



**МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ**  
**“ПРОФ. Д-Р ПАРАСКЕВ СТОЯНОВ” – ВАРНА**  
**КАТЕДРА ПО ОПТОМЕТРИЯ И**  
**ПРОФЕСИОНАЛНИ ЗАБОЛЯВАНИЯ**

---

**д-р Владина Мирославова Димитрова – Кирилова**

**ПРОФЕСИОНАЛНА ПРЕДИСПОЗИЦИЯ ПРИ**  
**АСИМПТОМНИ ИНСУЛТИ**

**ДИСЕРТАЦИОНЕН ТРУД**

за присъждане на образователна и научна степен „**доктор**“

Област на висше образование: 7. „Здравеопазване и спорт“

Професионално направление: 7.1 „Медицина“

Научна специалност: „Професионални заболявания“

Шифър на специалността: 03.01.55

**Научен ръководител:**

Проф. д-р Веселинка Димитрова Несторова, д.м.

**Варна**

**2023**

Дисертационният труд е представен на 122 страници и съдържа 21 фигури и 17 таблици. Библиографията обхваща общо 507 литературни източника, от които 10 на кирилица и 497 на латиница.

Дисертационният труд е обсъден и насочен за защита от Катедра по оптометрия и професионални заболявания, Медицински университет „Проф. д-р Параскев Стоянов“ - Варна.

Всички включени в дисертацията изследвания са извършени в:

- Втора клиника по нервни болести с Отделение за лечение на остри мозъчни инсулти (ОЛОМИ) и Отделение за интензивно лечение на неврологичните болести (ОИЛНБ) и на УМБАЛ “Света Марина“ - Варна;

# Съдържание

1. Въведение.....	6
2. Литературен обзор.....	7
2.1. Исторически данни.....	7
2.2. Определение.....	8
2.3. Симптоми.....	9
2.4. Диагностични критерии за АИНМК.....	9
2.5. Асимптомни исхемични нарушение на мозъчното кръвообръщение- съдови рискови фактори.....	10
2.5.1 Болест на малките мозъчни съдове- същност и рискови фактори.....	10
2.5.2 Асимптомни мозъчни инфаркти (АМИ)- същност и рискови фактори.....	12
2.5.3 Хиперинтензни лезии на бялото мозъчно вещество- същност и рискови фактори.....	15
2.5.4 Микрохеморагии- същност и рискови фактори.....	18
2.5.5 Асимптомна каротидна атеросклероза, асимптомни катотидни стенози- същност и рискови фактори.....	20
2.5.6 Атрофия и когниция.....	23
2.6 Магнитно-резонансно изследване при асимптомни нарушения.....	25
2.7 Асимптомни исхемични нарушения на мозъчното кръвообръщение-професионални рискови фактори.....	28
2.7.1 Фактори на трудовия процес.....	29
2.7.1.1 Професионален стрес.....	29
2.7.1.2 Продължително работно време.....	35
2.7.1.3 Режим на работа.....	37
2.7.1.4 Физически и умствен труд.....	39
2.7.1.5 Работна поза.....	40
2.7.2 Фактори на работната среда.....	41
2.7.2.1 Химични фактори.....	41
2.7.2.1.1 Атмосферни замърсители.....	41
2.7.2.1.2 Въглероден оксид (СО).....	42
2.7.2.1.3 Тежки метали.....	43
2.7.2.1.4 Органични разтворители.....	44
2.7.2.2 Физико-химични фактори- прахови аерозоли.....	46
2.7.2.3 Механични колебания.....	46
2.7.2.3.1 Шум.....	46
2.7.2.3.2.Вибрации.....	47
2.7.2.4 Микроклимат.....	48
2.8 Изводи от литературния обзор.....	48
3. Цел и задачи .....	49
3.1. Цел.....	49
3.2. Задачи.....	49
4. Работни хипотези.....	50
5. Материал и методи.....	50
5.1. Материал.....	50
5.2. Методи.....	51
6. Собствени резултати.....	55
6.1 Изследвана популация.....	55

6.2 Сравнителна статистика.....	55
6.2.1 Демографска характеристика и общи данни.....	55
6.2.2 Рисков профил.....	58
6.2.2.1 Проведенчески рискови фактори.....	58
6.2.2.2 Изменяеми рискови фактори.....	60
6.2.2.3 Професионални фактори.....	61
6.2.3 The WorkPlace Stress Scale.....	66
6.2.4 Montreal Cognitiva Assessment Test (MoCa).....	68
6.2.5 Невроизобразяващи изследвания.....	69
6.3 Корелационни зависимости.....	70
6.3.1 Рискови фактори.....	70
6.3.1.1 Съдови рискови фактори.....	70
6.3.1.2 Професионални фактори.....	70
6.3.2 The Workplace Stress Scale.....	75
6.4 Относителен риск.....	76
7. Обсъждане.....	78
8. Заключение.....	86
9. Изводи.....	87
10. Приноси.....	88
11. Литература.....	89
12. Публикации и научни прояви, свързани с дисертационния труд.....	114
13. Приложения.....	115

## Използвани съкращения

АБММС	Асимптомна болест на малките мозъчни съдове
АИНМК	Асимптомни исхемични нарушения на мозъчното кръвообръщение
АМИ	Асимптомни мозъчни инфаркти
аМСБ	Асимптомна мозъчно-съдова болест
АХ	Ариална хипертония
БММС	Висцерална мастна тъкан
БМТ	Болест на малките мозъчни съдове
ВСА	Вътрешна сънна артерия
ДЛ	Дислипидемия
ЗД	Захарен диабет
ИМИ	Исхемичен мозъчен инсулт
ИМК	Имтима-медия комплекс
ИБС	Исхемична болест на сърцето
КА	Корова атрофия
КТ	Компютърна томография
ЛЕ	Левкоенцефалопатия
ЛИ	Лакунарен инфаркт
МИ	Мозъчни инфаркти
МИЕ	Мултиинфарктна енцефалопатия
МОТ	Международна организация на труда
МРТ	Магнитно-резонансна томография
МС	Метаболитен синдром
МСБ	Мозъчно-съдова болест
рМКТ	Регионален мозъчен кръвоток
ПМ	Предсърдно мъждене
РПН	Ритъмно-проводно нарушение
РФ	Рискови фактори
СЗО	Световна здравна организация
ТГ	Триглицериди
СН	Сърдечна недостатъчност
ТИА	Транзиторна исхемична атака
ХБ	Хипертонична болест
ХБН	Хронична бъбречна недостатъчност
ХБМВ	Хиперинтензни лезии на бялото мозъчно вещество
дХБМВ	Дълбоки ХБМВ
пХБМВ	Перивентрикуларни ХБМВ
ХМИ	Хеморагичен мозъчен инсулт
HDL	High-density lipoprotein
LDL	Low-density lipoprotein
MMSE	Mini-mental state examination
NO	Азотен оксид
СПЕКТ	Еднофотонна-емисионна компютърна томография
РЕТ	Позитронно-емисионна томография

## 1. Въведение

Мозъчно-съдовите заболявания са сред първите места като причина за инвалидизация и смъртност. Това ги прави социалнозначимо заболяване, влошаващо качеството на живот, в това число и сред работоспособното население. В световен мащаб, инсульта се сочи като втората по честота причина за смърт (6,6 млн. души) и инвалидност (143 млн. загубени години живот, поради увреждания- DALYs) [Feigin V. и съавт., 2021г.]. През последните 3 десетилетия заболеваемостта се е увеличила с 70%, разпространението му с 80%, а смъртността с 32%, като най-голямо увеличение се наблюдава в страните с нисък и среден годишен доход, в това число и България. Също така средната възраст за реализиране на инсулт е с 15 години по-ниска, отколкото в страните с висок общ доход, което води до подчертано отрицателно въздействие върху социално-икономическото развитие, тъй като хората са най-засегнати в пика на техния професионален живот [Bayona H. и съавт., 2017г.]. Въпреки, че мозъчните инфаркти в млада възраст (между 18 и 45 год.) са относителни редки- <5% от всички инциденти [Ruijun Ji. и съавт., 2013г.], проучванията през последните години сочат нарастване на честотата им, достигайки около 10% до 15% [Smajlovic D. и съавт., 2015г.]. Според Световната здравна организация(СЗО)/Международната организация на труда (МОТ), инсульта е втората по честота причина за смърт, свързана с работата (400 000 случая/годишно), след хроничната обструктивна белодробна болест [Pega F. и съавт., 2022г.]

В България годишно се регистрират около 82 хил. случая на мозъчно- съдова болест (МСБ), от които около 40 хил. са мозъчен инсулт. От тях 8 хил. болни завършват летално, а около 28 600 с различна степен на инвалидност [Миланов и съавт., Национален консенсус, 2020г.]. Около половината от пациентите остават с траен неврологичен дефицит, което изисква грижи от семейството и обществото и сериозно нарушава качеството им на живот.

Предвид значително по- голямата честота на асимптомната, „тиха“ мозъчно-съдова болест (АМСБ), сравнена с честотата на инсулт, трябва да се отчете нейното голямо значение като заплаха за здравето на популацията. Счита се, че на всеки симптоматичен инсулт, отговарят около 10 „тихи“ мозъчни инфаркта [Leary M.C. и съавт., 2003г.]. Асимптомните инфаркти се свързват с повишена заболеваемост от инсулт [Marfella R. и съавт., 2014г.], а хиперинтензитета на бялото мозъчно вещество (ХБМВ) се свързва с по-лоша прогноза при реализиран инсулт и по-висок риск от рекурентни инсулти [Putaalala J и съавт., 2011г.]. Честотата на аМСБ нараства с възрастта, броят н неконтролируемите рискови фактори и

степената на асимптомните лезии в мозъчни паренхим [Миланов И., учебник по неврология, 2012г.].

## 2. Литературен обзор

### 2.1. Исторически данни

Идеята за свързаните с професията заболявания се заражда още в Древността, макар че информацията е доста оскъдна и в повечето случаи документирана от немедицински лица. Първите писменни данни съдържат само намеци за различните рискове на труда, основно сред миньорската професия, която е била една от най-разпространените. Данни се откриват в епиграмите на Марциал, сатириите на Ювенал, Плиний стари, египетски папируси [Goldwater L., 1936г.; Legge R., 1936г.; Sigerist H., 1936г.]. Първите медицински описания са направени от Хипократ, Аристотел, Гален и др. [Goldwater L., 1936г.]. В Средновековието се наблюдава бум в изучаването и описанието на металите и свързаните с тях увреждания при миньорите. Важни тук са трудовете на Парацелсус [Sigerist H. и съавт., 1941г.], Агрикола [Agricola G. и съавт., 1950г.], Урзинос, Щокхаузен [Rosen G., 1943г.]. В същия период започва използването на въглища като гориво, които постепенно навлизат широко в индустрията, което води до много последици за здравето на работниците. През 1700г. Рамацини публикува първото издание на своя труд „Заболявания сред занаятчиите“, което е първият писмен труд обобщаващ заболявания сред 60 групи работници [Ramazzini B., 1700г.]. През 19в. се описват множество заболявания и синдроми свързани с професионална експозиция, напр. инхалация на хлор [Underhill F., 1920г.], работа при високо барометрично налягане [Phillips J., 1998г.], експозиция на анилин [Richardson B., 1968г.], йонизиращо лъчение при медицинската рентгенография [Walsh D., 1897г.], също е описана една от най-разпространените експозиции на силициев диоксид [Greenhow E., 1869 г.]. През XX век се наблюдава подем в развитието на трудовата медицина и трудовото законодателство, като процеса започва от Германия и Великобритания и постепенно се разпростира. Следващият период на двете световни войни дава много данни на учените във връзка с токсикологията, влиянието на ниското атмосферно налягане, радиационната медицина. През последните 40 години на миналия век се наблюдава развитие на професионалната медицина в посока откриване на канцерогенното действие на някои професионални вредности [Rosenstock L. и съавт., 2005г.].

Международната организация на труда (МОТ) е създадена през 1919 г. от част XIII от Версайския мирен договор, слагащ край на Първата световна война. Тя израства от работническите и социални движения от деветнадесети век, които имат широко

разпространени искания за социална справедливост и по-висок стандарт на живот на работещите по света. Една от задачите на МОТ е приемането международни трудови стандарти, наречени конвенции и препоръки за прилагането им. Такъв документ е приетият още през 1919г.- Първи международен трудов стандарт, Конвенция за часове на работа 1919 г. [Bloom N. и съавт., 2009г.] и няколко други международни трудови стандарти, приети оттогава, които въвеждат ограничаване на часовете на работа [Silva V. и съавт., 2021г.]. Първите трудово-хигиенни разработки в България също се осъществяват през 1919г., след създаването на Първата катедра по хигиена и професионални заболявания към Медицинска академия- София. През 2016г Световната здравна организация и МОТ се договарят да разработят съвместна методология за оценка и подготвят „СЗО/МОТ съвместна оценка за свързаната с работа честота на заболявания и наранявания“ [World Health Organization and International Labour Organization, 2021]. Анализа на данните включва периода 2000г.-2016г. и включва 19 професионални рискови фактора.

## 2.2 Определение

Асимптомните нарушения на мозъчното кръвообръщение (АИНМК) се дефинира като стадий на мозъчно-съдова молест (МСБ), при лица със съдови рискови фактори, при които няма клинично установени неврологични и ретинни симптоми на мозъчно-съдово заболяване [Миланов И., Титянова Е., 2012г.]. „Асимптомността“ е относителна и зависи от чувствителността на използваните проби. Диагностицирането на тази форма на МСБ е възможно единствено въз основа на данните от изследвания с информативни методи за обективизиране на екстракраниални и мозъчни съдови лезии, на мозъчната хемодинамика и метаболизъм и на морфологични лезии на мозъчния паренхим [Андонова С., 2010г.]. Като синоними в литературата се използват асимптомна МСБ, „тиха“ мозъчносъдова болест, субклинично заболяване, латентна недостатъчност на мозъчното кръвообръщение, латентна мозъчносъдова болест. Към този стадий на МСБ се отнасят: атеросклероза на каротидните артерии, със задебеляване на интимата и медията, улцерации на атероматозни плаки, асимптомни каротидни стенози (АКС), асимптомни мозъчни инфаркти (АМИ), исхемични лезии в дълбокото бяло мозъчно вещество и някои мозъчни атрофии [Хаджиев Д. и съавт., 2001г.]. Според Американската асоциация по кардиология и Американската асоциация по инсулт, съществуват три кардинални проявления на „тихата“ МСБ : „тихи“ мозъчни инфаркти, магнитно-резонансен (МРТ) образ на хиперинтензитет на бялото мозъчно вещество, с предполагаем съдов произход и микрохеморагии [Smith E. и съавт., 2017г.].



### 2.3 Симптоми

Различни натоварвания, психични или физически пренапрежения и стресогенни ситуации провокират появата на неспецифични неврологични или психиатрични нарушения [Миланов И., 2012г.]. Най-чести са главоболието, несистемният световъртеж, шумът в ушите, отслабването на паметта за текущи събития, нарушения в разпределяемостта и концентрацията на вниманието, намалена умствена работоспособност, когнитивен спад, емоционални и поведенчески разстройства, двигателни нарушения, увреждания на жизнените дейности [Хаджиев Д., 2002г.]. Тези по-фини когнитивни и моторни дефицити се установяват при стандартизирано тестване, но не отговарят на критериите за деменция и инсулт [Saini M. и съавт., 2012г.]. Невропсихиатричните оплаквания включват : раздразнителност, нарушения в съня, апатия, умора, делириум, но без субективни промени в паметта и тревожност [Хаджиев Д., 1976 г.; Clancy U. и съавт., 2020г.]. Дискретните двигателни нарушения се изразяват в промяна на походката (скъсена дължина на крачката) и баланса [Ahmad H. и съавт., 2015г.]. Тъй като повечето симптоми са неспецифични, преходни в началото, е много важна колаборацията между пациента и лекаря, защото при незадълбочено търсене те биха се възприели като умора, стрес, burn out синдром. По тази причина, както и поради високата заетост на хората в работоспособна възраст, първичната профилактика се забавя, което повишава риска от инсулт и деменция.

### 2.4 Основни диагностични критерии за АИНМК

През 1995г. проф. Хаджиев систематизира няколко диагностични критерии за АИНМК, които са приложими и в съвремието [Хаджиев Д., 1995г.; Миланов И., 2012г.];

- Наличие на рискови фактори за МСБ: артериална хипертония (АХ), сърдечни заболявания, захарен диабет (ЗД), дислипидемия, тютюнопушене и др.;
- Отсъствие на преходни и трайни неврологични симптоми при рутинно неврологично изследване;
- Възникване на неврологични и/или психични оплаквания след пренапрежение и стрес;
- Наличие на леки неврологични и/или когнитивни разстройства посредством специализирани невропсихологични тестове, оценъчни скали и инструментални методи;
- Сонографски данни за съдова патология- атеросклеротични плаки, стенози и тромбози на магистралните и базални мозъчни артериии др.;

- Обективизиране на асимптомни мозъчни инфаркти, левкоарайоза и/или мозъчни атрофии с невроизобразяващи методи (КТ или МРТ);
- Откриване на снижен регионален мозъчен кръвоток (рМКТ) или хипометаболизъм със СПЕСТ/ПЕТ;

## **2.5. Асимптомни исхемични нарушения на мозъчното кръвообръщение- съдови рискови фактори**

### **2.5.1 Болест на малките мозъчни съдове- същност и рискови фактори**

Болестта на малките мозъчни съдове (БММС) представлява група от патологични изменения с хетерогенна патология и етиология, засягащи елементи от мозъчната съдова система като малки артерии, капиляри, артериоли и венули. Често болестта на малките мозъчни съдове се засича случайно на невроизобразяващи изследвания и тогава се определя като „тиха“, „скрита“ или асимптомна БММС. Тихата БММС е важна, защото повишава риска от инсулт, деменция или смърт [Debette S. и съавт., 2019г.]. Смята се, че асимптомната болест на малките съдове (АБММС) е 5 пъти по-честа от симптоматичната [Gouw A. и съавт., 2011г.]. Хиперинтензните лезии на бялото мозъчно вещество, лакуните, мозъчните микрокръвоизливи и разширените периваскуларни пространства са невроизобразяващи биомаркери за болест на малките мозъчни съдове [Wardlaw J. и съавт., 2013г.]. В зависимост от етиопатогенезата БММС може да се раздели на 6 типа [Litak J. и съавт., 2020г.]:

- Тип 1- свързана с артериосклероза и възрастта;
- Тип 2- амилоид-свързана; церебрална амилоидна ангиопатия (ЦАА)
- Тип 3: генетична, различна от амилоид-свързаната;
- Тип 4: възпалително/имунологично медирана;
- Тип 5: свързана с венозна колагеноза;
- Тип 6: други;

С най-голяма честота са Тип 1 и Тип 2- болест на малки мозъчни съдове. Тип 1 се асоциира със системна ангиопатия и се дължи на съдови рискови фактори, напр. хипертония, възраст, диабет [Furuta A. и съавт., 1991г.]. Измененията при Тип 1-БММС, трябва да се отграничат от тези, при церебралната амилоидна ангиопатия, макар и това да създава доста диагностични затруднения. Докато за дълбокия мозъчен инфаркт се смята, че е в следствие на болест на малките церебрални съдове, то при кортикалния, етиологията е по-хетерогенна (церебрална амилоидна ангиопатия, болест на малките съдове, интракраниала стеноза [Hilal S. и съавт., 2016г.]). Перибазалните зони на хиперинтензитет са по-типични за БММС, а субкортикалните зони, в повечето случаи са причинени от церебрална амилоидна ангиопатия

[Charidimou A. и съавт., 2016г.]. В по-голяма част от литературата, когато се разглежда болестта на малките съдове се има предвид Тип-1, вероятно поради факта, че е с по-голяма честота и се свързва с изменяеми рискови фактори, чиято профилактика и лечение могат да имат благоприятни въздействие върху заболяемостта от БММС и инсулт.

БММС засяга главно малките перфорантни артерии на дълбоките сиви ядра и дълбокото бяло мозъчно вещество [Charidimou A. и съавт., 2016г.]. В днешно време, съобразно невроизобразяващите проучвания, се смята, че болестта се дължи на два основни патогенни механизма: ендотелна дисфункция и нарушена кръвно-мозъчна бариера [Caplan L. и съавт., 2015г.]. Ендотелната дисфункция вероятно се причинява от оксидативен стрес, който уврежда структурата и функцията на съдовото русло. Увреждането на кръвно-мозъчната бариера, води до локален оток, разрушаване на артериалната стена и глиоза, което рентгенографски се визуализира като хиперинтензитет на бялото мозъчно вещество [Caplan L. и съавт., 2015г.]. Хипертонията се свързва с тежестта на нарушението на бариерата [Munoz Maniega S. и съавт., 2017г.]. В мозъчния паренхим се наблюдават последователни процеси на исхемия, некроза и възстановяване, поради това някои субкортикални инфаркти могат да бъдат неоткриваеми, а някои зони на ХБМВ могат да покажат регрес при повторни невроизобразяващи изследвания [Wardlaw J. и съавт., 2017г.].

Осите на лакунарните инциденти следват ориентацията на перфориращите артерии, а не на пътищата в бялото мозъчно вещество [Gesierich B. и съавт., 2016г.], което ни насочва към съдовата етиология на процеса. Вероятно зоните на съдови промени ограничават кръвотока в дисталните разклонения, което причинява хипоперфузия, визуализираща се като ХБМВ [Regenhardt R. и съавт., 2018г.]. Когато следващите разклонения развият изменения и/или когато перфузията намалее допълнително в тези вече уязвими области, възникват малки субкортикални инфаркти и хиперинтензитетите прогресират [Ryu W. и съавт., 2018г.]. Прогресията на ХБМВ е свързана с появата на лакунарен инфаркт, особено през първите 2 години [Xu X. и съавт., 2018г.]. Обратно, някои изследвания показват, че хиперинтензитетите са вторични по отношение на лакунарните инфаркти, тъй като лакунарните инфаркти засягат целостта на пътищата на бялото вещество [Imaizumi T. и съавт., 2015г.].

Чесототата на болестта на малките мозъчни съдове нараства с възрастта [Cannistraro R. и съавт., 2019г.], а хипертоничната болест е най-важният изменяем рисков фактор [Hilal S. и съавт., 2017г.]. Това се потвърждава и от факта, че антихипертензивната терапия е един от най-ефективните методи за забавяне на измененията [Van Middelaar T. и съавт., 2018г.]. Други доказани рискови фактори са тютюнопушене (бивши и настоящи пушачи), захарен диабет [Khan U. и съавт., 2007г.], обструктивна сънна апнея [Kim H. и съавт., 2013г.],

хронични бъбречни заболявания [Liu B. и съавт., 2018г.], а някои автори добавят и хиперлипидемия [Wang Z. и съавт., 2021г.].

### 2.5.2 Асимптомни мозъчни инфаркти-същност и рискови фактори

Ясното разбиране на патологичните механизми и рисковите фактори на асимптомни мозъчни инфаркти, наричани още тихи, субклинични инфаркти може да бъде полезно при първичната превенция на мозъчно-съдова болест в субклиничен стадий.

Въпреки, че АМИ протичат асимптомно, те повишават около 2 пъти риска за симптоматичен инсулт [Kent D. и съавт., 2021г.] и деменция [Azeem F. и съавт., 2020г.], а данни за „тихи инфаркти“ от невроизобразяващи изследвания са лош прогностичен белег за качеството на живот, след преживян инсулт [Цалта-Младенов М., 2021г.].

