметить, что у лиц обеих групп с высоким нормальным АД и АГ не выявлено статистически значимой разницы в концентрации ЭТ-1.

Выявлены различия в частоте обнаружения повышенного уровня ЭТ-1 (более 3,5 пг/мл) в сыворотке крови обследованных лиц в зависимости от величины АД **(см. табл. 4)**.

У всех обследуемых лиц, имеющих оптимальное АД, не наблюдалось повышенного содержания ЭТ-1. С наибольшей частотой уровень ЭТ-1 более 3,5 пг/мл выявляли у лиц с высоким нормальным АД и АГ. Доля лиц с повышенным уровнем ЭТ-1 в сыворотке крови в подгруппе 4 1-й группы превышала на 50,6% долю лиц в подгруппе 2. Аналогичная тенденция выявлена в группе сравнения, однако превышение частоты повышенного уровня ЭТ-1 в подгруппах с высоким АД и АГ было незначительным и составляло 7,6%. Обращают на себя внимание лица с высоким нормальным АД: уровень ЭТ-1 превышал референсные границы у 46,4% обследуемых 1-й группы и у 16,7% обследуемых 2-й группы.

Данные о распределении концентраций NOx в сыворотке крови работающих в зависимости от АД представлены в **табл. 5**.

Не выявлены различия в содержании NOx между группами работающих. При разной величине АД средняя концентрация NOx в сыворотке крови обследуемых лиц внутри каждой группы сохранялась на сопоставимом уровне.

Выявлены различия в частоте обнаружения повышенного уровня NOx (более 50 мкмоль/л) в сыворотке крови обследованных лиц в зависимости от величины АД.

Таблица 4. **Частота выявления повышенного содержания эндотелина 1-го типа у работающих в разных условиях труда в зависимости от величины артериального давления**

Table 4. **The frequency of detection of elevated levels of type 1 endothelin in workers in different working conditions depending on the value of blood pressure**

Показатель	Группа		p
	1-я группа, n=120	2-я группа, n=34	
Уровень артериального давления, мм рт.ст. (подгруппы обследуемых):	Частота выявления эндотелина 1-го типа в концентрации более 3,5 пг/мл, n (%):		—
менее 120/80 (подгруппа 1)	0 (0) n=12	0 (0) n=5	—
120—129/80—84 (подгруппа 2)	4 (10,3) n=39	1 (9,1) n=11	χ^2=0,013 0,9
130—139/85—89 (подгруппа 3)	13 (46,4) n=28	1 (16,7) n=6	χ^2=1,807 0,179
140/90 и более (подгруппа 4)	25 (60,9) n=41	2 (16,7) n=12	χ^2=7,29 0,007
p*	χ^2=120,9 <0,001	χ^2=19,9 <0,001	—

Примечание. p (критерий χ^2) — статистическая значимость различий в частоте выявления повышенных концентраций эндотелина 1-го типа между группами в зависимости от величины артериального давления; p* (критерий χ^2) — статистическая значимость распределения частоты выявления повышенных концентраций эндотелина 1-го типа между подгруппами в каждой группе работающих в зависимости от величины артериального давления; n — число обследованных.

Note. p (χ^2 criterion) — statistical significance of differences in the frequency of detection of elevated concentrations of type 1 endothelin between groups depending on the value of blood pressure; p* (χ^2 criterion) — statistical significance of the distribution of the frequency of detection of elevated concentrations of type 1 endothelin between subgroups of each group of workers, depending on the value of blood pressure; n is the number of examined.

Таблица 5. **Концентрация общих метаболитов оксида азота в сыворотке крови работающих в разных условиях труда и их зависимость от величины артериального давления**

Table 5. **The concentration of NOx in the blood serum of workers in different working conditions and their dependence on the value of blood pressure**

Показатель	Группа обследуемых		p
	1-я группа, n=120	2-я группа, n=34	
Концентрация NOx (мкмоль/л)	25 (15—45)	24 (12—30)	0,282
Уровень артериального давления, мм рт.ст. (подгруппы обследуемых):	Концентрация NOx (мкмоль/л):		
менее 120/80 (подгруппа 1)	20 (9—37) n=12	21 (10—32,5) n=5	0,382
120—129/80—84 (подгруппа 2)	27 (15—45) n=39	24 (12—38) n=11	0,336
130—139/85—89 (подгруппа 3)	24 (10—43) n=28	22 (9—40) n=6	p_3=0,424
140/90 и более (подгруппа 4)	25 (17—38) n=41	22 (14—38) n=12	0,482

Примечание. Данные представлены в виде *Med*±*IQR* (25—75%). p (критерий Манна—Уитни) — статистическая значимость различий в концентрациях общих метаболитов оксида азота между группами; n — число обследованных.