АМИ са субкортикални или кортикални кухинни зони на атрофия и глиоза, които се дължат на предхождащи инфаркти [Vermeer S. и съавт., 2007г.]. Повечето са с субкортикална локализация (80-90%), като засягат дълбокото сиво и субкортикалното бяло мозъчно вещество, а около 10% са разположени в кортекса. 90% от АМИ кореспондират с лакунарни (малки субкортикални инфаркти 3-15мм), докато 10% са големи субкортикални или кортикални инфаркти [Vermeer S. и съавт., 2002г.].

Механизма на лакунарните инфаркти (ЛИ) не може да бъде установен със сигурност. Според аутопсионните проучванията на Fisher, ЛИ се дължат на промени на локалните пенетриращи артерии. Процесите, които се наблюдават са два: 1.Появата на микроатеромаплаки оклузиращи проксималните отдели на относително големи пенетриращи съдове (300 до 900 µm) и 2. Липохиалиноза- заместване на мускула и еластичните ламини с колаген, които на някои места са достатъчни, за да предизвикат оклузия на съдове с диаметър <200 µm [Fisher C. и съавт., 1982г.]. Според съвременните схващания тези промени се обединяват под названието болест на малките мозъчни съдове и на нея се дължат около 90% от лакунарните инфаркти [Regenhardt R. и съавт., 2019г.]. Най-често те са асимптомни, разположени в дълбокото бяло мозъчно вещество и в близост до конфлуиращи зони на хиперинтезност [Gouw A. и съавт., 2008г.]. По малък процент от случаите причини могат да бъдат: болест на големите съдове, емболия от артерия към артерия (от каротидна артерия или аортна дъга) или кардиоемболия [Tan M. и съавт., 2016г.]. Тези инфаркти са разположени в базални ганглии или кортикално и по-често са симптоматични [Wardlaw J. и съавт., 2013г.]

Рискови фактори асоциирани с хронична хипопефузия като болест на малките съдове, каротидна стеноза, тютюнопушенето и хипертония се свързват с лакунарни инфаркти в

дълбокото бяло мозъчно вещество, докато тези които се свързват с болест на големите съдове, като предсърдно мъждене, водят до инфаркти в базалните ганглии [Kloppenborg R. и съавт., 2017г.].

Големи проучвания в т.ч и проучването „Ротердам“ сочат възрастта и хипертонията като двата най-значимите рискови фактори за „тихи“ мозъчни инфаркти, като процента на риск се увеличава с нарасването на възрастта, от 8% между 60-64г. до 35% при по-голяма възраст (85-90г.) [Fukuda K. и съавт., 2014г.]. Хипертоничната болест увеличава риска от АМИ, като повишеното систолично налягане се свързва с повече скрити мозъчни инфаркти, докато повишеното диастолично влошава левкоарайозата [Leung L. и съавт., 2017г.]. Според „Rotterdam Scan Study“ и „Cardiovascular Health Study“ честотата на АМИ е по-висока сред жените, докато „Northern Manhattan Study“ и „Multiethnic community-based cohort“ показват противоположни резултати [Fanning J и съавт., 2014г.].

Ритъмните нарушения и по-специално предсърдното мъждене (ПМ) отдавна е доказан рисков фактор за инсулт. Ролята му обаче като рисков фактор за АМИ не е категорична, а информацията е противоречива. Няколко проучвания вкл. Фрамингамското проучване и някои по-съвременни [Ryden L. и съавт., 2021], показват сигнификантна роля на ПМ. Вероятно резултатите са такива, защото са проведени при по-възрастни пациенти, докато изследвания проведени сред по-млада популация, не потвърждават данните. Проучването на Гайта и сътр. установява честота от 92% на АМИ при пациенти с персистиращо ПМ, 89% при такива с пристъпно ПМ и 46% при пациенти без ПМ [Gaita F. и съавт., 2013г.].

Сърдечна недостатъчност (СН) предразполага към появата на симптоматични инсулти, а също и на тихи мозъчни инфаркти [Zhu Yi. и съавт., 2011г.]. Смята се, че редуцията на кръвния ток може да благоприятства образуването на интракавитарни тромби, с последваща емболизация към мозъка [Kirczynska K. и съавт., 2013г.]. Независими рискови фактори, свързани с асимптомни мозъчни инфаркти при СН са: увреждане на функцията на лявата камера, рестрикция на диастолично пълнене при ехокардиография, спонтанен ехо контраст на лявото предсърдие (LA) и сложни или калцифицирани атеросклеротични аортни лезии [Scherbakov N. и съавт., 2015г.]. Според резултатите от проучването на Oliveira и сътр. при асимптомни пациенти, с фракция на изтлакване <50%, на КТ се наблюдават тихи инсулти (<40% в територията на определена мозъчна артерия, между 41% и 49%- лакунарни), докато при тези с фракция >50% не се наблюдават изменения [Oliveira M. и сътр., 2018г.]. Левокамерна хипертрофия, която е типична при хипертензивни пациенти, също се смята за значително свързана със субклиничната МСБ, като риска е по-голям при концентричния вариант [Nakanishi K. и съавт., 2017г.].

Захарния диабет (ЗД) е друг добре познат рисков фактор за МСБ и лакунарни инфаркти [Zafar A. и съавт., 2017г.]. Проучването „Atherosclerosis Risk in Communities“ доказва ролята на ЗД и нивата на HbA1C за развитието на МИ <7мм, а нивата на LDL за появата на по-големи [Bezerra D. и съавт., 2012г.]. Честотата на инсултите се повишава многократно, когато ЗД се комбинира с напреднала възраст, хипертония, метаболитен синдром, диабетна нефропатия [Bell D. и съавт., 2020г.] и хипертриглицеридемия [Shin D. и съавт., 2015г.]. Пациентите с диабет и лакунарни инфаркти са с малко по-млада възраст, в сравнение с тези без диабет и при тях два пъти по-често са налични данни за системна генерализирана атеросклероза [Palacio S. и съавт., 2014г.]. Микровакуларните промени в мозъка се наблюдават още при пациенти с предиабет, като основните двигатели на тези промени са хипергликемия, инсулинова резистентност, хипертония, затлъстяване [Van Sloten T. и съавт., 2020г.].

Метаболитния синдром (МС) представлява група от взаимосвързани рискови фактори, които водят до повишен риск от диабет тип 2 и сърдечносъдови заболявания. ЗД и МС са чести коморбидни състояния при пациентите лакунарен инфаркт [Zhu S. и съавт., 2015г.]. Различните патологични изменения, които се включват в МС имат различно влияние върху риска за АМИ, както най-голямо значението на повишеното АН [Kwon H. и съавт., 2006г.].

Високите нива на серумните липиди се свързват със съдови инциденти, вкл. инсулт, а понижаването им се препоръчва като първична и вторична профилактика на мозъчно-съдови инциденти [Powers W. и съавт., 2018г.]. Напоследък учените насочват вниманието към фенотипа на LDL частиците, а не към тяхното общо количество. Малките LDL частици имат атерогенен ефект, докато големите LDL частици имат по-скоро протективен ефект [Cabrera M. и съавт., 2012г.]. Съотношението триглицериди/HDL-холестерол (ТГ/HDL) е обратно пропорционално на нивата на малки LDL частици, така можем косвено да определим нивата им в серума. Nam и сътр. установяват асоциация между високото съотношение на ТГ/HDL и тихи мозъчни инфаркти [Nam K. и съавт., 2019г.]. Повишените нива на ТГ/HDL се свързват също и с метаболитен синдром, инсулинова резистентност, сърдечно-съдови и мозъчно-съдови заболявания [Pacífico L. и съавт., 2014г.; Salazar M. и съавт., 2014г.].

Анализа на данните показва, че двете проявления на атеросклеротичния процес-удебеляване на интима-медия комплекс (ИМК) и каротидната стеноза са свързани с наличието на АМИ при пациентите [Finn C. и съавт., 2017г.]. Все още не е ясно дали АМИ са резултат на директно емболизиране в дистални съдове от атеросклеротичната плака или двете патологии са проявление на един и същи процес, с различна локализация. Ако бяха причинно свързани, то се очаква по-голямата честота на АМИ в територията на стенозираната артерия, в сравнение с контралатералната. Някой проучвания не потвърждават

такава връзка [Takahashi W. и съавт., 2005г.], докато други откриват по-висока честота на АМИ при инсилатерална стеноза >70% [Benli M. и съавт., 2021г.].

Въпреки че голяма част от изследванията, потвърждават ролята на тютюнопушенето като рисков фактор за инсулт, само единични го асоциират с „тихите“ мозъчни инфаркти [Fukuda K. и съавт., 2014г.]. Рискът от инсулт е най-висок при настоящите пушачи и се повишава с 12% на всеки 5 къса/дн., а пасивните пушачи имат 45% по-висок риск [Pan B. и съавт., 2019г.]. Тютюнопушенето има остър и хроничен ефект върху повишаването на кръвното налягане и сърдечната честота, което повишава съдечно-съдовия риск [Groppelli A. и съавт., 1992г.]. Механизма на въздействие не е съвсем изяснен, но се смята, че никотина действа като промотор на оксидативния стрес, адренергичен агонист, медиатор на локално и системно освобождаване на катехоламини, вазопресин, а също и повишава нивата на Ендотелин-1 [Hirofumi T. и съавт., 2003г.], които въздействат върху кръвното налягане. Трябва да се има предвид и факта, че плазмената концентрация на Ендотелин-1 показва положителна асоциация с броя на асимптомните инфаркти [Minami S. и съавт., 2001г.].

### **2.5.3 Хиперинтензни лезии на бялото мозъчно вещество- същност и рискови фактори**

Хиперинтензитетите на бялото мозъчно вещество (ХБМВ) с вероятно съдов произход, също наречени хиперинтензни лезии на бялото мозъчно вещество или левкоарайоза, са честа находка при МРТ- изследване при възрастни пациенти и са свързани с повишен риск от инсулт, деменция, психиатрични разстройства и нарушения в походката [Wardlaw J. и съавт. 2015г.; DeBette S. и съавт., 2019г.]. Наблюдаваната честота на хиперинтензните лезии е 25,9% при млади амбулаторни пациенти под 45г. [Pantoni L. и съавт., 2010г.], повишава се до 50% при пациенти на възраст 44-48г. и достига 60-100% при тези нас 65г. [Wardlaw J. и съавт., 2019г.]. Те се определят като хиперинтензни на T2- МРТ секвенции или хиподенсни на КТ лезии, с различна големина, които се намират в бялото мозъчно вещество (БМВ) и се разделят на два вида според локализацията си- перивентрикуларни ХБМВ (пХБМВ) и дълбоки ХБМВ (дХБМВ) [De Groot J. и съавт., 2002г.]. Това разделяне определя различни функционални, хистопатологични и етиологични характеристики. Хистопатологично пХБМВ се характеризират с глиоза, разхлабване на влакната на бялото вещество, увреждане на миелина и дългите връзки на бялото мозъчно вещество, докато за дХБМВ е характерно засягането на късите връзки на БМВ, загубата на аксони, вакуолизация и артериолосклероза [Wharton S. и съавт., 2015г.; Bolandzadeh N. и съавт., 2012г.]. Според някои проучвания перивентрикуларните ХБМВ са повече свързвани със съдова патология и хипертония [Ludovica G. и съавт., 2018г.], докато дълбоките ХБМВ се асоциират с болестта

на малките церебрални съдове [Shi Y. и съавт., 2016г.]. Перивентрикуларните лезии се дължат на увреждане на краищата на късите пенетриращи съдове, които имат архитектура по-близка до големите артериални съдове и са по-пряко засегнати от хипертония и рискови фактори за инсулт [Blanco P. и съавт., 2017г.]. Различията между двата вида ХБМВ учените обясняват с различна генетична и патофизиологична основа при пациентите. пХБМВ е свързан с локуси, които съдържат гени асоциирани с исхемичен инсулт и съдовата функция, докато локусите на дХБМВ са замесени в съдовата, астроцитната и невроналната функция [Armstrong N. и съавт., 2020г.]. Смята се, че лезиите са генетични детерминирани, но нарастват с възрастта, с продължителната и интензивна експозиция на съдови рискови фактори [Allan Ch. И съавт., 2015г.]. Фронталните хиперинтензни лезии са по-често свързвани с възрастта и съдовите рискови фактори [Salvado G. и съавт., 2019г.].

Нарастват и съвременните данни, които подкрепят ролята на намаления кръвен поток за развитието зони на хиперинтензитет на бялото мозъчно вещество, което се потвърждава и от факта, че промените се появяват в watershed региони на БМВ [Fernando M., и съавт., 2006г.]. Пациенти с каротидна стеноза и непълно развитие на Кръгът на Уилис имат по-голям обем и брой на ХБМВ [Saba L. и съавт., 2017г.], което също потвърждава хиперперфузионната теория. Нарушената авторегулация на мозъчната хемодинамика, също се свързва с повишен обем на ХБМВ [Guo Z. И съавт., 2018г.].

Подобно на лакунарните инфаркти, възрастта се смята за един от основните рискови фактори за разпространението на хиперинтензни лезии на БМВ, а също и за тяхната тежест, като процеса не е линеарен и се наблюдава рязко увеличение през 5-тата и 6-тата декада [Moura A. и съавт., 2019г.]. Много клинични проучвания разкриват, че възрастово-свързаните рискови фактори (хипертония, пушене, диабет, сърдечно-съдови заболявания) имат адитивен ефект. Напоследък зачестяват проучванията сред по-младата популация. Според Moura и сътр. натрупването на ХБМВ започва след 43-годишна възраст [Moura A. и съавт., 2019г.], а според други, дори и под 40-годишна възраст [Garnier -Crussard A. и съавт., 2020г.].

Установява се сигнификантна разлика между половете по отношение ХБМВ, като при жените обикновено се докладват по-голям обем и по-бърза прогресия на лезиите. Този факт все още няма категорично бяснение, като се има предвид по-високата честота на съдови рискови фактори сред мъжете [Fatemi F. и съавт., 2018].

Хипертонията е рисков фактор за мозъчна хиперперфузия и болест на церебралните малки съдове, а те от своя страна се асоциират с повишена честота и прогресия, както на перивентрикуларни, така и на дълбоки хиперинтензни лезии [Zhao Y. и съавт., 2019г.]. Три големи проучвания (Cardiovascular Determinants of Dementia (CASCADE) study [Van Dijk E. и



съавт., 2004г.], the Epidemiology of Vascular Aging study [Dufouil C. и съавт., 2001г.], the Rotterdam Scan Study [De Leeuw F. и съавт., 2002г.] установяват повишен риск от ХБМВ при хипертоници, като CASCADE установява асоциация на повишеното систолично налягане с по-сериозни перивентрикуларни и дълбоки лезии. Едновременно с това хипотонията, вкл. хипотония вследствие антихипертензивни медикаменти, също повишава риска от ХБМВ, поради мозъчна хипоперфузия [Kim J. и съавт., 2020г.].

Хиперинтензните лезии са по-чести при пациенти с предсърдно мъждене, сравнение със здрави контроли, а тези с персистиращото ПМ са по-засегнати от пациентите с пароксизмално ПМ. Има два механизма вероятни механизма: 1) „тиха“ кардиоемболия от ПМ, която не причинява симптоматични инфаркти 2) свързана с ПМ промяна в сърд. дебит, която води до мозъчна хипоперфузия, влошаваща ХБМВ, свързан с болест на малките церебрални съдове. Втората теория е по-вероятна, понеже измененията се наблюдават в гранични артериални зони [Gaita F. и съавт., 2013г.]. Нарушенията в перфузията, могат да влошат хронично исхемично увреждане, свързано с микроангиопатия, предимно в предните субкортикални/ перивентрикуларни области [Gurol M. и съавт., 2018г.]. Подобно явление се наблюдава и при пациенти страдащи от сърдечна недостатъчност. Фракцията на изтласкване на лявата камера колерира сигнификантно с ХБМВ. Намалената мозъчна перфузия, измерена като пикова скорост на потока на средната мозъчна артерия, се свързва с повишено натоварване с лезии при пациенти със сърдечна недостатъчност [Alosco M. и съавт., 2013г.]. Трябва също да добавим и мозъчната хипоксия, вследствие на белодробен застои, както и синдрома на сънна апнея, който може да доведе до нощна хипоксия и прогресия на лезиите [Komori T. и съавт., 2021г.].

Диабетиците и пациентите с предиабет (повишена бърза глюкоза и 2-часова глюкоза при глюкозо-толерантен тест (ОГТТ)) имат по-голямо разпространение и големина на ХБМВ, отколкото тези с нормални нива на глюкоза [Grosu S. и съавт., 2021г.]. При диабетите вероятно това се дължи на диабетната микроангиопатия, чийто таргетен орган е мозъка. Също така хипергликемията увеличава производството на реактивни кислородни видове и възпалителни цитокини, което индуцира ендотелно увреждане и е свързано с по-високи обеми на ХБМВ [Tamura Y. и съавт., 2015г.]. Инсулиновата резистентност води до каскада от процеси, чийто резултат е хиперлипидемия и промориране на атеросклеротичния процес [Sun J. и съавт., 2020г.].

И тук се потвърждава значението на метаболитния синдром като рисков фактор, особено на хипертонията, като негов компонент, но се отдава значение и на гликемията на гладно и хипертриглицеридемията [Park K. и съавт., 2007г.; Alkan E. и съавт., 2019г.]. Метаболитните промени и затлъстяването имат синергичен ефект върху обема на

хиперинтензните лезии. Пациенти едипствено с метаболитна компонента имат по-малък обем лезии, с сравнение с тези, които страдащи и от затлъстяване [Angoff R и съавт., 2022г.].

Открита е положителна корелация между коронарната [Johansen M. и съавт., 2021г.], аортна [De Leeuw F. и съавт., 2000г.], мозъчната [Nam K. и съавт., 2017г.], каротидната атеросклероза [Rundek T. и съавт., 2017г.], атеросклерозата на клоновете на базиларната артерия [Lin P. и съавт., 2017г.] и честотата на хиперинтензитетите. Субклиничната каротидна атеросклероза, измерена чрез дебелината на интима-медиа комплекс, каротидни плаки score (PS) и брой на плаки (PN) са маркери за повишен сърдечно-съдов риск и може директно да колерират с обема на хиперинтензните лезии. Установена е дозо-зависима връзка между PS и ХБМВ [Zhang L. и съавт., 2021г.]. И тук има силно противоречие в данните за ефекта на различните липидни фракции върху обема и честотата на ХБМВ и категорична връзка не може да се установи.

Gray и сътр.през 2020г. провеждат изследване за влиянието на тютюнопушенето върху сивото и бялото мозъчно вещество. Резултатите от това проучване сочат най-голяма асоциация между ХБМВ и „някага пушилите“ пациенти, отколкото с настоящите пушачи [Gray J. и съавт., 2020г.]. Други проследяват по-бързата прогресия на хиперинтензните лезии при настоящи пушачи и допълнително демонстрират дозо-зависима асоциация [Power M. и съавт., 2015г.]. Големи проучвания като „Rotterdam Scan Study“, „Framingham Offspring Study“ и „The Atherosclerosis Risk in Communities“ (ARIC) потвърждават положителната връзка [Andoh J. и съавт., 2008г.].

#### **2.5.4 Микрохеморагии- същност и рискови фактори**

Мозъчните микрохеморагии са невроизобразяващ маркер, който показва повишен риск от остри мозъчно-съдови инциденти (тромботични и хеморагични), когнитивна дисфункция и нарушения в походката [Moulin S. и съавт., 2019г.; Wadi L. и съавт., 2020г.]. Те се срещат при 15% от популацията [Poels M. и съавт., 2010г.], при 17% от младите пациенти с инсулт, и при около 56% от популацията с хипертонична болест [Lee S. и съавт., 2004г.]. Представяват малки, овални или кръгли хипоинтензни на T2- МРТ секвенции лезии, с диаметър най-често 2-5мм, но понякога до 10мм [Wardlaw J. и съавт., 2013г.]. Според локализацията си те класифицират като дълбоки, инфратенториали и смесени микрокръвоизливи. Те представляват депозити в макрофагите на разпадни продукт от деградация на хемоглобин от еритроцитите. Намират се перивазално и се дължат на екстравазация на кръв, вследствие на увредената съдова стена [Lawrence T. и съавт., 2017г.]. Патогенезата на микрохеморагиите не е напълно изяснена, но се смята, че се дължат на

увреждащото действие на продължителния хипертензивен стрес върху съдовия ендотел [Kwon H. и съавт., 2014г.]. Хипертонията повишава експресията на тумор некрозис фактор- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), който седи в основата и насърчава развитието на микрокръвоизливи [hoamanesh A., и съавт., 2015г.]. Измененията в малките мозъчни съдове водят до микроциркуляционна исхемия и хипоперфузия, последвана от ендотелиална клетъчна дисфункция, увреждане на кръвно-мозъчната бариера и образуване на микроаневризми. Исхемията и хипоперфузията причинява хиперинтензивност на бялото вещество, докато екстравазация на еритроцити или руптура на аневризма води до микрокръвоизливи [Litak J. и съавт., 2020г.]. Пациентите с налични хиперинтензни лезии и лакунарни инфаркти от невроизобразяващите изследвания имат повишен риск за мозъчни микрокръвоизливи, особено дълбоки и инфратенториални [Luo Q. и съавт., 2021г.]. Според някои автори микрокръвоизливите винаги съществуват заедно с други специфични за БММС маркери- хиперинтензни лезии и лакуни [Werring D. и съавт., 2010г.].

Резултатите от проучването „The Atherosclerosis Risk in Communities“ показват, че хипертоничната болест се свързва с повишена честота на дълбоки и смесени (дълбоки и лобарни) кръвоизливи [Graff- Radford J. и съавт., 2017г.]. Повишените стойности на систоличното АН се свързват с дълбоки и инфратенториални микрохеморагии, а повишеното диастолично- с лобарни такива [Vernooij M. И съавт., 2008г.], като тежестта на микрокръвоизливите зависи от степента на хипертонията [Lyu L. и съавт., 2020г.].

Проучванията дават противоречиви резултати относно риска от микрохеморагии и диабет тип 2 и предиабет. Докато „The Maastricht“ не открива такава зависимост [Van Agtmaal M. и съавт., 2018г.], то „Atherosclerosis Risk in Communities Neurocognitive (ARIC-NCS)“, открива връзка само между по-тежко протичащия диабет тип 2 и различните мозъчни съдови заболявания, в т.ч и мозъчни микрохеморагии [Schneider A., и съавт., 2017г.]. Въпреки това, сравнявайки две групи пациенти с диабет е установено, че пациентите приемащи анти-диабетни лекарства имат по-малка натовареност с микрокръвоизливи [Caunca M. и съавт. 2016г.].

Тютюнопушенето като фактор, водещ до ендотелна дисфункция и ускорена атеросклероза също се свързват с повишена честота, вкл. и при млади пациенти с хипертония [Yoo J. и съавт., 2020г.]. Според данните от UK biobank хипертонията, тютюнопушенето и алкохолната консумация повишават риска за дълбоки лезии, а само възрастта може да се асоциира с инфратенториални кръвоизливи. [Lu D. и съавт., 2021г.].