Note. Data are presented as Med±IQR (25—75%). p (Mann—Whitney test) — statistical significance of differences in the concentrations of total nitric oxide metabolites between groups; n is the number of examined.

Таблица 6. **Величина коэффициента общих метаболитов оксида азота/эндотелина 1-го типа у работающих в разных условиях и его зависимость от уровня артериального давления**

Table 6. **The value of the coefficient of total metabolites of nitric oxide/endothelin type 1 in workers in different conditions and its dependence on blood pressure**

Показатель	Группа обследуемых		*p*
	1-я группа, *n*=120	2-я группа, *n*=34	
NOx/ЭТ-1	7,25 (4,8—9,6)	12,8 (11,6—24,8)	0,03
Уровень артериального давления, мм рт.ст., (подгруппы обследуемых):	Коэффициент общих метаболитов оксида азота/эндотелина 1-го типа		—
менее 120/80 (подгруппа 1)	9,1 (4,3—10,3) *n*=12	17,3 (11,1—23,2) *n*=5	0,011
120—129/80—84 (подгруппа 2)	11,3 (6,7—13,4) *n*=39	19,5 (12,0—25,1) *n*=11	0,001
130—139/85—89 (подгруппа 3)	4,2 (4,1—7,1) *n*=28	9,8 (9,0—13,1) *n*=6	0,001
140/90 и более (подгруппа 4)	4,4 (4,2—7,5) *n*=41	8,4 (5,3—10,6) *n*=12	0,001
*p**	p^*_{1-3}=0,0001 p^*_{1-4}=0,007 p^*_{2-3}=0,0001 p^*_{2-4}=0,003	p^*_{1-3}=0,032 p^*_{1-4}=0,002 p^*_{2-3}=0,006 p^*_{2-4}=0,0001	—

Примечание. Данные представлены в виде *Med*±*IQR* (25—75%). *p* (критерий Манна—Уитни) — статистическая значимость различий в величине коэффициента общих метаболитов оксида азота/эндотелина 1-го типа между группами работающих в разных условиях труда; *p** (критерий Манна—Уитни) — статистическая значимость различий в величине коэффициента общих метаболитов оксида азота/эндотелина 1-го типа в каждой группе работающих между подгруппами в зависимости от величины артериального давления (представлены только *p**<0,05); *n* — число обследованных, NOx/ЭТ-1 — коэффициент общих метаболитов оксида азота/эндотелина 1-го типа.

Note. Data are presented as Med±IQR (25—75%). *p* (Mann—Whitney test) — statistical significance of differences in the coefficient of total metabolites of nitric oxide/type 1 endothelin between groups of workers in different working conditions; *p** (Mann—Whitney test) — statistical significance of differences in the ratio of total nitric oxide/endothelin type 1 metabolites between subgroups of each group of workers depending on blood pressure (only *p**<0.05 is shown); *n* — number of examined, NOx/ET-1 — coefficient of total metabolites of nitric oxide/type 1 endothelin.

С наибольшей частотой повышенный уровень NOx выявляли у лиц с нормальным и высоким нормальным АД в 1-й и 2-й группах: (23,1 и 17,9%) и (18,2 и 16,7%) соответственно. При АГ доля лиц 1-й группы с повышенным содержанием NOx составляла 9,8% и оставалась на уровне 16,7% у лиц 2-й группы. При оптимальном АД частота обнаружения повышенного уровня NOx была наименьшей в обеих группах. У лиц 1-й группы с оптимальным АД пониженный уровень NOx (менее 12 мкмоль/л) не выявлен и обнаружен у 25,0% лиц с высоким нормальным АД (χ^2=28,588, *p*<0,001). У исследуемых 2-й группы пониженный уровень NOx не обнаружен.

Величина коэффициента NOx/ЭТ-1 у обследуемых разных групп при различном уровне АД представлена в **табл. 6**.

Величина отношения NOx/ЭТ-1 у работающих 1-й группы была ниже по сравнению с данной величиной у лиц 2-й группы (*p*=0,03). Подобная разница в величине коэффициента NOx/ЭТ-1 сохранялась между группами при разной величине АД у исследуемых. Наименьший коэффициент выявлен у лиц с нормальным высоким АД и АГ в группе обследуемых, подвергающихся воздействию производственного шума (4,2 (4,1—7,1) и 4,4 (4,2—7,5) соответственно).

Обсуждение

Таким образом, полученные результаты демонстрируют как общие закономерности, так и различия во взаимоотношениях показателей ЭД с величиной АД у работающих в разных условиях труда. У всех обследованных отмечено, что при высоком нормальном АД и АГ констатированы более высокие уровни ЭТ-1 по сравнению с уровнями у лиц с оптимальным АД и нормальным АД. Различия заключались в величине ЭТ-1 и частоте выявления его повышенного уровня. У работающих с высоким нормальным АД и АГ при уровне шума более 80 дБА среднее содержание ЭТ-1 превышало верхнюю границу референтных значений, при уровне шума менее 80 дБА — величина ЭТ-1 не выходила за их пределы. Частота выявления повышенного уровня ЭТ-1 у работающих с высоким нормальным АД и АГ при уровне шума более 80 дБА была наибольшей и превышала в среднем на 50% частоту его выявления у лиц с нормальным АД, у работающих в условиях с более низкой шумовой нагрузкой — только на 7,6%. Не выявлены четкие закономерности во взаимоотношениях между концентрацией NOx в сыворотке крови обследуемых лиц и величиной АД. Среднее содержание NOx оставалось на одном уровне при разной величине АД и не зависело от уровня шума. Однако следует обратить внимание, что у всех обследованных повышенный уровень NOx регистрировали в среднем у 30% лиц с нормальным и высоким нормальным АД. Можно предположить, что у лиц с нормальным АД и высокими уровнями NOx и ЭТ-1 сохраняется необходимый для поддержания нормального сосудистого тонуса баланс между вазоконстрикцией и вазодилатацией [14]. Кроме того, высокие концентрации NO могут ингибировать усиленный синтез ЭТ-1. У обследуемых с АГ экспрессия ЭТ-1 усиливается, количество высвобожденного NO уменьшается и ингибирования синтеза ЭТ-1 не происходит, что может приводить к выраженной вазоконстрикции и стойкой гипертензии. Выявлено, что среди работающих при уровне шума более 80 дБА низкие концентрации NOx определялись у 25% лиц с высоким нормальным АД и не определялись у лиц с оптимальным АД. Подобной зависимости не отмечалось у работающих в условиях более низкой шумовой нагрузки. Полученные данные свидетельствуют о том, что у лиц с высоким нормальным АД, работающих в условиях шума, превышающего предельно

допустимый уровень, возникает ЭД, которая проявляется в высоких концентрациях ЭТ-1 и низких концентрациях NOx, и, по данным многих исследователей, может служить предиктором развития АГ [6, 15]. Данные результаты согласуются с исследованиями авторов, которые продемонстрировали повышенный уровень ЭТ-1 и пониженное содержание NO в плазме у подростков и взрослых людей с АГ по сравнению со здоровыми субъектами. Исследователями выдвинута гипотеза о том, что эти показатели могут быть выбраны в качестве биомаркеров риска развития АГ [16]. Более полное представление о состоянии сосудистого тонуса работающих в разных условиях труда дает анализ отношения показателей ЭД — NOx/ЭТ-1. Установлено, что у лиц с высоким нормальным АД коэффициент NOx/ЭТ-1 не отличался от его значений у лиц с АГ и был ниже по сравнению с его величинами у лиц с оптимальным АД и нормальным АД. Однако величина данного коэффициента у работающих в условиях воздействия производственного шума более 80 дБА была значительно ниже по сравнению с ее величиной у лиц, работающих при более низкой шумовой нагрузке. Этот факт свидетельствует о более выраженных процессах вазоконстрикции у работающих в условиях производственного шума. Информативность использования данного коэффициента в качестве доклинического биомаркера АГ показана в работах других исследователей [13].

Заключение

При периодических медицинских осмотрах следует обратить внимание на лиц с нормальным и высоким нормальным артериальным давлением, в сыворотке которых выявлено повышенное содержание эндотелина 1-го типа и общих метаболитов оксида азота, а величина коэффициента NOx/ЭТ-1 менее 10, поскольку данные лица могут находиться в зоне риска развития стойкой артериальной гипертензии.