Фрамингамското проучване демонстрира асоциация между ИМК на вътрешна сънна артерия и микрохеморагичните лезии. Резултатите са най-показателни при каротидна стеноза  $\geq 25\%$ , и промените са с дълбока и смесена локализация [Ding L. и съавт., 2017г.]. Отдавна е

известна ролята на ниските липидни фракции в серума за заболяемостта от интрацеребрални хеморагии. Скорошни изследвания обаче показват повишен риск от микрохеморагии при пациенти с високи нива на общия холестерол, триглицериди, LDL и HDL [Feng X. и съавт., 2021г.], което доказва различната патофизиология на двете състояния. Липидния рисков фактор се свързва отново с дълбоки или инфратенториални лезии [Mitaki S. и съавт., 2017].

Докато дълбоките и смесени микрокръвоизливи се свързват с няколко съдови рискови фактора, то единствения сигуно доказан независим рисков фактор за строго лобарни микрохеморагии е нарушението на липидния метаболизъм, свързан с APOE генотипа. Генът APOE ε4 е тясно свързан с отлагането на амилоид, а е доказано, че прекомерното претоварване с мозъчни амилоидни депозити повишава честотата на лобарните кръвоизливи [Graff-Radford J. и съавт., 2019г.]. Има известни доказателства за по-високата честота на лобарни лезии при пациенти с ПМ, но към момента причината не е известна и няма директни хистопатологични доказателства, потвърждаваща връзката с амилоидната ангиопатия [Selim M. и съавт., 2017г.].

### **2.5.5 Асимптомна каротидна атеросклероза, асимптомни каротидни стенози- същност и рискови фактори**

Аутопсионни проучвания демонстрират, че 45-77% от младите мъже (средна възраст 20-25 г.) имат белези на атеросклероза. Популационни ултразвукови изследвания установяват асимптомни каротидни стенози (>50%) в 5-8% от населението над 49 г., което корелира с наличието на артериална хипертония и каротисни шумове [Тутянова Е. съавт., 2011г.]. Доказано е, че каротидната атеросклероза е фактор в около 10-20 % от инсултите [Mughal M. и съавт., 2011г.]

Невросонографско изследване на дебелината на съдовата стена на каротидните артерии и по-специално дебелината на интима-медия комплекс и каротидните плаки са предиктор и биомаркер за ранна, субклинична атеросклероза [Тутянова Е., 2006г.; Rundek T. и съавт., 2015г.]. Задебеляването на съдовата стена предразполага към натрупването на липидни субстанции и формиране на атероматозни плаки [Touboul P. и съавт., 2002г.]. По-високите стойности на ИМК са не само показател за повишен риск от инсулт, но също корелират с по-висок риск от миокарден инфаркт и бъбречно-съдово увреждане [Oyegarden H., 2017г.]. Образуването на плака е сложна каскада от възпалителни събития, докато удебеляването на ИМК може да бъде свързано с адаптивна хипертрофия на средния слой на съдовата стена, а не истинска атеросклеротична лезия [Touboul P. и съавт., 2004г.].

Каротидната стеноза се нарича асимптомна, когато е налице стесняване на каротидния лумен при липса на предходен инсулт и фокален неврологичен дефицит през последните 6 месеца [Bonati L. и съавт., 2021г.]. Рискът от инсулт е <1% при средностепенна стеноза (50-70%) и нараства до 5% при стеноза > 80% [Rijbroek A. и съавт., 2006г.]. Ниско и средностепенните стенози са честа находка в напреднала възраст и често могат да останат асимптомни. С нарастване на степента на стеноза и улцерация на плаката, честотата на исхемични нарушения се увеличава [Howard D. и съавт., 2021г.]. Според невросонографските изследвания в дисертационния труд на Андонова С., при болните с рискови фактори за МСБ и тези с асимптомни исхемични нарушения, преобладават нискостепенните стенози на сънните артерии като плаките в областта на каротидната бифуркация са двустранни и по-често нестабилни [Андонова С., 2007г.].

Механизмите, чрез които каротидната атеросклероза води до исхемични нарушения на мозъчното кръвообращение вероятно са множествени: намаляване на еластичността на средните и големи артерии [Van Popele N. и съавт., 2001г.], мозъчна хипоперфузия [Khan A. и съавт., 2021г.], редукция на мозъчно-съдовата реактивност [Carrera E. и съавт., 2009г.], микроемболизация [Lal B. и съавт., 2017г.].

Дебелината на каротидната стена е свързана с хронична хипоперфузия и по-ниска скорост на кръвния поток, докато повишената скованост е свързана с степента на натовареност с хиперинтензни лезии [Chen W. и съавт., 2017г.].

Рисковите фактори за атеросклероза се асоциират също и със задебеления ИМК и появата на плаки във вътрешна сънна артерия (ВСА) и каротидния булб [Bonithon -Kopp C. и съавт., 2006г.]. Образуването на каротидни плаки изглежда, че се влияе повече от рисковите фактори, отколкото ИМК [Spence J. и съавт., 1999г.]. Това предполага, че други причини, вкл. и генетични влияят като детерминанти на тези процеси. Проучването „GHARGE“, разкрива различни генни локуси отговорни за двете явления [Bis J. и съавт., 2011г.].

Етническата принадлежност се явява независим рисков фактор за прогресия на удебеляването на каротидната стена и формиране на плаки. Испанската, афро-американската и китайската етническа група имат най-нисък риск според проучването „Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis“ [Tattersall M. и съавт., 2014г.], докато проучването „The Atherosclerosis Risk in Communities“ не открива междурасова разлика [Li R. и съавт., 1994г.]. Разликата в каротидната геометрия, съдовия рисков профил, и различната предиспозиция към съдово ремоделиране и развитие на атеросклероза, вероятно са факторите обясняващи етническите вариации [Markert M. и съавт., 2011г.].

Вариабилността на АН в млада възраст положително се асоциира с промени в ИМК в зряла възраст [Nwabuo C. и съавт., 2020г.]. Дебелина на ИМК е линейно свързана с различните

хипертонични фенотипи (продължително нормално кръвно налягане, хипертония на бялата престилка, маскирана хипертония и продължителна хипертония). Пациентите с продължителна хипертония имат значително по-високи средни стойности на ИМК, в сравнение с тези с продължително нормално кръвно налягане [Fujita A. и съавт., 2020г.]. Систоличното АН и сутрешния пик са линейно и непрекъснато свързани с по-висок каротиден ИМК както при хипертоници, така и при нехипертоници. Това потвърждава пагубния ефект на АН върху съдовото дърво преди развитие на явна хипертония [Alpaydin S. и съавт., 2017г.]. При изследване на пациенти, които са част от Фрамингамското проучване, чрез МРТ, става ясно, че при жените по-младата възраст, по-ниските нива на HDL-холестерол и по-високото систолно кръвно налягане определят по-голямо натоваарване с плаки и по-малък обем на каротидния лумен. Докато при мъжете се наблюдават значителни асоциации с нивата на общия и не-HDL холестерол и употребата на статини [Selwaness M. и съавт., 2016г.]. Високото пулсовото налягане е строго асоциирано с ранната атеросклероза на големите съдове, в т.ч и с повишена честота на каротидни плаки [Dong S. и съавт., 2019г.]. Хипертонията, заедно с пола и тютюнопушенето се смята за основен рисков фактор за развитие на хеморагия в атеросклеротична плака [Van den Bouwhuijsen и съавт., 2012г.]. От своя страна наличие на хеморагия в плака, допринася за нарастването и дестабилизирането ѝ, а също се свързва с висок риск от мозъчно-съдови инциденти [Altaf N. и съавт., 2008г.].

Широко известен факт е диабетната макроангиопатия, която на каротидно ниво се изявява като повишена честота и ускорена прогресия на атеросклеротичните изменения [Naqvi T. и съавт., 2014г.]. Изследвания посочват по-голяма роля на инсулиновата резистентност, отколкото на хиперинсулинемията за развитието на субклинична атеросклероза, при диабетици [Park S. и съавт., 2009г.]. Mostaza и съавт., доказват че дори и при пациенти с предиабет и новодиагностициран диабет се наблюдава повишен ИМК и повишена честота на каротидни плаки. С влошаване на глюкозния толеранс се наблюдава по-висок брой плаки и разпространение на каротидна стеноза [Mostaza J. и съавт., 2015г.]. Повишеният триглицериди/глюкоза индекс, като показател за инсулинова резистентност се свързва с по-голяма честота на нестабилни плаки при недиабетици [Wang A. и съавт., 2021г.].

Метаботния синдром има значение за развитието на ранна атеросклероза сред различни популации, независимо от други съдови фактори [Cuspidi C. и съавт., 2018г.]. Пациентите със затлъстяване, дори и без наличието на метаболитен синдром, също имат по-тежки атеросклеротични промени, като значението на затлъстяването е по-голямо при по-младата популация [Silva E. и съавт., 2014г.]. Позитивно влияние върху атеросклерозата имат

малките и много малките LDL частици, а големите HDL частици са негативно асоциирани [Seroniene I. И съавт., 2021г.].

Тютнопушенето се сочи като един от главните фактори отговорни за образуването на атеросклеротични плаки, като ефекта му се отчита и при проучвания сред по-млади пациенти (18-50год.), доказвайки негативното му влияние още в ранна възраст [Jones D. и съавт., 2017г.].

### **2.5.6 Атрофия и когниция**

Мозъчната атрофия е състояние на загуба на неврони и техните връзки и се проявява като намаляване на мозъчния обем [Beck Ch. и съавт., 2014г.]. Невропатологичен субстрат на атрофията включва: загуба на неврони, изтъняване на кората, субкортикална съдова патология с разрехавяване и „свиване“ на бялото вещество, артериолосклероза, венозна колагеноза и вторични невродегенеративни промени [Jagust W. и съавт., 2008г.]. Атрофията може да бъде глобална или локална, симетрична или асиметрична или засягаща определена мозъчна тъкан (напр. бялото мозъчно вещество). Различните изменения в мозъка при АМСБ, които се визуализират, чрез невроизобразяващи изследвания, водят до локална или глобална мозъчна атрофия. Вероятно това се дължи на патоанатомични или хемодинамични промени в дадени региони, което води до скрити нарушения в различни когнитивни функции, долавящи се със специализирани тестове. Изследванията при групи от пациенти в по-млада, работоспособна възраст предполагат, че съдовото когнитивно увреждане, дължащо се на болестта на малките мозъчни съдове (тихи мозъчни инфаркти и ХБМВ), е процес, дълъг десетилетия, като ранните и фини прояви започват в началото на средната възраст, а при някои пациенти се откриват още около 40 год. възраст [Singh-Manoux A. и съавт., 2012г.].

Тихите мозъчни инфаркти се свързват с дифузна корова атрофия, разширяване на мозъчните вентрикули и атрофия на множество субкортикални структури (хипокамп, амигдалата, таламуса, нуклеус каудатус, путамен, глобус палидус [Thong J. и съавт., 2013г.]. И въпреки, че се наричат асимптомни, те се свързват с отклоненията в глобалната когниция при тези пациенти- ексекютивни функции, език, внимание, памет, перцептивна скорост [Vermeer S. и съавт., 2003г.; Wright C. и съавт., 2008г.; Aggarwal N. и съавт., 2010г.]. Смята се, че тези промени се дължат на прекъсване на фронтално-субкортикалните връзки [Carey C. и съавт., 2008г.] и съдово увреждане на централните холинергични пътища [Hiroyasu I. И съавт., 2012г.].

Повишената натовареност с хиперинтензни лезии се свързва с по-малък обем на сивото мозъчно вещество в целия мозък, по-изразено за фронталния, темпоралния лоб,

парахипокампаляния гирус, хипокампуса и таламуса, независимо от възраста [Cyrus A. и съвт., 2012г.]. Глобалната кортикална атрофия е честа патология при болест на малките мозъчни съдове и се свързва със степената на ХБМВ, при анализи специфични за целия мозък или негови региони [Tuladhar A. и съвт., 2015г.]. Колкото по-голям е обема на ХБМВ, толкова намалението на обема на сиво вещество е по-голямо [Wang Y. и съвт., 2020г.]. Според литературата се касае за вторична кортикална дегенерация, чрез увредени пътища на бялото вещество, което показва директната патофизиологична връзка между бялото мозъчно вещество и кората [Ter Telgte A. и съвт., 2018г.]. Атрофията на сивото мозъчно вещество играе важна роля във връзката между ХБМВ и когницията. Mayer и съвт. доказват по-значително влияние на пХБМВ върху дебелината на кората, отколкото на дХБМВ [Mayer C. и съвт., 2021г.]. Това обяснява по-често срещаните когнитивни нарушения при пациенти с по-голям обем перивентрикуларни хиперинтензитети, като най-изразени отклонения има в езекутивните функции и скоростта на обработка [Zhang M. и съвт., 2021г.]. Според Zhu и сътр. атрофията на таламуса и фронтно-инсуларната кора е решаваща за нарушения в когницията при пациентите с ХБМВ [Zhu W. и съвт., 2021г.]. Обема на сиво вещество във вентролатералната област на десния долен темпорален гирус, както и десният заден париеален и окципитален таламус положително корелират с МоСА резултатите. Обема в латероventрална област на дясната долна част на темпоралната извивка, заедно с енториалната кора на лявата парахипокампаляната извивка са положително свързани както с резултатите от МоСА, така и с резултатите от MMSE [Wang Y. и съвт., 2020г.].

Микрокръвоизливите, особено по-голямият им брой, се свързват с по-ниски резултати при MMSE, влошена обработка на информацията и езекутивни функции [Poels, M. и съвт., 2012г.; Yakushiji Y. и съвт., 2012г.]. Тези резултати се потвърждават и от проучването „Ротердам“, където се открива спад в когнитивното функциониране при повече от 4 микрокръвоизлива [Akoudad S. и съвт., 2016г.]. В повечето случаи при микрокръвенето се съчетава с хиперинтензни лезии и лакуни, а също те споделят и общи рискови фактори, което предполага, че имат съчетан ефект върху познанието [Janaway B. и съвт., 2014г.]. Вероятно кръвоизливите нямат самостоятелно значение или имат косвен ефект, тъй като само лакуните и хиперинтензитетите се свързват с атрофични изменения в мозъка [Heinen R. и съвт., 2020г.]. Някои изследвания съобщават, че дълбоките лезии имат по-сериозно отношение към когницията [Miwa K. и съвт., 2014г.; Qiu C. и съвт., 2010г.], докато други изтъкват по-голямото значение на лобарните лезии и по-специално темпоралните [Li L. и съвт., 2020г.].



Наблюдава се по-изразена атрофия на сивото вещество и по-голяма честота на хиперинтензни лезии инсипатерално на каротидната стеноза, което води до небалансирано хемисферно увреждане и допринася за когнитивно нарушение при каротидна стеноза [Gao L. и съавт., 2021г.]. Вероятно когнитивната дисфункция при каротидно заболяване се дължи на церебрално хемодинамично увреждане и нарушена мозъчно-съдова реактивност. Обратимостта на нарушенията в когнитивното функциониране при асимптомна стеноза се доказва, чрез подобрене на резултатите след каротидна реваскуларизация [Lattanzi S. и съавт., 2018г.; 2019г.]. Каротидната стеноза се свързва с редукция в глобалната когниция (оценено, чрез MMSE [Johnston S. и съавт., 2004г.] и MoCA тест [Martinić-Popović I. и съавт., 2009г.]), по-ниски резултати при тестове за умствена скорост, учене, визуално-пространствени способности, вербална обработка и разсъждение [Mathiesen E. и съавт., 2004г.] и екзекутивни функции [Balestrini S. и съавт., 2013г.].

## **2.6. Магнитно-резонансно изследване при асимптомни нарушения на мозъчното кръвообръщение**

Магнитно-резонансното изследване е специфичен метод за диагностика на измененията в мозъчната тъкан и хемодинамичните мозъчни нарушения при асимптомната МСБ. Магнитно-резонансната томография е съвременен метод, който се базира на явлението ядрено-магнитен-резонанс, и по-точно на изменението на магнитизацията на ядрата на веществата под едновременното въздействие на две магнитни полета: силно статично поле и въртящо се електро-магнитно поле. В помощ на диагностиката на мозъчно-съдовите заболявания се прилагат две МР методики-дифузионната и перфузионната МРТ. Чрез перфузионната МРТ може да се определят зоните на мозъчна хиперперфузия, която се свързва с когнитивни нарушения [Han B. и съавт., 2020г.].

Измененията, до които води болестта на малките мозъчни съдове могат да се изобразят на МРТ. STRIVE (The Standards for Reporting Vascular changes on neuroimaging) е международен стандарт, включващ в себе си класификация, терминология и дефиниция относно маркерите за болест на малките мозъчни съдове [Wardlaw J. и съавт., 2013г.]. Според критериите на STRIVE невроизобразяващите маркери на БММС включват скорошен малък субкортикален инфаркт, лакуни, с предполагаем съдов произход, хиперинтензни лезии на бялото вещество, с предполагаем съдов произход, периваскуларни пространства и мозъчни микрохеморагии. Общия БММС резултат се изчислява, като наличието на всеки един маркер добавя 1т. Сбора се изчислява в стойност от 1т. до 4т., като това представлява общата тежест на МРТ, което предполага тежестта на БММС [Staals J. и съавт., 2014г.].

Тихите мозъчни инфаркти се изобразяват на МРТ изследване като субкортикални, фокални лезии с неправилна форма, хипоинтензни на T1 и хиперинтензни на T2-секвенции, което показва разрушаване на мозъчната тъкан и образуване на кухини. На FLAIR секвенциите са обикновено с хипоинтензен център, с неправилен хиперинтензен ръб, поради обграждаща глиоза [Potter G. и съавт., 2010г.]. В зависимост от големината си те се класифицират в 3 подгрупи- микроинфаркти (<3мм), лакуни (3-15мм) и „гигантски“ лакуни (15-20мм). Лакунарните инфаркти се разграничават от периваскуларните пространства по своя размер (>3мм), форма (яйцевидна и неправилна и местоположение (периваскуларни пространства не се срещат в мозъчния ствол и малкия мозък) [Smith E. и съавт., 2012г.]. Диференцирането на лакуните от хиперинтензните лезии става по наличието на централна кухинна зона със сигнал, подобен на церебро-спиналната течност. Въпреки това проучванията показват, че някой остри инфаркти не образуват кухина, поради което могат да бъдат класифицирани като хиперинтензитети в хронична фаза [Brundel M. и съавт., 2012г.]. Трудно е разпознаването на микроинфарктите като такива на рутинно МРТ- изследване. Това е възможно при изследване с по-висока сила на полето (3 T), при висока пространствена разделителна способност (напр. дебелина на среза  $\leq 1,5$  mm), което често се използва при диагностика на деменции [Schiffmann R. и съавт., 2009г.].

Хиперинтензните лезии на бялото мозъчно вещество се визуализират като хиперинтензни зони в бялото мозъчно вещество на T2. Те могат да бъдат изоинтензни или хипоинтензни на T1, но не толкова, колкото церебро-спиналната течност. Напоследък се налага допълнението „с предполагаем съдов произход“, за да се разграничат от хиперинтензните лезии наблюдавани при други неврологични заболявания (напр. множествена склероза). Изследователите описват два вида ХБМВ, в зависимост от локализацията им: перивентрикуларни (непосредствено до вентрикулната система) и дълбоки (в субкортикалното пространство, несъседни на вентрикулите). Сред критериите използвани за дефиниране на перивентрикуларните хиперинтензитети от дълбоките хиперинтензитети се използва едно правило за „непрекъснатост на вентрикула“, според което пХБМВ са ХБМВ, съседни на ръбовете на всеки страничен вентрикул, докато дХБМВ са ХБМВ отделно от вентрикулите [Van den Heuvel D. и съавт., 2006г.]. Друга класификация разделя лезиите на 4 категории: юкставентрикуларни (в рамките на 3 mm от повърхността на вентрикула), перивентрикуларни (между 3 и 13 mm), дълбоки и юстакортикални лезии (в рамките на 4 mm от кортикомедуларната връзка) [Kim K. и съавт., 2008г.]. А трети метод определя пХБМВ като лезии на произволно разстояние от повърхността на вентрикулите, най-често 10мм [De Carli Ch. и съавт., 2005г.]. Последните два метода са най-широко използвани и резултатите им се смятат за сравними по отношение количествено определяне на обема на

ХБМВ [Ludovica G. и съавт. 2019г.]. Проучванията измерват тежестта на хиперинтенсните лезии, чрез техния обем или чрез полуколичествена визуална оценка (най-често срещаната е визуалната оценка по Fazekas и оценката на Schelten). Вероятно най-бързата за прилагане и най-добре валидираната скала е тази на Fazekas [Fazekas F. и съавт., 1987г.], която се използва широко в практиката и дава сравними резултати между различните проучвания. По-голям обем хиперинтензитета, придружен от по-високи визуални оценки на Fazekas, се свързва с по-ниско функциониране на целия мозък, намалена скорост на обработка на информация и изпълнителна функция [Alber J. и съавт., 2019г.].

Перивентрикуларните пространства са разположени около мозъчните съдове и са изпълнени екстрацеребрална течност. Те обикновено са микроскопични, с диаметър около 2мм и не се изобразяват на рутинни невроизобразяващи изследвания [Groeschel S. и съавт., 2006г.]. Разширените периваскуларни пространства са с диаметър 2-4мм и се визуализират като кръгли и тръбовидни пространства, следващи типичното направление на съдовете, с интензитет подобен на церебро-спиналната течност на МРТ. Те обикновено са локализиращи в базални ганглии и корона радиата.

Мозъчните микрокръвоизливи се дефинират като малки, кръгли или овални хипоинтензни лезии, видими на T2\*-weighted gradientrecalled echo (GRE) и susceptibility-weighted imaging (SWI), но обикновено не се засичат на КТ, FLAIR, T1-и T2-секвенции. Обикновено са с диаметър 2-5мм, но могат да достигнат и 10мм. В зависимост от локализацията си се класифицират в два вида: лобарни и дълбоки/инфренториални, като имат различна етиология [Chung C. и съавт., 2017г.]. Микрокръвоизлизите трябва да се диференцират от мозъчни калцификати, нормални съдове в напречни сечение, хеморагични метастази (напр. меланома), депозити на желязо с друга етиология, дифузна аксонална увреда (напр. след травма) [Greenberg S. и съавт., 2009г.]. В проучванията свързани с мозъчните микрокръвоизливи се използват най-често две визуални скали за оценка: Microbleed Anatomical Rating Scale (MARS) [Gregoire S. и съавт., 2009г.] и the Brain Observer MicroBleed Scale (BOMBS) [Cordonnier Ch. и съавт., 2009г.].

Магитно-резонансната томография е чувствителен метод за изследване на мозъчната атрофия, особено що се казва за атрофия на по-малки по размер мозъчни структури. Характерно е разширението на периферните (сулкусни) и централните (вентрикулни) ликворни пространства. Процесът е индивидуален и динамичен и би трябвало да се проследява лонгитудинално [Wardlaw J. и съавт., 2013г.]. Използват се различни визуални скали за оценка на атрофията на специфични мозъчни региони, напр. Global cortical atrophy (GCA) scale [Pasquier F. и съавт., 1996г.], Fronto-temporal atrophy scale [Galton C. и съавт., 2001г.], Medial temporal lobe atrophy (MTA) [Wahlund L. и съавт., 2000г.] и други.

През последните години доста научни налюдения използват Магнитно-резонансното изобразяване на каротидни съдове за изследване на каротидната атеросклероза и морфологията на каротидните плаки. Резонансното изследване има две предимства-предоставя възможност за детайлен анализ на атеросклеротичните тъкани (откриване на кръвоизливи в плаките, съдово ремоделиране, богата на липиди некротична сърцевина [Wagenknecht L., и съавт. 2009г.] и възможността за извършване на едновременен анализ и на мозъчната структура. По този начин МРТ се използва за търсене на разкъсана фиброзна шапка на плаката [Schindler A. и съавт., 2020г.] и тихи инфаркти в мозъчния паренхим [Pascot R. и съавт., 2017г.].