Проведенное одномоментное исследование не дает возможности, основываясь на полученных данных, установить причинно-следственные отношения между уровнями эндотелина-1, оксида азота и артериального давления. Для этого необходимы углубленные исследования. Полученные результаты и сделанные выводы носят предварительный характер. Показатели эндотелиальной дисфункции — уровни эндотелина 1-го типа и общих метаболитов оксида азота могут быть предложены для использования в качестве биомаркеров риска развития артериальной гипертензии у лиц молодого и среднего возраста, работающих в условиях воздействия производственного шума. Исследования, направленные на изучение взаимоотношений между биохимическими показателями как биомаркерами эффекта и развитием риск-ассоциированной сердечно-сосудистой патологии у работающих в условиях воздействия производственного шума, должны быть продолжены.

Участие авторов: концепция и дизайн исследования — Т.В. Блинова, В.В. Трошин; сбор и обработка материала — Л.А. Страхова, Т.В. Блинова, Ю.В. Иванова, М.Д. Рудой; статистический анализ данных — Л.А. Страхова, Ю.В. Иванова, М.Д. Рудой; написание текста — Л.А. Страхова, Т.В. Блинова; редактирование — Т.В. Блинова, В.В. Трошин.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflict of interest.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Фатенков О.В., Симерзин В.В., Гаглоева И.В., Галкина М.А., Панишева Я.А., Красовская М.А., Сытдыков И.Х., Попова Я.О. Эндотелиальная дисфункция как предиктор субклинического и манифестного атеросклероза. *Наука и инновации в медицине*. 2018;3(3):39-46.
Fatenkov OV, Simerzin VV, Gagloeva IV, Galkina MA, Panisheva YaA, Krasovskaya MA, Sytdykov IKh, Popova YaO. Endothelial dysfunction as predictor of subclinical and manifest atherosclerosis. *Nauka i innovacii v medicine*. 2018;3(3):39-46. (In Russ.).
https://doi.org/10.35693/2500-1388-2018-0-3-39-46

2. Горшков А.Ю., Федорович А.А., Драпкина О.М. Дисфункция эндотелия при артериальной гипертензии: причина или следствие? *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2019;18(6):62-68.
Gorshkov AYu, Fedorovich AA, Drapkina OM. Endothelial dysfunction in hypertension: cause or effect? *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika*. 2019;18(6):62-68. (In Russ.).
https://doi.org/10.15829/1728-8800-2019-6-62-68

3. Муромцева Г.А., Концевая А.В., Константинов В.В. от имени участников исследования ЭССЕ-РФ. Распространенность факторов риска неинфекционных заболеваний в российской популяции в 2012—2013 гг. Результаты исследования ЭССЕ-РФ. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2014;13(6):4-11.
Muromtseva GA, Kontsevaya AV, Konstantinov VV on behalf of the ECVD-RF study. The prevalence of non-infectious diseases risk factors in russian population in 2012—2013 years. The results of ECVD-RF. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika*. 2014;13(6):4-11. (In Russ.).
https://doi.org/10.15829/1728-8800-2014-6-4-11

4. Schmidt F, Kolle K, Kreuder K, Schnorbus B, Wild P, Hechtner M, Binder H, Gori T, Münzel T. Nighttime aircraft noise impairs endothelial function and increases blood pressure in patients with or at high risk for coronary artery disease. *Clinical Research in Cardiology*. 2015;104(1):23-30.
https://doi.org/10.1007/s00392-014-0751-x

5. Schmidt FP, Basner M, Kroger G, Weck S, Schnorbus B, Muttray A, Sariyar M, Binder H, Gori T, Warnholtz A, Münzel T. Effect of nighttime aircraft noise exposure on endothelial function and stress hormone release in healthy adults. *European Heart Journal*. 2013;34(45):3508-3514.
https://doi.org/10.1093/eurheartj/eht269

6. Кольдибекова Ю.В., Землянова М.А., Шляпников Д.М. Оценка влияния шума на биохимические показатели эндотелиальной дисфункции у работников сильвинитовых обогатительных производств. *Здравоохранение Российской Федерации*. 2017;61(5):276-280.
Kol'dibekova YuV, Zemlyanova MA, Shlyapnikov DM. The evaluation of noise effect on biochemical indices of endothelial dysfunction in workers of selwynite ore-dressing and processing enterprise. *Zdravoohranenie Rossijskoj Federacii*. 2017;61(5):276-280. (In Russ.).
https://doi.org/10.18821/0044-197X-2017-61-5-276-280

7. Степанова Т.В., Иванов А.Н., Терешкина Н.Е., Попыхова Э.Б., Лагутина Д.Д. Маркеры эндотелиальной дисфункции: патогенетическая роль и диагностическое значение (обзор литературы). *Клиническая лабораторная диагностика*. 2019;64(1):34-41.
Stepanova TV, Ivanov AN, Tereshkina NE, Popiekhova EB, Lagutina DD. Markers of endothelial dysfunction: pathogenetic role and diagnostic significance. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*. 2019;64(1):34-41. (In Russ.).