## **2.7 Асимптомни исхемични нарушения на мозъчното кръвообръщение- професионални рискови фактори**

Около половината от смъртните случаи от сърдечно-съдови заболявания са сред работещото население, а около една четвърт от трудовите увреждания са свързани със ССЗ [Park J. и съавт., 2011г.; Tsutsumi A. и съавт., 2014г.]. Рисковите фактори за МСБ при работниците включват възраст, вид на професия, начин на живот и поведенчески и социални фактори. Установени са причинно-следствени връзки на МСБ със професионален стрес [Pereira D. и съавт., 2014г.], дълги работни часове, причиняващи претоварване на работа [Bannai A. и съавт., 2014г.] , несигурност на работното място [Bosman J. и съавт., 2005г.] и физикохимични фактори [Park J. и съавт., 2011г.]. Приносът на професиите към риска от мозъчно-съдови заболявания значително намалява с възрастта, но и работната експозиция намалява с нарастването на възрастта. Това показва, че работата и факторите, свързани с работата, са по-значими рискови фактори при по-младата популация [Hsu Y. и съавт., 2019г.].

Япония, Корея, Тайван и Филипини са единствените страни в света, които признават сърдечно-съдовите и мозъчно-съдовите заболявания, свързани с психосоциални фактори (напр. извънреден труд), като професионално свързани заболявания. В САЩ само определени щати възприемат мозъчно-съдовите събития като професионални и то само ако са се случили по време на работа. Европейските страни, с изключение на Австрия и Румъния, не са включили тази група заболявания в техните „листи с професионални заболявания“ [Ha E. и съавт., 2005г.].

Мозъчно-съдовите заболявания свързани с работата могат да се причиснят към условно професионалните или пара професионалните заболявания. Това е така тъй като те се срещат и при хора, които не са под въздействие с определена професионална вредност или пък

работната среда е само отключващ или променящ хода на протичането на вече съществуващ съдов процес. Установяването на професионалната етиология е изключително трудно, тъй като обичайно пациентите имат допълнителни съдови рискови фактори (напр. хипертония, ЗД) и вредни навици, които повишават риска [*Hatanaka Y. и съавт., 2016г.*]. Трябва да се има предвид, че някои професионалните вредности увеличават риска от МСБ, като стимулират изявата и влошават контрола на съпътстващите заболявания (напр. хипертония, дислипидемия).

В английската литература работниците, полагащи предимно физически труд (работници в селско стопанство, производство, строителство, добив или поддръжка) се наричат „blue collar“, докато тези, заети предимно с умствен труд (обикновено работещи на бюра, ръководни позиции) са „white collar“.

## **2.7.1 Фактори на трудовия процес**

### **2.7.1.1 Професионален стрес**

Стресът е еднотипна, неспецифична приспособителна реакция, включваща физиологични, психо-емоционални и поведенчески компоненти, която е отговор на организма на действието на различни фактори на околната среда, с цел запазване на телесната хомеостаза. Въпреки, че стреса е нормално физиологично състояние, при достатъчна интензивност и продължителност преминава през различни фази, след което придобива патологично значение, като предизвиква различни психоемоционални и соматични нарушения, т.е състояние на „дистрес“.

Стресът се предизвиква от разнородна група фактори, наречени „стресори“, които могат най-общо да се класифицират като ендогенни и екзогенни стресогенни фактори. Ендогенните фактори определят вида и интензивността на физиологичните и психологичните реакции към действието на екзогенните фактори. Съществуват различни класификации, систематизиращи огромното разнообразие от външни фактори. Според проф. Попов те могат да се класифицират в 4 групи [*проф. д-р Б. Попов , дмн, Учебник хигиена, хранене и професионални болести, 2020*]:

- Социално- икономически;
- Семейни и групови;
- Професионални;
- Свързани с работната среда;
  - Психологически;
  - Физически;

○ Организационни;

Висока умствена натовареност
Висока физическа натовареност
Сложност на извършената работа
Изисквания за подържане на висока професионална квалификация
Необходимост от повишено внимание и висока отговорност при извършване на работа
Непрекъснати изисквания за високо качество на работа
Работа със сложни технически средства и апарати
Опасност от увреждане на здравето при недостатъчна безопасност на работа

**Табл.1 Професионални стресори**

Ограничена възможност за свободно изразяване на мнение
Съществуващи неконкретни отношения с колеги
Липса на лоялност и поощрение от страна на ръководството
Недобри отношения между подчинени и началници
Неправилна оценка на ръководителите за извършената работа
Продължителна работа без възможност за социални контакти
„Приятелски кръгове“ с отрицателно влияние върху работата
Съществуващи рискове от насилие (физическо, психическо, сексуално)
Работа с много хора и сред много хора с различна култура и поведение
Несъответствие между вложен труд и възнаграждение
Чести промени в изискванията на ръководителите
Неправилна политика и дейност на фирменото ръководство
Растящо отегчаване от работата
Неудовлетвореност от работата
Невъзможност за отстояване на собствени позиции

**Табл. 2 Психологически стресори на работната среда**

Материално-техническа база
Материали и средства
Вдигане и носене на тежки предмети
Недобри санитарно-хигиенни условия на труд
Неудобна работна поза или еднообразни движения
Чести технически неизправности на средствата за производство
Работа с опасни вещества, оказващи влияние върху здравето

**Табл. 3 Физически фактори на работната среда**

Трудности при ползване на дневни, седмични почивки и годишен отпуск
Повишени изисквания за качеството на работата в условията на съкратени срокове
Недостатъчна квалификация за изпълняваната длъжност
Трудности при усвояването на работата с нови технически средства
Чести прекъсвания и затруднения в работата
Работа, свързана с неизправна и стара техника в организацията
Липса на добри комуникации за отстраняване на дефекти в организацията
Нестазване на изискванията за охрана и безопасност на труда
Липса на информация за бъдещото развитие на предприятието

**Табл. 4 Организационни фактори на работната среда**

Стресът представлява съвкупност от гореописаните фактори, които действат комбинирано, в резултат на което могат да се развият различни симптоми с психосоматичен характер и при достатъчна продължителност да доведат до заболявания с психосоматичен характер.

Професионалният стрес повлиява психичното и физическото състояние на работника, като по този начин нарушава продуктивността, ефективността, психо-физическото здраве, работоспособността, удовлетвореността и качеството на работа [Ifeyinwa O. Ezenwaji и съавт., 2019]. Работниците, които се сблъскват с високи психологически изисквания в своята професия и имат малко контрол върху работата им (т.е. тези, които имат напрежение в работата) са изложени на по-голям риск от заболяване, отколкото работниците с ниски психологически изисквания и висока степен на контрол в тяхната професия (т.е. тези професии ниски нива на напрежение) [Tsutsumi A. и съавт., 2009].

През последните години са проведени множество проучвания върху професионалният стрес сред различни професионални групи, което доказва неговото значение като социален проблем, поради влиянието му върху здравето и работоспособността на населението в работоспособна възраст. В световен мащаб се отчита нарастване на броя на работниците подложени на стрес и нарастване на стрес-свързаната заболеваемост, което от своя страна води до повишаване на разходите за здравеопазване. Според статистическите данни в Обединеното Кралство за периода 2019/20г. са регистрирани 2440 случая на стрес, свързан с работата на 100 000 души население, което е по-висока стойност сравнена с предходен период. В резултата на това са загубени 17,9 млн. работни дни или 21,6 дни на работник [Work-related stress, anxiety or depression statistics in Great Britain Work, 2020]. В ЕС засегнатите случаи годишно са повече от 40млн., а това се оценява за загуби от 617 билиона евро/годишно [ILO, 2016]. Според проведеното през 2010г. „Национално проучване на

условията на труд в България“, 40% от наетите се оплакват от стрес на работното място, като най-засегнатите сектори са образованието, хуманното здравеопазване и хуманната работа, създаване и разпространение на информация и творчески продукти и далекосъобщения [Калфова Е. и съавт., 2012г.].

„Острият“ стрес води до активиране на каскада от процеси, в които основна роля играе хипоталамо-хипофизо-надбъбречната ос. Върху нея оказват влияние хипокампусът и автономната нервна система, а върху тях въздействат редица части на мозъчния ствол. Реакцията е отделяне на кортикотропин освобождаващ хормон от хипотламуса, който стимулира секрецията на адренкортикотропен хормон (АСТН) от предната част на хипофизата, което в крайна сметка води до повишаване на секрецията на глюкокортикоидни хормони от надбъбречната кора [McMaster и съавтори 2011].

Каскадата от реакции се инхибира, чрез отрицателна обратна връзка при повишаване на стойностите на глюкокортикоиди в кръвта, както и от GABA и бензодиазепини. Друга важна анатомична структура, участваща в реакцията на стрес е дорзомедиалната част на амигдала, която по невронален механизъм стимулира отделянето на катехоламини (адреналин и норадреналин) от надбъбречната медула [Chaudhuri A.и съавт., 2019].

Стресът влияе и върху други мозъчни региони, които имат значение за регулирането на поведенческите реакции, стрес-индуцираната анестезия, терморегулацията, апетита. Други автори добавят понижения вагусов тонус в патогенезата на стреса и намалява ролята на парасимпатиковата НС за процесите на възстановяване, по тази причина изложените на хроничен стрес губят възможността си за почивка [Siegrist J. и съавт., 1990]. Активирането на някой отдели на имунната система също може да се добави като фактор, като главна роля има Ангиотензин II [Saavedra JM и съавт., 2011]. Няколко проучвания доказват ролята на хроничния стрес за повишаването на ангиотензин II, както и ролята на AT1 рецепторите в някой мозъчни области [Aguilera G. и съавт., 2001]. Циркулиращият ангиотензин II свързва рецепторите за ангиотензин тип I, като впоследствие активира хипоталамусните неврони, което води до дългосрочно активиране на симпатиковата система [DiBona GF. и съавт, 2001].

Стресовата система има базална, циркадна активност и реагира „при поискване“ при стресови ситуации. Подходящата базална активност, както и количествено и времето съобразена реакция на стресовата система към стресови фактори, е от съществено значение за чувството за благополучие, адекватно справяне при поставени задачи и положителните социални взаимодействия. От друга страна, неподходяща базална активност и /или реакция на стрес системата, както по отношение на величината, така и по продължителност, може да наруши здравето и да доведе до развитието на много поведенчески, ендокринни,



метаболитни, сърдечно-съдови, автоимунни и алергични разстройства [Chrousos G. и съавт., 2009]. Продължителната стимулация на „стрес- системата“ превръща нейната адаптивна роля в патологична със съответните ефекти върху здравето. Стрес води до активиране на хипоталамо-питуитарно-адренална ос и симпатико-адрено-медуларна система, което има за последствие каскада от реакции в таргетните органи. Продължителната стимулация води до изменения характерни за метаболитния синдром (инсулинова резистентност, висцерано затлъстваня, дислипидемия, хипертония, нарушения в коагулацията. Всички изменения ускоряват атеросклеротичния процес и съответно повишават риска от мозъчно-съдови и сърдечно-съдови събития [Chrousos G. P, 2005].

В литературата могат да се открият множество проучвания свързани с връзката на стреса, вкл. професионалния със социалнозначимите заболявания (сърдечно-съдови , мозъчно-съдови, деменция, хипертония, диабет), поради тяхната голяма значимост. Липсват изследвания за влиянието на стресогенните фактори върху ранните стадии на МСБ, а именно асимптомните исхемични нарушения на мозъчното кръвообръщение. Косвени доказателства можем да извлечем от данните за нивата на професионалния стрес и заболяемостта от МСБ и инсулт. Отдавна е известна положителната корелация между работния стрес и ССЗ, но през последните години се установява все по-сигурната такава и между стреса и МСБ [Gafarov V.V. и съавт., 2015]. Работници изложени на работа, под високи нива на напрежение [Tsutsumi A. и съавт., 2009], изискваща висока физическа активност [Abdalla, Tarig H. Balla и съавт., 2018], продължително работно време (>55ч/седм.) и извънреден труд [Kivimäki M. и съавт., 2015], са с повишена заболеваемост от МСБ. Категорията „blue-collar“ се считат за по-застрашена група, като значение има и по-ниския социално-икономически статус и по-голямата честота на съдови рискови фактори [Kivimäki M. и съавт., 2009].

Съвкупността от реакции, в отговор на стрес: секреция на глюкокортикоиди, стимулация на симпатиковата нервна система, потискане на вагусовия тонус и парасимпатикуса, повишаване нивата на ангиотензин II, повишаване на IL-6, има ефект върху кръвното налягане и сърдечната честота в посока на повишаване [Liu M. и съавт., 2017; Rosenthal T. и съавт., 2011]. Като водещи професионални стресори в този процес се посочват: липса на възможност за вземане на решения, високи работни изисквания и най-вече високо работно напрежение [Colhoun H.и съавт., 1998; Schnall P. И съавт, 1998]. Като по-рискова група отново се счита „blue-collar“ работници [Roux D.и съавт., 2002]. Тези твърдения намират само частична подкрепа от резултатите на мултицентровото проучване „The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis“ в САЩ [Landsbergis P.A. и съавт., 2015]. Освен като отключващи фактори, психосоциалните работни стресори имат роля и в контрола на хипертонията при

лекувани пациенти, като при експонираните пациенти се наблюдава по- висок процент на неконтролираната хипертония в сравнение с неекспонираните [Lavigne-Robichaud M. и съавт., 2019]. S. Radi и колектив изследват различни фактори на нервнопсихично напрежение и влиянието им върху стойностите на кръвно налягане при двата пола. Според тях се потвърждава ролята на трудовите ограничения като рисков фактор, особено при жените. При мъжете комбинацията между високите психологически изисквания и необходимостта от вземане на важни решения се свързват с повишени стойности на кръвно налягане. И при двата пола високото работно напрежение и липсата на социална подкрепа имат еднакво рисково значение [Radi S. и съавт., 2005]. Шведските проучвания „WOLF“, „PPS“ и „SLOSH“ установява връзка между работното напрежение и ПМ, като значение има и продължителността на експозиция [Fransson EI. и съавт., 2015; 2018].

Въпреки научните данни за влиянието за хроничния стрес върху глюкозната хомеостаза, съвременните проучвания и мета-анализи не могат да докажат сигурна асоциация между професионалния стрес и диабет тип 2. По-категорични са данните за женския пол, като полът се смята за модифициращ фактор и отново работното напрежение изпъква като основен РФ [Sui H.и съавт, 2016]. Вероятна роля за по-високата заболяемост сред жените има и конфликта работа-семејство, по- краткото време за почивка и лична грижа [Griep R.H.и съавт., 2016]. Изследване при мъжете офис-работници в Корея документираща по-голямата честота на предиабет и диабет сред тях, като изтъква влиянието на фактори като диетичен режим, тотален работен стрес, система на организация, професионален стаж и обиколка на талията [Ryu H.и съавт, 2018]. Можем да предполагаме, че невроендокринната дисрегулация и начина на живот са два фактора опосредстващи процеса. Невроендокринната дисрегулация се изразява в постоянна стимулация на хипоталамо-хипофизо-надбъбречната ос и симпатиковата нервна система, което води до намаление на секрецията на инсулин, засилване на инсулиновата резистентност и висцералното затлъстяване. Ефекти, които се стимулират и от повишения серумен кортизол [Chida Y.и съавт., 2009] Индиректно значение имат факторите, свързани с начина на живот, например консумацията на алкохол, тютюнопушенето, лоши хранителни навици и обездвижването [Rod NH. и съавт., 2009], причина за появата и засилването на които, може да бъде също професионалното напрежение.

Професионалния стрес- психосоциален и физически повлиява липидния метаболизъм, като води до развитие на дислипидемия [Zhang H.и съавт., 2020], повишаване нивата на общ холестерол, LDL-холестерол [Siegrist J.и съавт., 1997], отношението LDL/HDL, ТГ и понижаване на HDL-холестерол [Muratsubaki T. и съавт., 2016]. Обратно почивката от

професионални и домашни задължения редуцира LDL и отношението LDL/HDL [Strauss-Blasche G. и съавт., 2003].

Описаните съдови рискови фактори имат роля в развитието на атеросклероза, вкл. и каротидна атеросклероза, която има отношение към заболяемостта от МСБ. Както е описано по-горе хроничната експозиция на стрес повлиява на имунната система и възпалителния отговор, а самото възпаление спомага за развитие на съдова атеросклероза. Високите нива на С-реактивен протеин, като възпалителен маркер са независим предиктор за сърдечно-съдови заболявания, а експозицията на стрес повишава неговите нива, като доказателствата са поубедителни за мъжкия пол [Хи W. и съавт., 2015]. Наблюдава се по-голяма дебелина на ИМК при работници с по-високи нива на стрес [Wu JH. и съавт., 2020]. Проучването „MESA“ посочва разлики в локализацията на каротидната атеросклероза, в зависимост от професионалната категория и характеристиката на работния процес [Fujishiro K. и съавт., 2011]. При работници, извършващи мануален труд (blue-collar) се открива по-голяма честота на изменения в ИМК в областта на бифуркацията и самата ВСА.

### 2.7.1.2 Продължително работно време

В началото на 19 век индустриалните работници са прекарвали на работа 14-16ч/дневно, 6 дни/седмично. От тогава се е случило огромно съкращаване на работната седмица, чрез повишаване на производителността, ефективността и промените в законодателството [Dunham R. и съавт., 1987]. В съвременното обаче много често работния процес не се ограничава с края на работното време. При много професии, поради повишени изисквания, стандартното работно време не е достатъчно за приключване на работа, което принуждава работниците да работят допълнителни часове, вкл. и в домашни условия. А при някои по-ниско платени професии се налага ангажиране с допълнително работно място. В Европа средния брой работни часове намалява, но подробен анализ на екстремните работни часове показва поляризация, с нарастващ дял на работната сила, работеща както много дълги, така и кратки часове [Burger A. и съавт., 2015г.].

Продължителното или удължено работно време се дефинира като общ сбор работни часове (часове работа както на основно, така и на допълнителни работни места), надвишаващи стандартното работно време, т.е. > от 41ч/седмично. Според данните от СЗО експозицията на продължителни работни часове е отговорна за 750 хил. смъртни случаи на работници и за 19% от фаталните инсулти/годишно [СЗО/MOT, 2021г.].

Претоварването с работни часове е рисков фактор за мозъчно-съдови и сърдечно-съдови заболявания [Bannai A. и съавт., 2014г.]. Систематичния анализ на Kivimaki и сътр. през

2014г, доказва дозо-зависима асоциация между продължителното работно време и риска от инсулт [Kivimaki M. и съавт., 2015г.]. Това се потвърждава и от анализа през 2018г., където се доказва 21% по-висок риск от инсулт при работещи >55ч/седмично [Virtanen M. и съавт., 2018г.]. Обобщението на данните, което правят СЗО и МОТ през 2020г. открива достатъчно доказателства за повишен риск само при работа >55ч/седмично и определи данните за слаби при експозиция 41-48ч и 49-54ч/седмично [Descatha A. и съавт., 2020г.].

Вероятно продължителното работно време като професионална вредност действа върху здравето по множествен механизъм- психосоциален, поведенчески и биологичен [Virtanen M. и съавт., 2018г.]. При продължително пребиваване в работната среда, работниците са изложени на по-дълга експозиция на физико-химични вредности на работната среда [Dembe A. и съавт., 2005г.]. Психосоциалните фактори включват професионален стрес, социална изолация, промени в настроението (депресия, тревожност, гняв), като всички са свързани с повишен риск от сърдечно-съдови заболявания [Kivimaki M. и съавт. 2015г, 2018г.]. Поведенческите фактори са тютюнопушене, повишено тегло и затлъстяване, небаласирана диета, ниска физическа активност и рисковата алкохолна употреба. Проучванията доказват, че хората, работещи продължително имат по-голямо разпространение на описаните вредни навици [Kivimaki M. и съавт., 2017г.]. В тази група може да се причислят и краткия сън и нарушенията на съня, които също се асоцират с ССЗ [Cappuccio F. и съавт., 2017г.]. Продължителния работен ден, води до по-кратка продължителност на съня, но резултатите за влиянието върху нарушенията на съня са непоследователни [Virtanen M. и съавт., 2009г.]. Поради натрупаната умора, работниците имат по-малка физическа активност през свободното време, което също повишава риска от МСБ [Willey J. и съавт., 2017г.]. Редовните аеробни упражнения, подобряват мозъчната перфузия и работната памет [Guadagni V. и съавт., 2020г.], нормализират АН, намаляват глюкозните и метаболитни нарушения [Lee Ch. и съавт., 2003г.; Ch Ch. и съавт., 2005г.]. Биологичния механизъм включва негативното влияние на продължителното работно време върху съдовите РФ- хипертония, диабет, липиден профил, метаболитен синдром, нарушена сърдечна функция, повишени възпалителни маркери, предсърдно мъждене. Повечето проучвания изследват асоциацията между продължителната работа и отделни фактори. Проучването на Уайтхол II на британски държавни служители не наблюдава последователна връзка между дългите работни часове и кардиометаболитните фактори като кръвно налягане, нива на липидите или системно възпаление [Kivimaki M. и съавт., 2017г.]. Изследванията откриват положителна връзка със самооценената хипертония [Yoo D. и съавт., 2014г.], докато други не съобщават за такава [Pimenta A. и съавт., 2009г.], а някои дори установяват, по-нисък риск [Imai T. и съавт., 2014г.]. Доказателствата също са смесени по отношение на метаболитния синдром

(индикация за множество кардиометаболитни рискови фактори) и включва както положителни, така и нулеви находки [Kobayashi T. и съавт., 2012г.]. Подобни са данните, фокусирани върху наднорменото тегло и индекса на телесна маса (ИТМ), те показват положителни асоциации [Mercan M., 2014г.], липса на връзка [Kim B. и съавт., 2016г.] и по-нисък риск от наддаване на тегло сред хората, които работят дълги часове [Wada K. и съавт., 2006г.]. Други автори изследват влиянието на продължителността на работната седмица, като установяват, че работници, работещи над 55ч/седмично имат 40% по-висок риск от ритъмни нарушения [Kivimäki M. и съавт., 2017]. Влиянието на работното време върху здравето зависи от пола. При мъжете работа между 51-60ч./седмично се асоциира с хипертония, тютюнопушене, лишаване от сън, по-малко физическа активност през свободното време, докато при жените се свързва единствено с тютюнопушене и намалена продължителност на съня [Artazcoz L. и съавт., 2009г.]. Изглежда, че продължителното работно време не може категорично да се асоциира със съдовите рискови фактори и са необходими лонгитудинални проучвания.

Преработването и хроничните заболявания имат синергичен негативен ефект върху риска от ССЗ [Lee W. и съавт., 2021г.]. Последните проучвания върху стреса обаче показват, че неговото негативно влияние е по-изразено сред хората с вече налични ССЗ и метаболитни заболявания. Това се доказва и от изследването за повишена смъртност при хора, с диабет, коронарна болест или предходен инсулт, подложени на повишено напрежение на работното място, отколкото при работниците без придружаващи заболявания [Niedhammer I и съавт., 2021г.].

### **2.7.1.3 Режим на работа**

Пазарът на труда и работната организация в днешно време са силно повлияни от глобализацията. Това често налага нестандартно работно време или работа извън редовното работно време. Този тип организация на работния процес е известен като сменен режим на работа, като пълният спектър от работа на смени включва: редовни вечерни или нощни смени, редуващи се смени, разделени смени, случайни смени, 24-часови смени, нередовен график и други недневни графици [Lunde L. и съавт., 2020г.; Vyas M. и съавт., 2012г.]. В Европейския съюз и САЩ една пета от служителите работят работа на сменен режим [Behrendt C. и съавт., 2018г.]. Този тип работа се свързва с повишена честота на исхемичен инсулт и смърт от мозъчно-съдови заболявания, особено при нощни смени и стаж > 5 години [Li M. и съавт., 2016г.; Vyas M. и съавт., 2012г.; Akerstedt T. и съавт., 2020г.]. Изглежда, че нощния труд повлиява най-много риска, като от значение са – общия брой години работа с

нощни смени, честотата на нощните смени годишно, честотата на последователни нощни смени и краткото възстановяване след нощна смяна [Bigert C. и съавт., 2022г.].

Сменният режим на работа също въздейства по няколко механизма върху риска от МСБ. И тук продължителната експозиция на професионален стрес, със своите патофизиологични механизми оказва своето влияние върху здравето на работещия [Ulrich -Lai Y. и съавт., 2009г.]. Нарушенията в секрецията на мелатонин, поради наличие на осветление през ноща, води до метаболитни промени [Leung M. и съавт., 2016г.; Ulhoa M. и съавт., 2015г.]. Работата на смени и особено нощните смени водят до нарушения на съня, лишаване от сън, намаление на продължителността на съня, напълно възстановяване и повишена сънливост. Това води до инсулиновата резистентност, потискане на имунната система и благоприятстване на възпалението, процеси които повишава риска от диабет, ранна атеросклероза [Wang L. и съавт., 2022г.] и ССЗ [Skogstad M. и съавт., 2019г.]. Wang и сътр., изследват пациенти с болест на малките мозъчни съдове и откриват висока честота на нарушения на съня, несвързани с дишането. Проучването също доказва позитивна корелация между степента на сънна фрагментация и тежестта на хиперинтензни лезии и разширени периваскуларни пространства [Wang J. и съавт., 2020г.]. При сменните работници се наблюдава по-голяма честота на застоял начин на живот през почивните дни, нездравословна диета, алкохолна консумация, затлъстяване, игнориране на здравословното състояние, тютюнопушене, хипертония, диабет тип 2 [Virtanen M. и съавт., 2012г.; Kivimaki M. и съавт., 2015г.]. Скандинавско проучване, доказва по- голяма честота на боди-мас индекс >30 кг/м<sup>2</sup> при работещи на смени и повисоки нива на триглицериди при жените от извадката [Karlsson B. и съавт., 2001г.]. Нощния труд се асоциира с de novo развитие на метаболитен синдром при медицински сестри [Pietrojusti A. и съавт., 2010г.]. Нощните смени могат да бъдат рисков фактор за хиперлипидемия, но от значение са и други фактори несвързани с работния процес [LaDou J. и съавт., 2007г.]. Работата на смени и особено нощните работни смени са рисков фактор на хиперлипидемия, чрез повишаване на тоталния холестерол и триглицериди и понижаване на HDL-холестерол [ Dutheil F. и съавт., 2020] Това може да се обясни с няколко биологични механизма:

- значение на мелатонина , чиято секреция е намалена при нощни смени, което е свързано с хипертриглицеридемия [Corbalan -Tutau D. и съавт., 2014].
- нощния прием на храна, води до разстройство в метаболизма на липидите [Salgado - Delgado R. и съавт, 2010]
- намаленото количество и качество на съня се свързва с увеличена честота на затлъстяване, диабет тип 2 и повишена смъртност [Carricchio FP. и съавт., 2010].

#### 2.7.1.4 Физически и умствен труд

При „физически труд“ човек встъпва в трудовия процес като източник на мускулна енергия, към която се включват различни оръдия на труда. От своя страна пък „умствения труд“ се характеризира с преобладаване на умствена и творческа дейност, разработване и осъществяване на сложна програма на действие [Попов Б., 2020г.]. С технологичния напредък в работните области има по-малко нужда от физическо усилие при повечето видове работа. Това премахва вредния ефект на високите нива на работна физическа активност, но поставя работниците под вредното влияние на заседналият начин на живот, който също има неблагоприятни последици за здравето [Попов Б., 2020г.].

Анализа на данните от литературата показва противоположен ефект, върху риска от МСБ и смърт, на работната физическа активност (РФА) и физическата активност през свободното време (СФА). Контрастните ефекти са по-изразени при високи нива на РФА и могат отчасти да се обяснят с продължителна възпалителна реакция и продължително повишаване на сърдечната честота и кръвното налягане, които се наблюдават по време на интензивен труд [Holtermann A. и съавт., 2018г.]. Освен това, двата вида физическа активност (ФА) са структурно различни, тъй като работниците обикновено нямат контрол върху дейността, времето за възстановяване и работните задачи; това може да доведе до изтощение и умора, които са свързани с прогресия на атеросклерозата [Krause N.и съавт., 2009г.] и повишен риск от ССЗ и инсулт [Kang M. и съавт., 2012г.; Lee D. и съавт., 2016г.]. Трябва да се отбележи също, че характера на РФА (ниска интензивност, дълга продължителност, многократно повтарящи се или извършвани в статична поза движения) е различна от тази през свободното време и тази, които се препоръчват в ръководствата за превенция. Друго вероятно обяснение е, че работниците подложени на висока РФА имат по-малка СФА, в сравнение с тези със заседнал тип работа [Prince S и съавт., 2019г.]. Необходимостта от възстановяване и болка от високото натоварване са чести причини за пропускане на свободна активност [Stevens M. и съавт., 2020г.]. Работниците „blue collar“ имат 50% по-голям шанс да се определят като недостатъчно активни. Изследванията не доказват категорично превантивния ефект на ниската и умерена РФА, за разлика от тази през свободното време [Hu G. и съавт., 2005г.]. СФА има различен протективен ефект при работещите с високи и ниски нива на работно физическо натоварване, като положителния ефект е по-забележим при ниско и средно натоварване [Prince S. и съавт., 2021г.]. Редовната физическа активност не се свързва с по-ниска честота на болестта на малките съдове, но при пациенти с МРТ данни за БММС се съобщава за по-ниска смъртност и честота на мозъчно-съдови събития [Landman T. и съавт., 2021г.].

Проучванията относно асоциацията между РФА и хипертоничната болест са противоречиви [Pouliou T. и съавт., 2012г.; Vyambasukh O. и съавт., 2020г.; Trudel X. и съавт., 2019г.]. Изследване в Китай доказва, че умереното физическо натоварване намалява риска от хипертония и при двата пола, докато високото натоварване повишава риска сред работниците-жени [Li Q. и съавт., 2021г.]. Положителния ефект на умерената ФА се дължи вероятно на намалената съдова резистентност, поради понижена симпатикусова активност [Barengo N. и съавт., 2005г.], намалената инсулинова резистентност и затлъстяване и подобрения енергиен баланс [Barengo N. и съавт., 2005г.; Liu X. и съавт., 2017г.]. Работниците със заседнал начин на работа имат значително по-висока честота на хипертония в сравнение с тези, извършващи умерен физически труд [Konkor I. И съавт., 2021г.]. Неубедителни са и данните свързващи нивата на РФА с диабет тип 2 [Divney A. и съавт., 2019г.] и метаболитен синдром [Kuwahara K. и съавт., 2016г.]. Вероятно интензивната физическа работа въздейства, чрез намаляване на затлъстяването и висцералната мастна тъкан, което подобрява инсулиновата чувствителност и постпрандиалната глюкоза [Qatanani M. и съавт., 2007г.]. Метаболитния синдром и свързаните с него нарушения се среща често при „blue collar“ работниците [Santana A. и съавт., 2020г.]. Причината за това е по-скоро по-голямата честота на тютюнопушене, алкохолна консумация, небалансирана диета, липса на физическа активност през свободното при тази група работници [Perez-Martinez P. и съавт., 2017г.]. Проведени са много проучвания върху ФА и заболяемостта от сърдечна недостатъчност и ПМ, но има само единични, които отчитат влиянието на интензивността на работното физическо натоварване [Aune D. и съавт., 2021г.; Frost L. и съавт., 2005г.; Drca N. и съавт., 2021г.]. Според Assadi и сътр. умереното и високото работно физическо натоварване редуцира негативното влияние на професионални стрес върху нивата на серумните липиди [Assadi S., 2017г.]..

Работниците, извършващи предимно умствен труд, са изложени на по-високо нервно-емоционално напрежение, особено при по-голяма отговорност. По-голямото работно напрежение повишава риска от инсулт, особено при жените [Huang Y. и съавт., 2015г.]. Когато умствения труд се съчетава с нервно-емоционално напрежение, тогава нивата на професионален стрес са високи, а неговата положителна асоциация с МСБ и съдовите рискови фактори, разгледахме по-горе.

#### **2.7.1.5 Работна поза**

Работата в продължително изправено положение се свързва с по-голяма честота на мозъчно-съдови заболявания, в сравнение с тази в седнало положение [Hall C. и съавт., 2019г.]. Въпреки че седенето у дома и общото време на седене през деня също са свързани с



повишен риск от ССЗ, важно е да се отбележи, че седенето на работа не е доказано, че увеличава рисковете в сравнение с изправени работни пози [Rempel D. и съавт., 2018г.]. Вероятните патофизиологични механизми са свързани с увеличаване с венозното напрупване и разширени вени [Tabatabaeifar S. и съавт., 2015г.], ускоряване на сърдечната честота, повишаване на кръвното налягане [Glagov S. и съавт., 1988г.] и ускоряване на атеросклеротичния процес [Krause N. и съавт., 2000г.].

Високо интензивния физически труд като носене, повдигане, работа с ръце над нивото на раменете и продължително изправената работна поза значително повишават АН [Petermann - Rocha F. и съавт., 2019г.; Holtermann A. и съавт., 2018г.].

## **2.7.2 Фактори на работната среда**

### **2.7.2.1 Химични фактори**

Според МОТ излагането на опасни вещества на работното място отнема около 1 милион живота/годишно [Hämäläinen P. и съавт., 2017г.]. Докато всеки един човек е изложен на химикали в ежедневието си, работниците са склонни да се излагат на по-високи дози и за по-дълги периоди от време, увеличавайки техния риск от значителни последици за здравето [ILO, 2021]. Неинфекциозните заболявания, като например ССЗ, са голяма част от свързаните с работа заболявания и повишения риск често се свързва с експозицията на химикали [Budnik L. и съавт., 2018г.]. Промислените отрови са суровини, междинни, крайни и отпадъчни продукти, които се откриват в работната среда под формата на газове, пари, аерозоли или течности с конкретни качествени и количествени характеристики и оказват вредни въздействие въздуху организма. Промислените отрови имат различна химична характеристика като най-общо могат да бъдат разделени на две големи групи: неорганични и органични съединения.

#### **2.7.2.1.1 Атмосферни замърсители**

Според „Global burden of disease-2019“ замърсяването на въздуха се сочи като една от шестте водещи причини за инсулт [Johnson C. и съавт., 2019г.]. Служителите във всички професионални сектори са изложени на замърсители на въздуха, например по време на почивка, при отиване или връщане от работното място. Тези, които извършват физически активна работа и работа на открито (напр. строителни или селскостопански работници) имат значително по-висока експозиция [Vega-Calderón L. и съавт., 2021г.]. Основните замърсители на въздуха са шест: РМ 2,5 (прахови частици с аеродинамичен диаметър по-малък от 2,5 µm); РМ 10 (прахови частици с аеродинамичен диаметър по-малък от 10 µm), газови замърсители на въздуха (NO<sub>2</sub>, азотен диоксид; SO<sub>2</sub>, серен диоксид; CO, въглероден

оксид; O<sub>3</sub>, озон) [Niu Z. и съавт., 2021г.]. Точния механизъм, по който атмосферното замърсяване повишава риска от МСБ не е известен. Вероятно замърсителите промотират освобождаването на разтворими медиатори от белите дробове, предизвикващи системни събития, включително възпаление, коагулация на кръвта и атеросклероза, чрез директно преминаване на ултра фини частици в системното кръвообращение или чрез дисбаланс на автономната нервна система [Dong H. и съавт., 2018г.; Chen R. и съавт., 2017.]. Смята се, че РМ 2,5 предизвикват субклинични микроваскулаторни промени [Adar S. и съавт., 2010г.]. Всички тези патофизиологични механизми водят до повишаване на систоличното и диастоличното АН и хипертония, която доказано се среща по-често при пациенти изложени на атмосферни замърсители [Yang B. и съавт., 2018г.]. Проучванията свързват продължителната експозиция и с по-голяма честота на диабет тип 2 в по-млада възраст [Li Y. и съавт., 2019г.], метаболитен синдром [Wang Y. и съавт., 2022г.], предсърдно мъждене [Chen M. и съавт., 2021г.], повишена честота на удебеляване и прогресия на ИМК [Adar S. и съавт., 2013г.]. Corea F. и сътр. съобщават за лакуарни инциденти при вредно въздействие на РМ 10, което съответства и на по-висока честота на хипертония сред изследваните [Corea F. и съавт., 2012г.]. Такава зависимост с ХБМВ не се доказва [Wilker E. и съавт., 2016г.].

#### **2.7.2.1.2 Въглероден оксид (СО)**

Въглеродния оксид е газ без цвят, миризма и вкус. Отделя се при непълно горене, като се намира във високи концентрации в леарски и ковашки цехове, ЖП тунели, гаражи, при пожари. При по-тежките степени на интоксикация се наблюдават два синдрома на изявен неврологичен дефицит: на персистиращия неврологичен дефицит и интервална форма (т.е проявяваща се след „светъл период“) [Prockop L. и съавт., 2007г.], известни в литературата като „забавена постхипоксична енцефалопатия“.

Освен краткосрочни последици, остро отравяне с СО повишава дългосрочно риска от МСБ. През 2015г. Chia-Wei Lin и сътр. провеждат ретроспективен анализ, който доказва повишен дългосрочен риск от инсулт при пациенти преживели остро СО отравяне, като риска е най-висок през първите две години след инцидента, но остава висок и след 6-тата година. Честотата на съдовите инциденти се повишава най-вече при младите пациенти, а причината вероятно е принципно по-ниския процент на инсулти при млади хора и по-голямата честота на работни инциденти в тази възраст [Lin Ch. и съавт., 2016г.]. Механизма на мозъчна увреда включва хипоксия, редуциране на клетъчния кислороден метаболизъм, липидна пероксидация, водеща до оксидативно увреждане, разрушаване на съдовия ендотел и микроваскуларно увреждане [Parkinson R. и съавт., 2002г.]. Към това се добавя и засилената активност на  $\alpha$ 2-антиплазмина, която е отговорна за инактивирането на плазмина,

решаващ ензим за активиране на фибринолизата [Malayaman S. и съавт., 2011г.]. След остро отравяне се установява и повишена честота на хипертонична болест, които вероятно също имат значение за дългосрочната заболеваемост от инсулт [Lin Ch. и съавт., 2016г.; Kim H. и съавт., 2020г.]. Отравянето с СО повишава риска и от захарен диабет тип 2, вероятно по няколко механизма: директна исхемична увреда, възпалителна и имунологична реакция в множество органи, вкл. мозък и панкреас. Наблюдава се дисрегулация в глюкозо-чувствителната система, което води до нарушено глюкозно усещане, преяждане, намален разход на енергия, нарушено потискане на секрецията на глюкагон и намалена инсулинова секреция и като последствие развитие на затлъстяване и диабет тип 2 [Thorens B. и съавт., 2011г.; Mounien L. и съавт., 2010г.]. Като по-чувствителни групи се посочват младите (<35г.) и възрастните (>65г.) пациенти, женският пол и пациентите с придружаващи заболявания. Повишеният риск е наличен непосредствено след остро отравяне и продължава и при проследяване до 4-тата година [Huang C. и съавт., 2017г.].

Neslihan D. в своето проучване установява повишен пламен вискозитет и фибриноген в серума при работници, продължително експонирани на СО [Neslihan D. и съавт., 2010г.]. Те от своя страна се смята за независим рисков фактор за инсулт, ТИА асимптомни мозъчни лезии и болест на малките съдове [Grottemeyer K. и съавт., 2014г.; Aono Y. и съавт., 2007г.]. Хроничната експозиция се свързва и с повишена дебелина на ИМК [Davutoglu V. и съавт., 2009г.].

### **2.7.2.1.3 Тежки метали**

Тежките метали, включително Pb, Cu, Cd и металоид като (As) се считат за сериозна заплаха за човешкото здраве поради тяхната по-висока плътност и натрупване в биологичните системи [Chowdhury R. и съавт., 2018г.]. Тежките метали постъпват в организма през дихателната, храносмилателната система и през кожата, като метален прах или пари. Освен преофесионалната експозиция, в различни отрасли на индустрията, за интоксикацията има значение консумацията на замърсена вода (арсен) и тютюнопушенето (арсен и кадмий) [Kernan W. и съавт., 2014г.]. Металите и металоидите се свързват с повишена заболеваемост от ССЗ [Mendez M. и съавт., 2016г.], МСБ [Alexey A. и съавт., 2018г.], а напоследък, макар и изледванията да са ограничени на болест на малките мозъчни съдове [Patwa J. и съавт., 2020г.]. Тежките метали се свързват значително с цитоплазмените, ДНК и ядрените протеини, което води до оксидативно увреждане и увреждане на биологичните макромолекули [Carvalho C. и съавт., 2018г.]. Те генерират реактивни радикали като супероксиден анион ( $O_2^-$ ), хидроксил радикал ( $OH\bullet$ ), водороден пероксид ( $H_2O_2$ ) и синглетен кислород ( $1O_2$ ), които са продукт на дихателната верига в

митохондриите, при фотохимични и ензимни реакции [Nita M. и съавт., 2016г.]. Прекомерното генериране на свободни радикали може да активира възпалителния път и следователно да ускори прогресията на БММС. Описаните интимни патофизиологични механизми вероятно са отговорни и за ускоряване на атеросклеротични процес [Chien -Yu L. и съавт., 2020г.], вкл. и каротидна атеросклероза [Yu Ch. и съавт., 2013г.] при тези пациенти. Значение има и повишената честота на хипертония [Jing X. и съавт., 2020г.; Airton C. и съавт., 2021г.], диабет тип 2 [Konkel L., 2020г.] и дислипидемия [Purum K. и съавт., 2021г.]. Повишение стойности на АН при експонираните се свързват с повишена концентрация на Ендотелин- 1, повлияване на NO- зависимата вазодилатация, изменения в метаболизма на катехоламини и RAS- системата [Martins A и съавт., 2018г.].

#### **2.7.2.1.4.Органични разтворители:**

Органичните разтворители са разнородна група съединения, със сложна химична структура, съдържаща въглероден атом. Най-широко се използват във всички отрасли на промишлеността като средство за почистване, екстракция, разтваряне, поради силно липидоразтварящите свойства. Раличните групи имат различна липидоразтворимост, водоразтворимост, наркотичен ефект и ефект върху здравето на работниците.

В изследвания на Коцева и сътр. се предполага връзка между продължителната експозиция на органични разтворители и повишение на кръвното налягане сред работниците [Kotseva K. и съавт., 1998г.; Kaukiainen A. и съавт., 2006г.]. Sun и сътр. през 2005г. експериментално доказват блокирането на вазодилатативния ефект на NO върху съдовата стена от тринитротолуола и последващото повишаване на кръвното налягане при мишки [Sun Y. и съавт., 2005г.], което би могло да е вероятния механизъм. Хипертоничен ефект вероятно оказва хроничната експозиция и на бензин, ксилен, бензен, толуен, ацетон, тетрахлоретилен, както и комбинираното им въздействие в производството [Bener A. и съавт., 1996г.; Gericke Ch. и съавт., 2001г.; Mutti A. и съавт., 1992г.; Mohammadi S. и съавт., 2012г.].

Въздействието на органични разтворители (флуоровъглеродни аерозоли) се свързва с предсърдни и камерни екстрасистоли и предсърдно мъждене при млади работници [Speizer F. и съавт., 1975г.]. Доказва се подобен аритмогенен ефект и при тринитротолуена [Kurppa K. и съавт., 1984г.]. Счита се, че наблюдаваните нарушения в сърдечния ритъм се дължат на сензитизация на сърдечния миокард и създаване на ектопични огнища в миокарда, вследствие на въздействието на вредните субстанции [Reinhardt Ch. и съавт., 1971г.].

Въглеродният дисулфид е безцветен и има висока летливост и запалимост. Той се причислява към разтворителите поради, способността му да разтваря мазнини, каучук, фосфор, сяра и други елементи. В началото на 1900 г. CS<sub>2</sub> се използва в големи количества

по време на синтеза на вискозна коприна. CS<sub>2</sub> се абсорбира главно през белите дробове, в по-малка степен през очите и кожата. Целевите органи включват централната нервна система, сърдечно-съдовата система, периферната нервна система, репродуктивната система, очите и кожата.

Най-известния ефект на CS<sub>2</sub> върху здравето е увеличаване честотата на МСБ, поради предизвикване на атеросклеротични промени в кръвоносните съдове, дължащи се на разстройства в липидния метаболизъм [Chung H. и съавт., 2017г.]. Wojtczak-Jaroszowa и сътр. предполагат, че възможните механизми, чрез които въглеродният дисулфид играе роля при съдовите заболявания [Wojtczak-Jaroszowa, J. и съавт., 1989г.]:

- повишаване на кръвното налягане;
- повишени нива на холестерол в кръвта и/или индуциране на натрупване на липиди в съдовите стени;
- индуциране на процес на липидна пероксидация, което води до повишено кръвосъсирване;
- насърчаване на клетъчна мутация в артериалните стени.

Повечето проучвания не съобщават за промени в големите интра- и екстрацеребрални съдове и предполагат промени в регионалния мозъчен кръвоток, вследствие на микроангиопатни промени и болест на малките мозъчни съдове [Chuang W. и съавт., 2006г.]. Описани са лакунарни инфаркти в субкортикалното бяло вещество, базалните ганглии и мозъчния ствол [Huang C. и съавт., 1996г.; Cho S. и съавт., 2002г.], както и перивентрикуларни хиперинтензни лезии [Sabri O. и съавт., 1999г.]. Тези промени са вероятно една от причините за равитие и на токсична енцефалопатия [Ки М. и съавт., 2003г.]. При пациенти с продължителна експозиция се съобщава за 69.2% по-голяма честота на хипертония, 24,8% по-висока на МСБ и 24,5% на диабет [Chung H. и съавт., 2017г.]. Други изследвания съобщават за положителна асоциация между въглеродния дисулфид и метаболитен синдром [Jhun H. и съавт., 2009г.], по-висок риск от абдоминално затлъстяване, повишени стойности на глюкоза [Jhun H. и съавт., 2009г.], по-голям ИМК [Schramm A. и съавт., 2015г.], триглицериди и LDL [Egeland G. и съавт., 1992г.] и понижени на HDL [Luo J. и съавт., 2003г.] Според Vanhoorne и сътр., CS<sub>2</sub> влияе както на систоличното, така и на диастоличното кръвно налягане [Vanhoorne M. и съавт., 1992г.]. Вероятно промените в мозъка, описани на МРТ при експонираните не се дължат само на влиянието на CS<sub>2</sub>, а и на повишената честота на съдови рискови фактори при тези пациенти [Cha J. и съавт., 2002г.].