8. Киреева В.В., Кох Н.В., Лифшиц Г.И., Апарцин К.А. Дисфункция эндотелия как краеугольный камень сердечно-сосудистых событий: молекулярно- и фармакогенетические аспекты. *Российский кардиологический журнал*. 2014;10(114):64-68.
Kireeva VV, Koch NV, Lifschitz GI, Apartsin KA Endothelial dysfunction as cornerstone of cardiovascular events: molecular and pharmaceutic aspects. *Rossijskij kardiologicheskij zhurnal*. 2014;10(114):64-68. (In Russ.).
https://doi.org/10.15829/1560-4071-2014-10-64-68

9. Shi H, Yang D, Qiao J, Sun R, Li R, Zhu C, Jing R, Liu L, Huang L, Li L. Effects of sang-qi granules on blood pressure and endothelial dysfunction in stage I or II hypertension: study protocol for a randomized double-blind double-simulation controlled trial. *Trials*. 2020;21(1):12.
https://doi.org/10.1186/s13063-019-3690-z

10. Rapoport RM, Merkus D. Endothelin-1 regulation of exercise-induced changes in flow: dynamic regulation of vascular tone. *Frontiers in Pharmacology*. 2017;8:517.
https://doi.org/10.3389/fphar.2017.00517

11. Чазова И.Е., Жернакова Ю.В. от имени экспертов. Клинические рекомендации. Диагностика и лечение артериальной гипертонии. *Системные гипертензии*. 2019;16(1):6-31.
Chazova IE, Zhernakova YuV on behalf of the experts. Clinical guidelines. Diagnosis and treatment of arterial hypertension. *Sistemnye gipertenzii*. 2019; 16(1):6-31. (In Russ.).
https://doi.org/10.26442/2075082X.2019.1.190179

12. Метельская В.А., Гуманова Н.Г. Скрининг-метод определения уровня метаболитов оксида азота в сыворотке крови. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2005;6:15-18.
Metelskaya VA, Gumanova NG. Screening-method for nitric oxide metabolites determination in human serum. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*. 2005;6:15-18. (In Russ.).

13. Екимовских А.В. Данцигер Д.Г., Чурляев Ю.А., Епифанцева Н.Н., Херингсон Л.Г., Золоева О.С., Быкова Е.В., Редкокаша Л.Ю. Содержание маркеров дисфункции сосудистого эндотелия у шахтеров. *Политравма*. 2012;1:59-64.
Yekimovskikh AV, Dantsiger DG, Churlyaev YA, Yepifantseva NN, Kheringson LG, Zoloeva OS, Bykova EV, Redkokasha LY. Contents of markers of dysfunction of vascular endothelium in miners. *Polytrauma*. 2012;1:59-64. (In Russ.).

14. Michel Th, Vanhoutte PM. Cellular signaling and NO production. *Pflugers Archiv: European Journal of Physiology*. 2010;459(6): 807-816.
https://doi.org/10.1007/s00424-009-0765-9

15. Землянова М.А., Зайцева Н.В., Кирьянов Д.А., Шляпников Д.М., Лебедева Т.М. Биомаркеры производственно обусловленной эндотелиальной дисфункции у работников рудообогатительных производств в условиях длительной экспозиции шума. *Гигиена и санитария*. 2017; 96(1):56-62.
Zemlyanova MA, Zaitseva NV, Shlyapnikov DM, Kirianov DA, Lebedeva TM. Biomarkers of work-related endothelial dysfunction in employees of ore-dressing production occupied in conditions of long-term noise exposure. *Gigiena i sanitaria*. 2017;96(1):56-62. (In Russ.).

16. Aflyatumova GN, Nigmatullina RR, Sadykova DI, Chibireva MD, Fugetto F, Serra R. Endothelin-1, nitric oxide, serotonin and high blood pressure in male adolescents. *Vascular Health and Risk Management*. 2018;14:213-223.
https://doi.org/10.2147/VHRM.S170317

Поступила 01.02.2022
Received 01.02.2022
Принята к печати 15.03.2022
Accepted 15.03.2022