### 2.7.2.2 Физико-химични фактори- прахови аерозоли

Към производствата в висока експозиция на прах се отнасят открити и закрити рудници на рудо- и въгледобив, добирание на суровини и производството на строителни материали, металургия, машиностроене, текстилна промишленост, стъklarство, селскостопанско производство и др. Прахът може да се раздели на: органичен, неорганичен и смесен, като голямо значение за професионалната патология има неорганичният прах, съдържащ свободен или свързан силициев диоксид (SiO<sub>2</sub>).

Основното въздействие на праховите аерозоли е локално върху органите на дихателната система, водещо до развитие на фибротичен процес в белия дроб и нарушения на белодробната функция. Тези изменения се свързват с повишена заболяемост от инсулт и повишена инсулт-свързана смъртност [Lahousse L. и съавт., 2015г.], както и със субклинични инфаркти и лезии в бялото мозъчно вещество [Liao D. и съавт., 1999г.; Dodd J. и съавт., 2012г.]. При пациенти с нарушената белодробна функция се отчита по-висок процент на хипертоничната болест [Engström G. и съавт., 2001г.] и увеличена денонощна вариабилност на АН [Imaizumi Y. и съавт., 2014г.], застойна сърдечна недостатъчност и предсърдно мъждене, в сравнение с пациенти с нормална белодробна функция [Mapel D. и съавт., 2005г.]. Каротидните плаки, при пациенти с ХОББ, са по-нестабилни и има по-голяма вероятност от „разкъсване“, което потенциално може да доведе до исхемичен инсулт [Iwamoto H. и съавт., 2009г.; Lahousse L. и съавт., 2013г.]. Преките проучвания, търсещи директна връзка между МСБ и експозицията на силициев диоксид [Fan C. и съавт., 2018г.; Chen J. и съавт., 1992г.; Wyndham C. и съавт., 1986г.] и азбест [Hein M. и съавт., 2007г.; Toren K. и съавт., 2007г.], обаче дават противоречиви резултати.

### 2.7.2.3 Механични колебания

#### 2.7.2.3.1 Шум

Шумът е всеки неприятен нежелан и неприятен звук, който възпрепятства нормалната човешка дейност и влошава качеството на живот. В България около 44 % от работниците са изложени на шум, като най-засегнати са работещите в тежката индустрия, но засегнати са също и сферите на образованието, развлекателната дейност, селското стопанство и услугите. Проявите на шумовата патология най-общо могат да се разделят на специфични-засягащи слуховия анализатор и неспецифични-засягащи целия организъм [Попов Б., 2020г.]. Шумът въздейства като стресогенен фактор, с последващите патофизиологични промени в организма [Münzel T. и съавт., 2014г.]. При работници изложени на шум се съобщава за повишена заболяемост от ССЗ, но информацията е проворечива относно връзката му с мозъчносъдовите заболявания [Eriksson H. и съавт., 2018г.; Teixeira L. и съавт., 2021г.],

въпреки подобния рисков профил. Рискът за развитие на хипертонична болест при работници, изложени на шум е дозо-зависим, като при продължително въздействие над 85 db, рискът нараства три пъти [Bolm-Audorff U. и съавт., 2020г.]. Вероятно значение има и нарушения нощния сън и последващата дневна сънливост [Badran M. и съавт., 2015г.]. Процента на работниците, заболяващи от хипертония е по- малък при използване на лични предпазни средства [Inoue M. и съавт., 2005г.; Lin Y. и съавт., 2020г.], като това намалява и стойностите на АН при вече заболелите [Lusk S. и съавт., 2002г.].

Вероятно поради повишената секреция на кортизол, вследствие на стресогенния ефект на шума, се наблюдава инхибиция на секрецията на инсулин и повишаване на инсулиновата резистентност [Recio A. и съавт., 2016г.]. Wang H и сътр. провеждат мета-анализ през 2020г., който потвърждава рисковата му роля и за хроничната хипергликемия и диабет тип 2 [Wang H. и съавт., 2020г.], като най-голямо значение има нискочестотния шум [Chang T. и съавт., 2020г.].

### **2.7.2.3.2 Вибрации**

Вибрациите представляват механични колебания н материалните частици около едно равновесно положение. Според мястото на предаване/приемане на вибрациите те се разделят на: общи и локални. Общите вибрации оказват влияние на функциите на ССС, променят церебраната хемодинамика, влияят върху обменните процеси, дихателната и ендокринната функция и др.. Работници, застрашени от интензивно въздействие на общи вибрации са шофьори на наземни транспортни средства, товарни автомобили, трактори. Локалните вибрации влияят върху системата „рамо-ръка“, но ефекта им се разпространява върху целия организъм, често вредното им влияние се съчетава с високочестотен шум с голяма интензивност и вредния им ефект се комбинира. Застрашени професии са тези, в които се използват ръчни пробивни и удърни инструменти – рудодобив, въгледобив, дърводобив, металургия, строителство и др.

Научните изследвания свързани с въздействието на вибрациите върху мозъчно-съдовите заболявания и влиянието им спрямо рисковите фактори за МСБ са оскъдни и с голяма давност. Наблюдава е по- голяма честота на хипертония при работница изложени на високи нива на шум (105-116 dB) и вибрации [Idzior -Walus B. и съавт., 1987г.], а честотата се повишава с увеличаване на трудовия стаж [Drobyshev V. и съавт., 2002г.]. В България, Цветков и Цачева установяват по-висок процент на хипертония и ИБС сред мъже и жени- „blue-collar“, експонирани на вибрации, в сравнение с неекспонирани „white-collar“ работници [Цветков Д. и съавт., 1990г.]. Ларко и сътр. проучват честотата на ЗД тип 2 сред

руски миньори, изложени на професионални вибрации и установяват 5 пъти по- висока заболяемост сравнено с общата популация [Lapko I. и съавт., 2017г.].

#### **2.7.2.4 Производствен микроклимат**

Понятието производствен микроклимат представлява съвкупността от физични и метеорологични фактори на въздушната среда, каквито са температурата, влажността, движението на въздуха и инфрачервената радиация, които въздействат върху тялото на човека при осъществяване на трудовата му дейност. Най- голямо въздействие върху организма има температурата на въздуха, като останалите фактори имат адитивно значение. Най-засегнати от прегряващия работен микроклимат са работниците, които работят на слънце, в неклиматизирани работни помещения, както и тези, които извършват тежка работа, или носят защитно облекло. Работниците работещи при повишена температура на работната среда, са рискови за развитие на хипертонично-свързани заболявания (хипертонияна болест, мозъчно-съдови и бъбречни заболявания) [Hobbesland A. и съавт., 1997г.; Erikssen J. и съавт., 1990г.]. Вероятно това се дължи на повишена симпатиковата активност [Gravel H. и съавт., 2021г.] и факта, че горещия микроклимат повишава нивата на професионален стрес [Dehghan H. и съавт., 2016г.]. Работници, които имат по-малък контрол върху работата си по-трудно регулират излагането си на топлина [Yoon J. и съавт., 2021г.]. В България, Вангелова и сътр. изследват честотата на друг рисков фактор за МСБ- дислипидемия при работници, експонирани на горещ микроклимат и потвърждават по- голямата честота на дислипидемия, за сметка на повишени нива на тотален холестерол, LDL-хол. и съотношение ТС/HDL-C [Вангелова К. И съавт., 2006г.]. Подобен и ефекта на охлаждащия микроклимат. Студа активира симпатиковата и ендокринната система, което води до повишено АН и повишен вискозитет на кръвта [Gasparrini A. и съавт., 2015г.] Едновременно с това, използването на лични предпозни средства подобрява стойностите на АН [Kenny G. и съавт., 2018г.]. Жените са сочени за по- чувствителна група по отношение на студово-свързните стимули, особено тези с диагностицирана ХБ [Bortkiewicz A. и съавт., 2006г.].

#### **2.8 Изводи от литературния обзор**

В литературата се разглеждат обстойно изменяемите и неизменяемите съдови рискови фактори за асимптомни исхемични нарушения на мозъчното кръвообръщение. Недостатъчно са проучени факторите на работната среда и професионалните вредности, като рискови фактори за мозъчно-съдова болест, особено в предклиничния стадий. Единични и противоречиви са изследванията през последните години доказващи негативното влияние на



различни вредности от работната среда върху заболяемостта и контрола на хипертоничната болест, захарния диабет, диалипидемията и други изменяеми рискови фактори.

При анализа на литературните данни в България не се откриват научни изследвания търсещи връзка между професионалните фактори и симптомната и асимптомната мозъчно-съдова болест. Налага се провеждането на нови, съвременни научни изследвания, поради динамично променящите се условия на труд, свързани с въвеждане на нови технологии и производствени процеси, които допринасят за поява на различни рискови фактори. По-задълбочени изследвания в тази насока биха подпомогнали първичната профилактика сред работниците и биха намалили заболяемостта, болестността, инвалидизацията и смъртността от мозъчно-съдови заболявания в работоспособна възраст.

### **3. Цел и задачи**

#### **3.1. Цел**

Да се проучи ролята на професионалните фактори в развитието на асимптомни исхемични нарушения на мозъчното кръвообръщение, при пациенти в работоспособна възраст.

#### **3.2. Задачи**

1. Да се проучи влиянието на демографските фактори- пол и възраст, върху честотата на асимптомната мозъчно-съдова болест;
2. Да се проучи честотата на изменяемите рискови фактори (хипертонична болест, захарен диабет, предсърдно мъждене и трептене, сърдечна недостатъчност) при пациенти, с данни за асимптомни нарушения и да се направи оценка на риска;
3. Да се проучи влиянието на професионалните фактори (трудов стаж, длъжност, режим на труд, продължителност на работния ден, вид труд, местоположение на работния процес, работна поза, движения и норма) върху риска за асимптомни лезии;
4. Да се определи връзката между трудовите фактори и придружаващите рискови фактори за мозъчно-съдова болест, при пациенти с данни за МРТ лезии;
5. Да се проучи влиянието на нивата на професионален стрес върху риска за асимптомни МРТ лезии;
6. Да се оцени влиянието на асимптомните лезии върху когнитивните способности на пациентите;

#### **4. Работни хипотези**

1. При пациенти, с данни на МРТ лезии се отчита повишена честота на изменяеми съдови рискови фактори- хипертонична болест, захарен диабет, предсърдно мъждене/трептене, сърдечна недостатъчност;
2. При работещите повече от 55 часа/седмично има повишен риск от асимптомни исхемични нарушения;
3. Съществува зависимост между експозицията на газове и хипертоничната болест;
4. Високите нива на професионален стрес се свързват с повишена честота на асимптомни нарушения;
5. При пациенти с данни за асимптомни лезии се отчитат по-ниски резултати при оценяване с МоСА тест;

#### **5. Материал и методи**

##### **5.1. Материал**

Обект на изследването са общо 151 пациенти, разделени в две групи. Първата група се състои от 41 пациента, със съдови рискови фактори, без анамнестични и клинични данни за мозъчен инсулт или ТИА, с наличие на магнитно-резонансни промени, описващи се като хиперинтезни лезии на бялото мозъчно вещество с вероятно съдова етиология, лакунарни инфаркти, мозъчни микрохеморации или мозъчна атрофия. Втората група включва 110 пациента, със съдови рискови фактори, без анамнестични и клинични данни за мозъчен инсулт или ТИА, без наличие на магнитно-резонансни промени.

Проучените пациенти са хоспитализирани във Втора неврологична клиника по нервни болести с ОЛОМИ и ОИЛНБ на УМБАЛ „Св. Марина“-Варна, в периода февруари 2019г-май 2022г.

##### **Включващи критерии-пациенти с АИНМК:**

- Възраст между 18 и 64 години;
- Работещи към момента на изследването;
- Наличие на поне един съдов рисков фактор;
- Без анамнестични и клинични данни за мозъчен инсулт или ТИА;
- Проведено невроизобразяващо изследване- МРТ на главен мозък, с данни за хиперинтезни лезии на бялото мозъчно вещество с вероятно съдова етиология, лакунарни инфаркти, мозъчни микрохеморации или мозъчна атрофия;
- Пациенти с подписано информирано съгласие;

### **Включващи критерии- контроли:**

- Възраст между 18 и 64 години;
- Работещи към момента на изследването;
- Наличие на поне един съдов рисков фактор;
- Без анамнестични и клинични данни за мозъчен инсулт или ТИА;
- Проведено невроизобразяващо изследване- МРТ на главен мозък, без данни за патология на нервната система;
- Пациенти с подписано информирано съгласие;

### **Исключващи критерии:**

- Пациенти на възраст под 18 и над 64 години;
- Безработни към момента на изследването;
- Липса на съдови рискови фактори;
- Наличие на анамнестични и клинични данни за мозъчен инсулт или ТИА;
- Наличие на промени от МРТ изследване, характерно за други заболявания на нервната система;
- Липса на подписано информирано съгласие;

## **5.2. Методи**

### **5.2.1 Клинично изследване**

За постигане на поставените цели и задачи, на пациентите от двете групи, отговарящи на включващите критерии бяха:

- събрани пълни анамнестични данни, във връзка с техните настоящи и минали оплаквания, тяхната професионална анамнеза и придружаващи им заболявания. Информацията бе събрана лично от пациентите и от наличната медицинска документация;
- снети подробни соматичен и неврологичен статус;

### **5.2.2 Съдови рискови фактори (СРФ)**

Бяха събрани данни за съдовия рисков профил на участниците. Като източници на информация бяха използвани анкета, попълнена от пациента и придружаващата медицинска документация.

- Неизменяеми рискови фактори- възраст и пол;
- Изменяеми РФ (документирани и новооткрити)
  - Съдови РФ- хипертонична болест, захарен диабет, ритъмно-проводни нарушения, хронична сърдечна недостатъчност, исхемична болест на сърцето, други сърдечни заболявания, дислипидемия;
  - Поведенчески РФ- тютюнопушене и употреба на алкохол;

### **5.2.3 Професионални рискови фактори (ПРФ)**

Информацията, във връзка с професионалните вредности, бе събрана чрез анкетен метод и скала оценяваща нивото на професионален стрес.

Изследвани ПРФ:

- Професионален маршрут- години трудов стаж, заемана длъжност;
- Фактори на трудовия процес- тежест, напрежение, работна поза, работни движения, режим на труд и почивка;
- Фактори на работната среда- микроклимат, механични колебания, прах, наличие на химични вредности;
- Професионален стрес- нива и обуславящи го особености на работния процес;

### **5.2.4 Лабораторни изследвания**

Лабораторните изследвания да проведени в клинична лаборатория на УМБАЛ „Св. Марина“-Варна, посредством автоматичен биохимичен анализ, чрез консолидираща система ADVIA 1800 ++.

Дислипидемия е приета при пациенти, провеждащи предхождащо хоспитализацията, лечение с липид-понижаващи медикаменти или при такива, с констатирани повишени нива на серумните липиди по време на болничния престой.

### **5.2.5 Невроизобразяващи изследвания**

Магнитно-резонансните изследвания са проведени с апарат Siemens Magnetom 3T в Отделение от Образна диагностика към УМБАЛ „Св. Марина“- Варна.

Пациентите, участващи в изследването бяха разделени на две групи, в зависимост от наличието на МРТ промени:

- С невроизобразяващи данни за АИНМК;
- Без невроизобразяващи данни на АИНМК;

При първата група беше оценено наличието на различните по вид изменения:

- Хиперинтензни лезии на бялото мозъчно вещество, с пресполагаемо съдов произход- беше приложена визуална оценка по модифицирана скала на Fazekas. Скалата оценява броя и разпространението на хиперинтензитетите и включва 4 степени (Приложение 1);
- Лакунарни инфаркти;
- Микрохеморагии;
- Мозъчна атрофия;

## 5.2.6 Оценъчни скали

### 5.2.6.1 The Workplace Stress Scale (WSS)- (Приложение 2)

The Workplace Stress Scale е разработена от Marlin Company, North Haven, CT, САЩ, и Американския институт по стрес, Yonkers, Ню Йорк, САЩ (2001 г.). WSS се състои от осем елемента, включващи определени твърдения за емоционалното състояние на изследвания по време на работа. Скалата е в петобален формат на отговора, вариращ от никога (оценен с 1) до много често (оценен с 5). Точките с номера 6, 7 и 8 се оценяват обратно. Високите резултати са показателни за по-високи нива на стрес на работното място. Общите резултати на изследваните се тълкуват, както следва:

- $\leq 15$ т.- относително спокойни;
- 16–20т.- ниски нива на проф. стрес;
- 21–25- умерени нива;
- 26–30т.- високи нива;
- 31–40т.- потенциално опасно ниво на професионален стрес.

### 5.2.6.2 Montreal Cognitive Assessment Test (MoCA)- (Приложение 3)

MoCA тестът се използва като скрининг на начално когнитивно увреждане при различни неврологични заболявания. Съдържа 30 въпроса, в раздели, оценяващи различни направления на когнитивно функциониране и мисловна дейност (екзекутивни функции, наименуване, памет, внимание, език, обобщение, ориентация). Оценява се в точки от 0 до 30т., като по- ниския резултат показва по-тежко когнитивно увреждане:

- $\geq 26$ т. норма
- 18-25т.- минимално увреждане
- 10-17т.- умерено увреждане
- $< 10$ т. тежко увреждане

### 5.2.6.3 Patient Health Questionnaire-9 (PHQ-9)- (Приложение 4)

PHQ-9 се използва като въпросник за скрининг, мониторинг и измерване на тежестта на депресията. Състои се от 9 въпроса, имащи отношение към депресивни симптоми през последните 2 седмици преди изследването. Отговорите се оценяват от 0т. (никога) до 3т. (почти всеки ден), в зависимост от големината на времевия прозорец, в който твърдението е било валидно за пациента. Точките за отделните отговори се сумират, а по-високия резултат показва наличие на по-тежки депресивни симптоми.

- 0-4т.- без депресивни симптоми
- 5-9т.- минимални симптоми
- 10-14т.- умерено-изразена депресия
- 15-19т.- умерено-тежка депресия
- 20-27т.- тежка депресия

#### **5.2.6.4 Анкетна карта- (Приложение 5)**

За целите на проучването, участниците попълваха анкетна карта, разработена от изследващия. Бланката съдържа 5 раздела- общи данни, Придружаващи заболявания, Вредни навици, Свободно време, Професионален маршрут, Настояща месторабота, Клинична картина.

#### **5.2.7. Статистически методи за обработка на данните**

Статистическата обработка на данните се извърши с компютърна програма SPSS v25 и Jamovi 2.2.0. Графичното представяне на данните бе представено с помощта на Jamovi 2.2.0 и Microsoft Excel, Windows 10.

Настоящата работа включи различни дескриптивни и аналитични методи базирана на параметрични и непараметрични тестове адресиращи задачите на изследването:

- Дескриптивни методи

Дескриптивен анализ бе използван за описание на основните характеристикки на извадката и на показателите включени в изследването. За основа на анализа са използвани измерители на централните тенденции като средна аритметична стойност, стандартно отклонение, минимални-максимални стойности в ранг и непараметрични тестове като Хи-квадрат тест и кростабулация (Chi-square test and crosstabulation) при търсене на значими разлики в честотно представяне на категорийни стойности. Статистическа значимост при непараметричните тестове е приемана при  $p \leq 0.05$ .

- Аналитични методи

- 3.2.1. Independent T –test бе използван за сравняване на средните стойности на различни показатели между двете групи пациенти- с и без промени след МР изследване. Статистически значими бяха разликите между групите при  $p \leq 0.05$ ;
- Корелационен анализ по метода на Спирман ( $\rho$ ) е използван за изследване на зависимостите между различни показатели за установяване на силата на тяхното взаимно въздействие. Степента на асоциация между променливите е определяна като значителна при  $r > 0.5 < r = 0.7$ ; голяма при  $0.7 < r = 0.9$  и изключително голяма при  $r > 0.9$  при  $p \leq 0.05$ ;
- Логистична регресия бе използвана за установяване на Относителния риск (Odds ratio= OR) в пациентската група. Стойности над 1 се определят като рискови. Статистически значими са онези резултати с  $p > 0.05$ ;

## **6. Собствени резултати**

### **6.1 Изследвана популация**

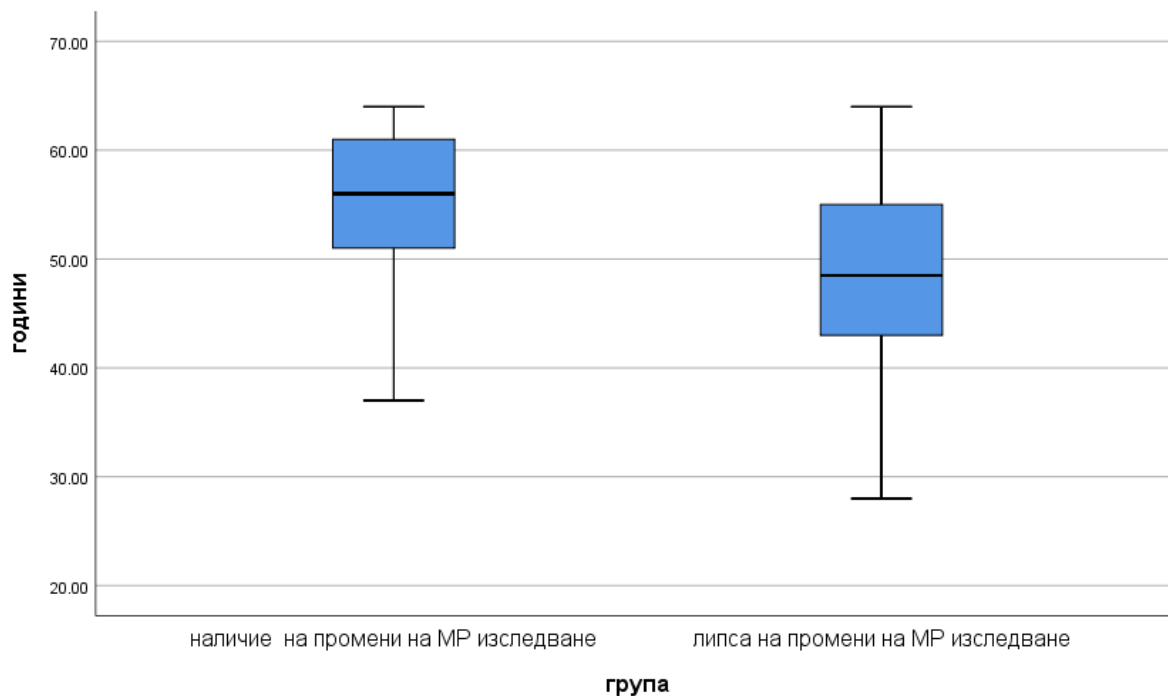
Обект на проучването са общо 151 участника, преминали през Втора неврологична клиника на УМБАЛ „Света Марина“ за периода 02.2018г- 05.2022г., разпределени в 2 групи:

- 41 пациенти с данни на асимптомна МСБ (наличие на хиперинтензни лезии на бялото мозъчно вещество, асимптомни инфаркти, микрохеморагии и/или мозъчна атрофия от МРТ изследване);
- 110 пациенти без данни за асимптомна мозъчно-съдова болест, с наличие на рискови фактори на МСБ (контроли);

### **6.2 Сравнителна статистика**

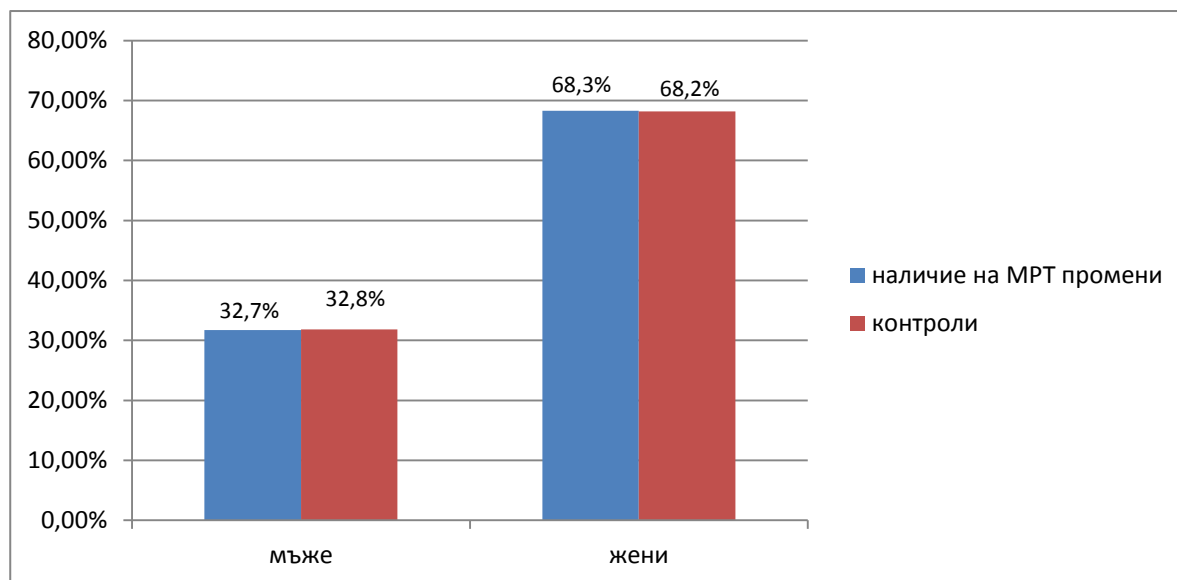
#### **6.2.1 Демографска характеристика и общи данни**

Средната възраст на пациентите с данни за аМСБ е  $54.61 \pm 6.719$ , а при контролите е по-ниска-  $48.5818 \pm 7.91165$ , като се наблюдава статистическо значимо различие между двете групи ( $p=0.0001$ ) (фиг.1).



**Фиг.1** Разпределение на пациентите според възрастта

Наблюдава се относително еднакво разпределение по отношение на пола в двете групи, като се отчита превес на жените сред пациентите, както в групата с наличие на данни за МРТ промени- 28 (68,3%), така и в контролната група 75 (68,2%) (фиг.2).

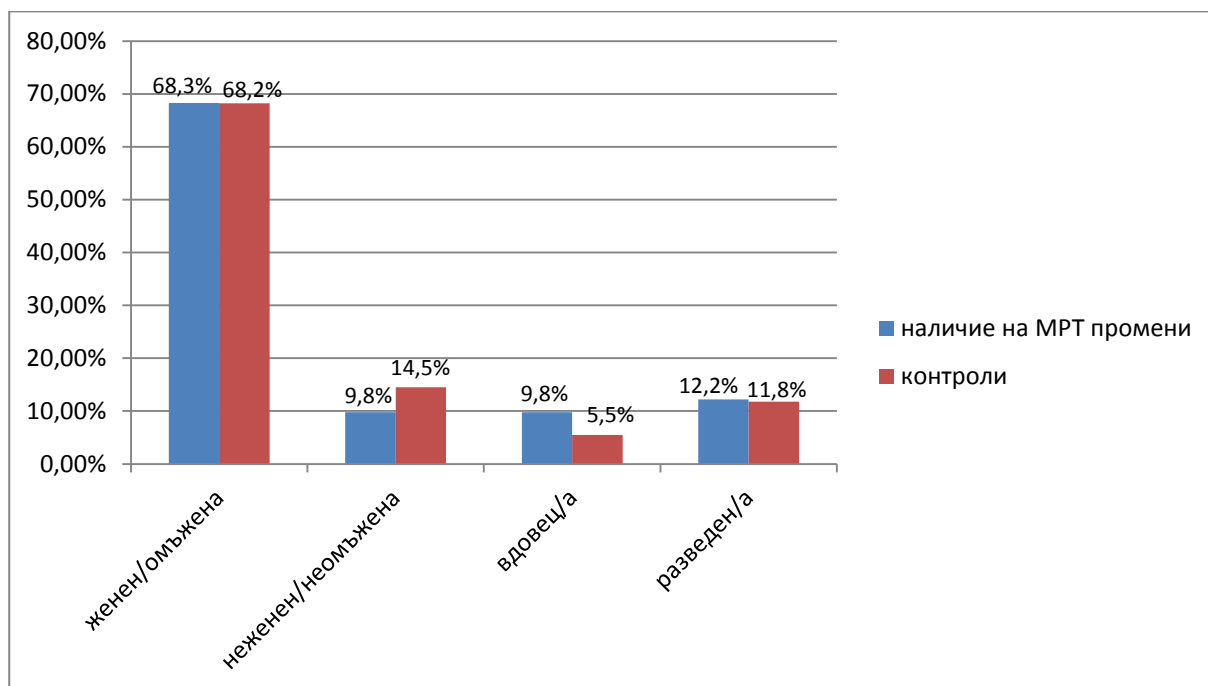


**Фиг.2** Разпределение на пациентите според пола

Според семейното си положение двете групи отново не показват сатистически значими различия ( $p=0,999$ ), като водещ е дела на „женен/омъжена“, съответно 28 (68,3%) в групата, с наличие на промени и 75 (68,2%) в контролната група. При пациентите, без МРТ изменения

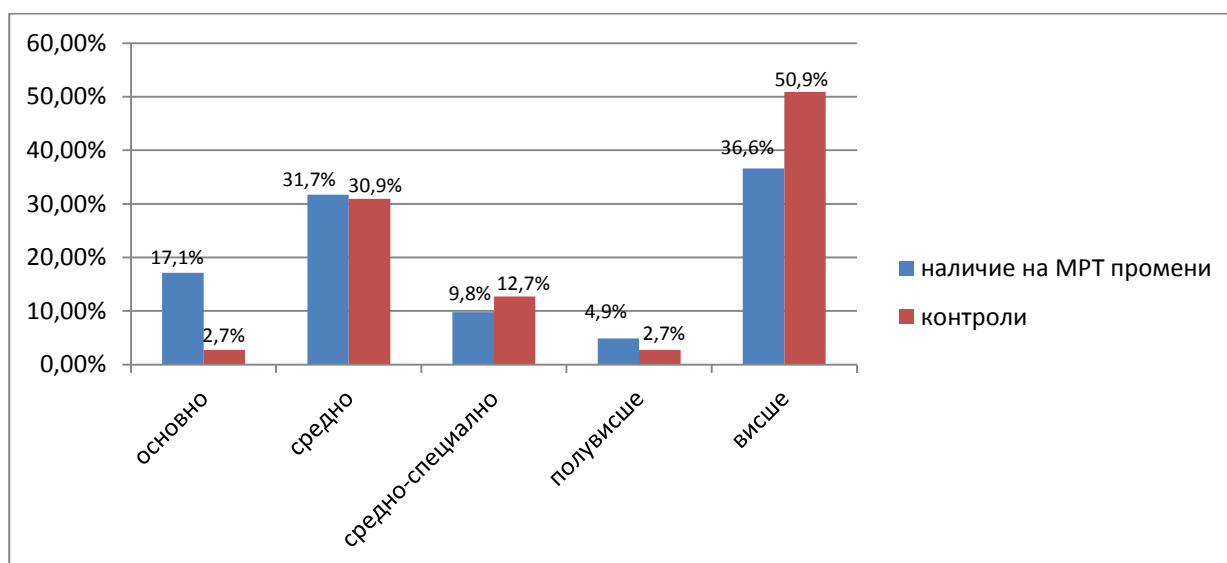


се набелязва по-висок процент на „неженен/неомъжен“- 16 (14,5%), спрямо 4 (9,8%) в другата група (фиг.3).



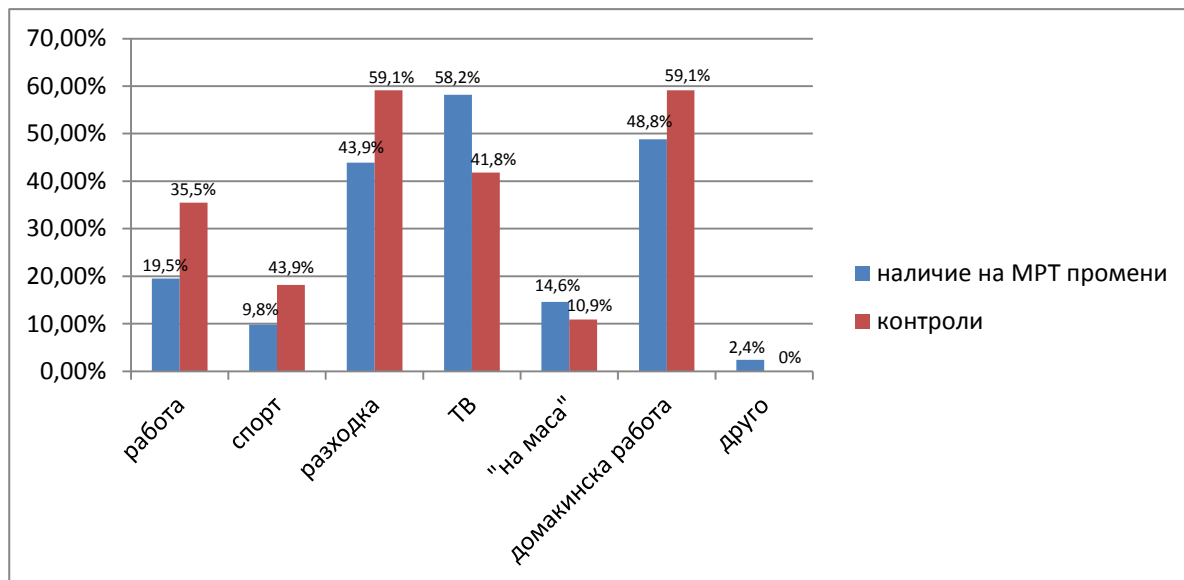
**Фиг.3** Разпределение на пациентите според семейното положение

Сред пациентите от проучените групи, се установява най-голям дял на тези с висше образование, съответно: 15 (36,6%) в групата с данни за промени на МРТ и 56 (50,9%) в контролната група, с наличие на статистическа значима разлика ( $p= 0,024$ ). Делът на участниците с „основно образование“ в групата с МРТ промени е значително по-висок - 7 (17,1%), сравнен с 3 (2,7%) при контролите (фиг. 4).



**Фиг.4** Разпределение на пациентите според степента им на образование

Статистическите данни показват по-висока честота на занимания през свободното време, свързани с повече физическа активност (спорт- 43,9%, разходка 59,1%, домакинска работа- 59,1%), сред пациентите –контроли. Съответно по-статични занимания („на маса“- 14,6%, „пред ТВ“-58,2%), при тези с налични МРТ промени.

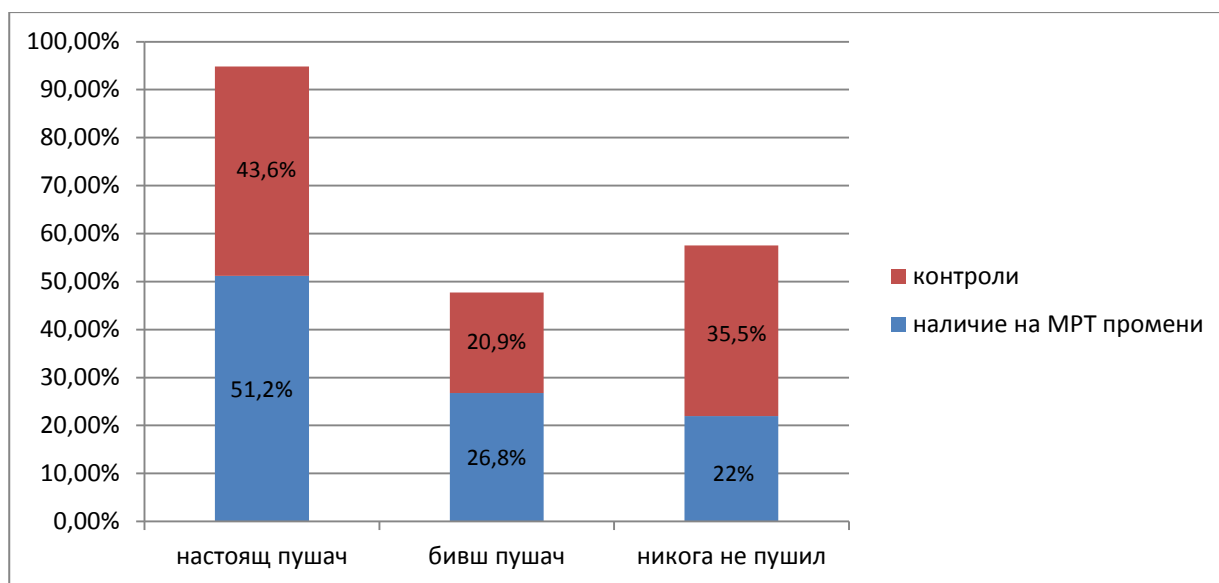


**Фиг.5** Разпределение на пациентите, според активности в свободното време

## 6.2.2 Риск профил

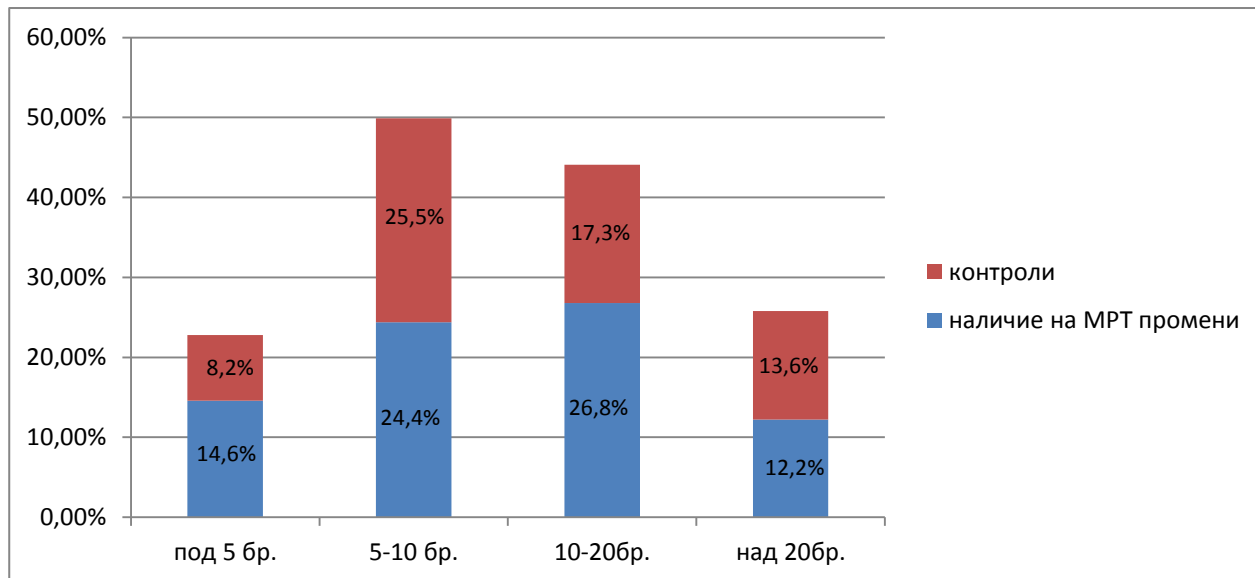
### 6.2.2.1 Поведенчески рискови фактори

Тютюнопушенето е чест рисков фактор, като е с относително еднаква честота сред изследваните групи. Наблюдава се лек превес на пушачите в групата, с наличие на МРТ промени- „настоящи пушачи“- 21 (51,2%), „бивши пушачи“- 11 (26,8%), а при контролите съответно 48 (43,6%) „настоящи пушачи“ и 23 (20,9%) „бивши пушачи“ (p=0,279) (фиг.6).



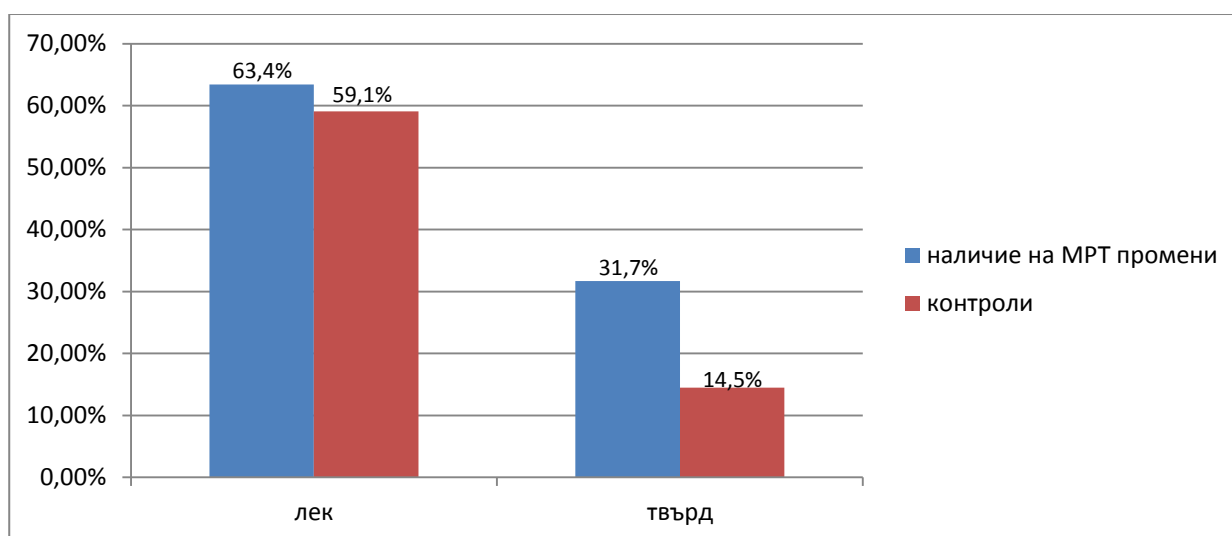
**Фиг.6** Разпределение на пациентите според тютюнопушене

Разпределението според „среден брой цигари дневно“ между двете групи не показва статистичеко значима разлика ( $p=0,355$ ). В групата с наличие на промени най-голям е дела на пациентите, които пушат 10-20 бр/ дневно- 11 (26,8%), а при контролната група са 19 (17,3%)(Фиг.7).

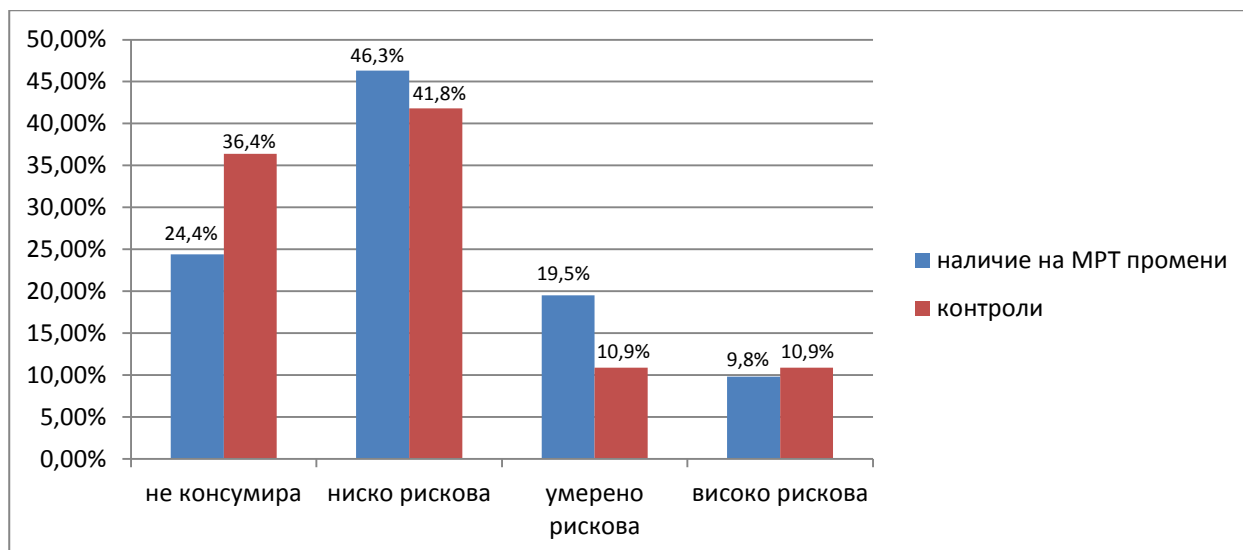


**Фиг.7** Разпределение на пациентите според „брой изпушени цигари дневно“

При пациентите, с наличие на промени се наблюдава по- висока честота на прием на „твърд“ алкохол ( $p=0,017$ ), като по отношение на „лекия“ разпределението е относително еднакво на изследваните групи (фиг.8). По отношение на степента на консумация на алкохол, най-голяма част от пациентите от двете групи съобщават за „ниско рискова консумация“ ( $p=0,370$ ) (фиг.9).



**Фиг.8** Разпределение на пациентите според вида алкохол, който приемат



**Фиг.9** Разпределение на пациентите според консумацията на алкохол

### 6.2.2.2 Основни изменяеми рискови фактори

Дислипидемията е най-честия изменяем рисков фактор за МСБ сред изследваната популация. Повишен общ холестерол се установява при 70,7% от пациентите с наличие изменения на МРТ и при 62,7% от контролната група ( $p=0,359$ ). Повишен LDL съответно при 78% и 82,9% ( $p=0,511$ ), а хипертриглицеридемия при 46,3% от изследваните, с данни за изменения и 36,4% при тези с нормален МРТ ( $p=0,264$ ).

Хипертоничната болест е втория по честота рисков фактор (диагностицирана в миналото или новодиагностицирана в клиниката). Среща се при 31 (75,7%) от пациентите, с налични изменения и 38,3% от контролите, с наличие на значима разлика ( $p=0,004$ ).

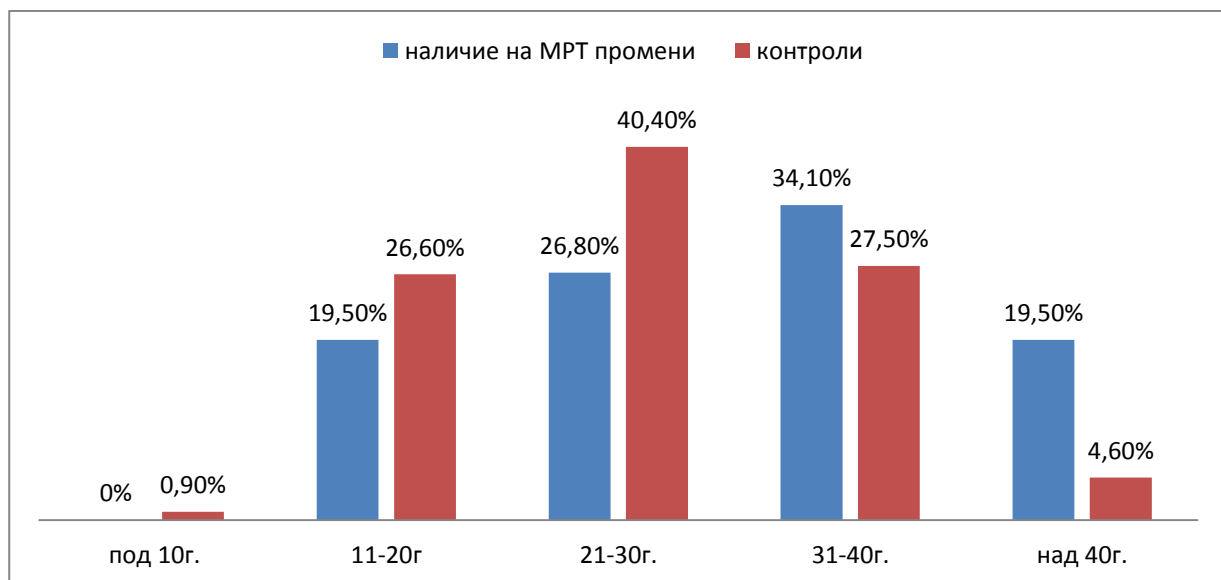
На трето място се нарежда захарния диабет, наличен като заболяване при 17,1% в групата с изменения и 4,5% от контролите ( $p=0,011$ ). Ишемичната болест на сърцето и сърдечната недостатъчност показват също статистически значима по-висока честота в групата с МРТ изменения (ИБС  $p=<0,001$ ; СН  $p=0,016$ ). С най-малък дял, сред изследваните изменяеми рискови фактори, са предсърдното мъждене/трептене, но отново с по-висок процент при пациентите, с данни за изменения- 4,9% и 0,9% при контролите ( $p=0,120$ ) (таб.5).

<u>Рискови фактори</u>	<u>Наличие на МРТ промени</u>	<u>Контроли</u>	<u>p-стойност</u>
Хипертонична болест	75,7%	38,3%	<b>0,004</b>
Захарен диабет	17,1%	4,5%	<b>0,011</b>
Предсърдно мъждене/трептене	4,9%	0,9%	0,120
Сърдечна недостатъчност	7,3%	0%	<b>0,016</b>
Ишемична болест на сърцето	17,1%	1,8%	<b>&lt;0,001</b>
↑ Общ холестерол	70,7%	62,7%	0,359
↑ LDL	78%	82,7%	0,511
↑ Триглицериди	46,3%	36,4%	0,264

**Таб.5** Разпределение на пациентите според изследваните изменяеми рискови фактори

### 6.2.2.3 Професионални фактори

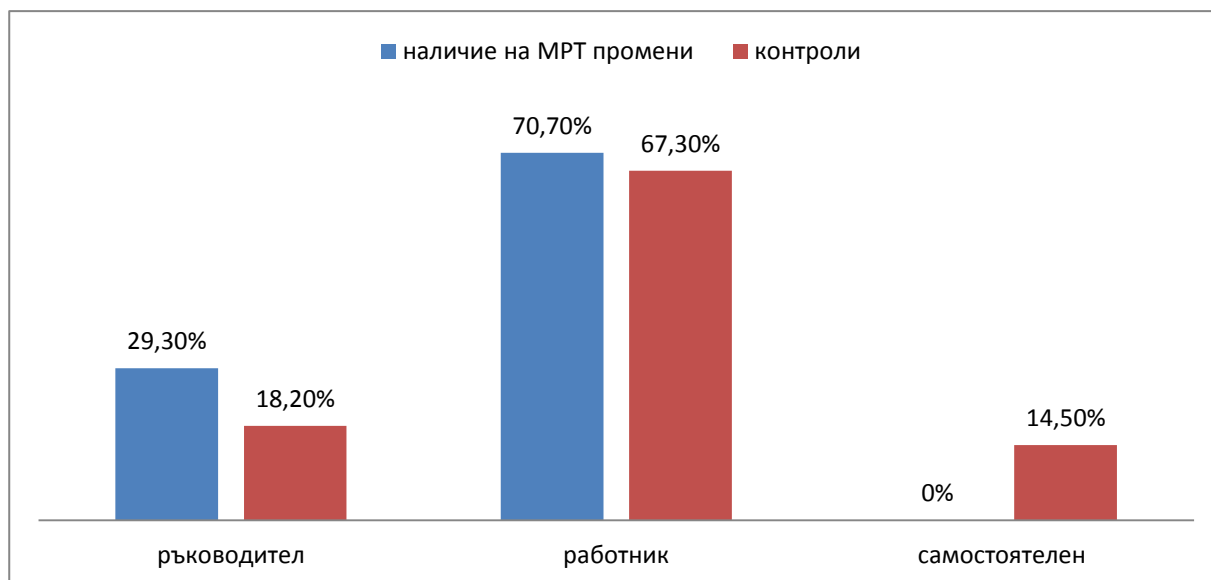
Според нашето проучване най-големия дял от пациентите, с налични МРТ изменения са с трудов стаж между 31-40 год. (34,1%), докато контролите съобщават за по-кратък трудов стаж- 21-30год. (40,4%). От графиката се вижда, че при по-дълъг трудов стаж преобладава дела на пациентите, с МРТ промени и обратно при контролите преобладава по-краткия трудов стаж-под 30год. (p=0,032) (фиг.10).



**Фиг.10** Разпределение на пациентите според трудов стаж

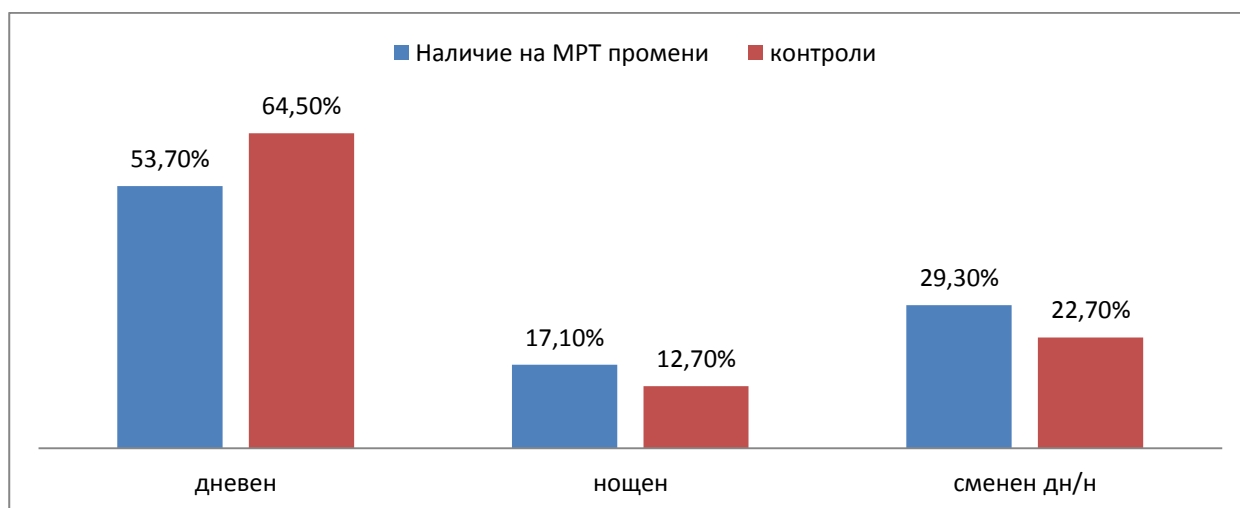
Най-голяма част от участниците, от двете групи определят длъжността си като „работник“ - 70,7% от пациентите, с МРТ изменения и 67,3% от тези без изменения, като

„ръководител“ се определят 29,3% от участниците с изменения и 18,2% с нормално МРТ изследване ( $p=0,052$ ). Графиката показва по-забележима разлика между пациентите, определили длъжността си като „работещ самостоятелно“ - 0% от експименталната група и 14,5% от контролната (фиг.11).



**Фиг.11 Разпределение на пациентите според длъжността**

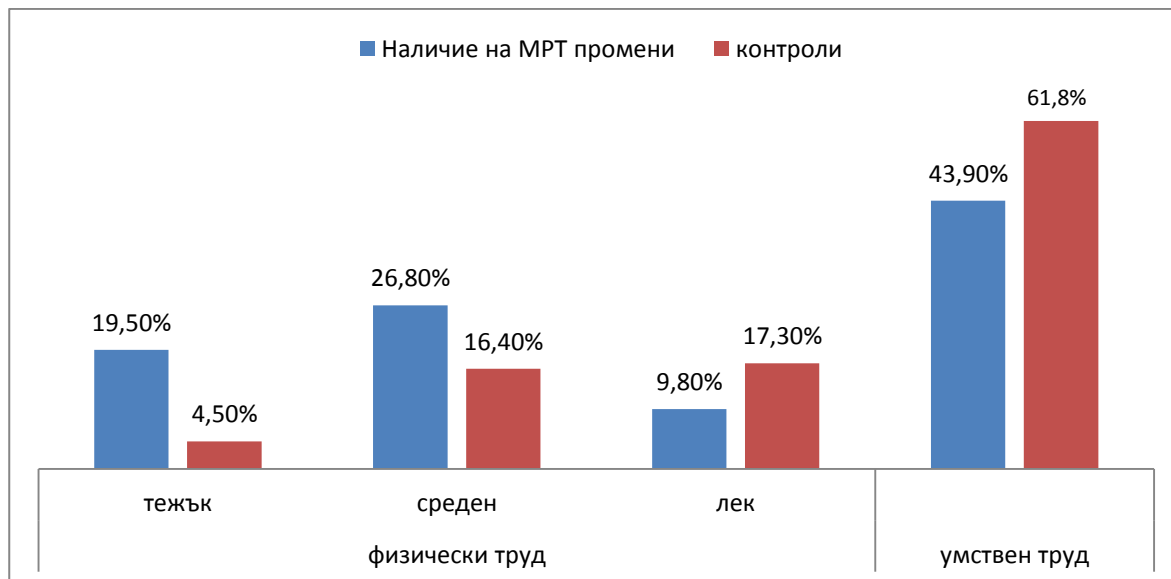
По отношение режима на труд пациентите показват относително еднакво разпределение ( $p=0,472$ ). От графиката е видимо, че дяловете на участниците, с МРТ изменения, полагащи нощен труд са по-високи (само нощни смени- 17,1% и дневни/нощни смени-29,3%) (фиг.12).



**Фиг.12 Разпределение на пациентите според режима на труд**

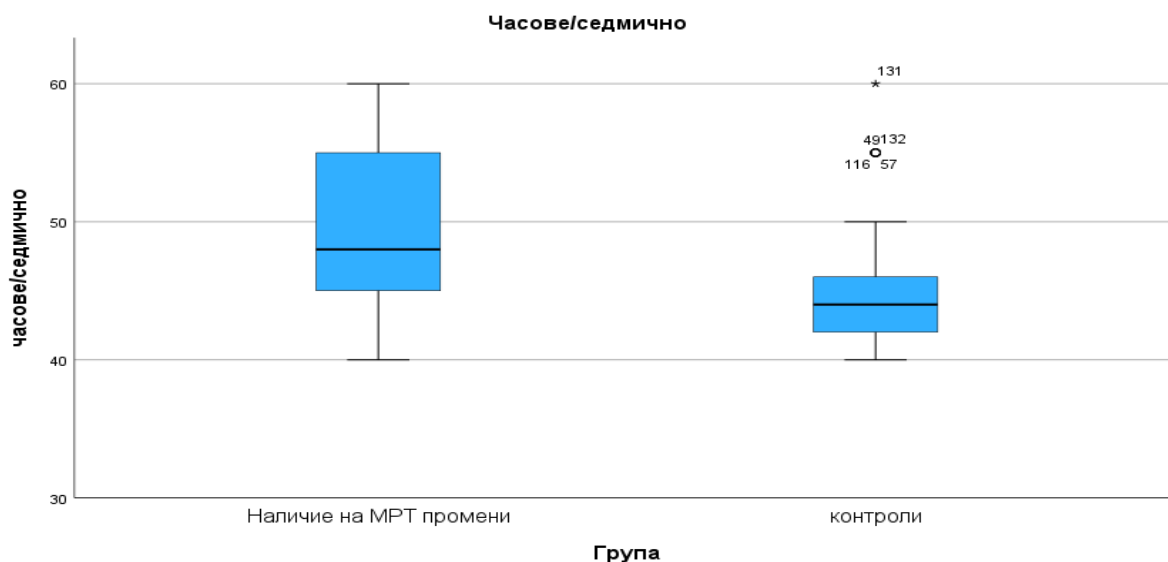
Нашите резултати показват различия по-отношение вида на труда в двете групи, макар и без статистичека значимост ( $p=0,077$ ). По-голяма част от пациентите, с данни на МРТ изменения посочат, че извършват „предимно физически труд“ -56,1%, докато при

контролите- 38,2%. По отношение тежестта на физическия труд, в експерименталната група преобладават участниците извършващи „среден“ (26,8%) и тежък (19,5%) физически труд ( $p=0,007$ ). (фиг.13).



**Фиг.13** Разпределение на пациентите според вид на труда

При пациентите с наличие на МРТ промени се изчислява по-висок среден брой работни часове/седмично- $48,41 \pm 6,26$ , в сравнение с  $44,45 \pm 3,85$  часа при контролната група. Установява се съществена разлика между двете групи по отношение този показател ( $p < 0,001$ ) (фиг.14).



**Фиг.14** Среден брой часове/седмично

Проучени бяха също и характеристиките на трудовия процес на участниците от двете групи. Според местоположението на работния процес пациентите показват статистическо

значима разлика ( $p=0,046$ ), 14,6% от пациентите, с данни за МРТ промени, работят на открито и само 4,5% от контролите.

По отношение на работната поза, пациентите от двете групи, които се трудят „седнали“ или „изправени“ са с относително еднакви дялове. Значимо по-голям процент от участниците, с МРТ промени, съобщават за „принудителна“ работна поза (19,5%), докато при контролите се наблюдава по-висок дял на „разнообразната“ поза (28,2%) ( $p<0,001$ ).

Преобладаващата част от двете групи съобщават за „разнообразни“ работни движения. Изчислява се обаче статистически значим по-голям дял на пациентите с МРТ промени, извършващи „еднообразни“ движения (39,0%), спрямо 21,8% при тези без изменения ( $p=0,033$ ).

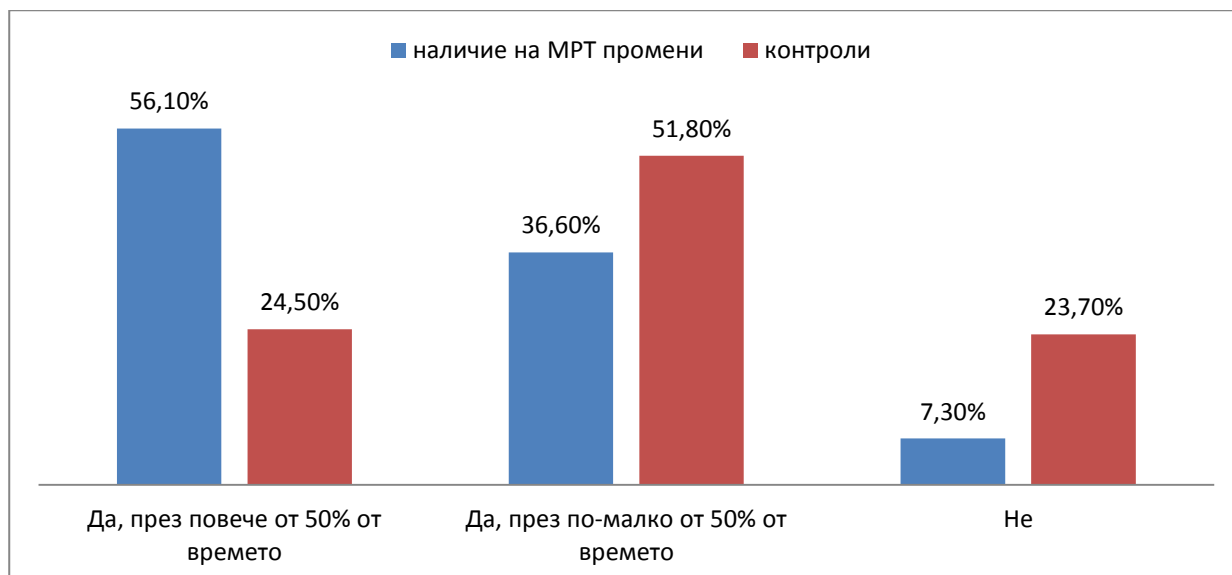
Участниците не показват значими различия по отношение наличието на „работна норма“ за изпълнение ( $p=0,476$ ) (таб.6).

Фактори на трудовия процес		Наличие на МРТ промени	контроли	Р-стойност
местоположение	На открито	14,6%	4,5%	<b>0,046</b>
	В закрито помещение	85,4%	95,5%	
Работна поза	седнал	43,9%	40,9%	<b>&lt;0,001</b>
	изправен	34,1%	27,3%	
	принудителна	19,5%	3,6%	
	разнообразна	2,4%	28,2%	
Работни движения	еднообразни	39,0%	21,8%	<b>0,033</b>
	разнообразни	61,0%	78,2%	
норма	да	9,8%	6,4%	<b>0,476</b>
	не	90,2%	93,6%	

**Таб.6** Разпределение на пациентите, според факторите на трудовия процес

Самостоятелно оценените нива на работен стрес в анкетата, при пациентите от двете групи показват статистическа разлика ( $p=0,002$ ). По-висок процент от участниците, с данни на МРТ промени, съобщават за стрес „през повече от 50% от работното време“ - 56,1%, спрямо 24,5% от контролите. Малко повече от половината от контролната група съобщават за стрес през „по-малко от 50% от работното време“ - 51,8%, а 23,7% от тях не съобщават за работен стрес (фиг.15).





**Фиг.15** Разпределение на пациентите според нивата на стрес (анкета).

Проучихме работните фактори, водещи до стрес сред участниците от двете групи. Резултатите не показват стативтически значими различия. Най-чест стрес-работен фактор в двете групи е - „голямо работно натоварване“, което се среща при 68,3% от пациентите с МРТ промени и 56,4% от контролите. На второ място в групата с промени е „неудовлетвореност от заплащане“ (34,1%), а в контролната група е- „конфликти с клиенти/институции“ (22,8%). На трето място по честота е „твърде голям обем информация“ за групата с МРТ промени (22%) и „неудовлетвореност от заплащане“ и „липса на комуникация с ръководството“ при контролите (17,3%). (таб. 7).

Стрес фактори	Наличие на МРТ промени	контроли
Голямо работно натоварване	68,3%	56,4%
Малко работно натоварване	2,4%	4,5%
Конфликти с подчинени	12,2%	6,4%
Конфликти с колеги на лична основа	0%	1,8%
Конфликти с колеги, свързани с работния процес	9,8%	4,6%
Липса на комуникация с ръководството	19,5%	17,3%
Липса на подкрепа от ръководството	7,3%	11,8%
Неудовлетвореност от заплащане	34,1%	17,3%
Безинтересна работа	14,6%	1,8%
Липса на контрол	10,4%	0,9%
Страх от уволнение	2,4%	2,7%
Разминаване между изисквания и възможности	14,9%	6,4%

Недостатъчно обучение	4,9%	3,6%
Твърде голям обем информация	22%	12,7%
Неяснота какво точно се изисква от Вас	2,4%	10,9%
Невъзможност за самостоятелни решения	19,8%	7,3%
Конфликти с клиенти/институции	12,2%	22,8%
Други фактори	9,8%	4,5%

**Таб.7** Разпределение на пациентите, според честотата на факторите, водещи до стрес на работното място

Обект на нашето изследване бяха и най-честите вредни-физични и химични фактори на работната среда. Най-често срещан вреден фактор е работната среда и при двете групи е праха, като под въздействието му са 24,4% от пациентите с МРТ изменения и 15,5% от контролната група ( $p=0,203$ ). Резултатите показаха статистически значими различия между двете групи по отношение въздействието на: органични разтворители ( $p=0,025$ ), газове ( $p=0,005$ ), шум ( $p=0,030$ ) и вибрации ( $p=0,048$ ) (таб.8).

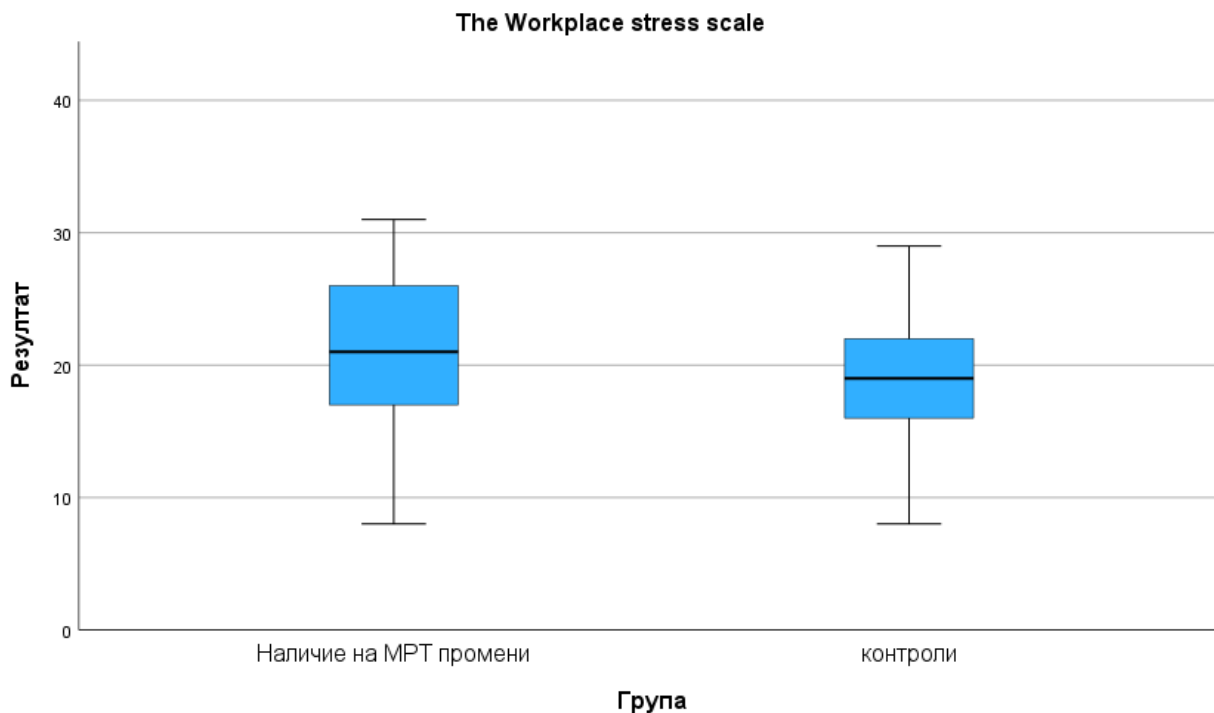
Фактори на работната среда	Наличие на МРТ промени	Контроли	P-стойност
Метали	2,4%	2,7%	0,92
Органични разтворители	17,1%	5,5%	<b>0,025</b>
Газове	17,1%	3,6%	<b>0,005</b>
Пластмаси/смоли	2,4%	1,8%	0,808
Пестициди	4,95%	0,9%	0,250
Прах	24,4%	15,5%	0,203
Шум	19,5%	7,3%	<b>0,030</b>
Вибрации	12,2%	3,6%	<b>0,048</b>
Други	2,4%	2,7%	0,681

**Таб.8** Разпределение на пациентите, според вредните фактори на работната среда

### 6.2.3 The Workplace Stress Scale (WSS)

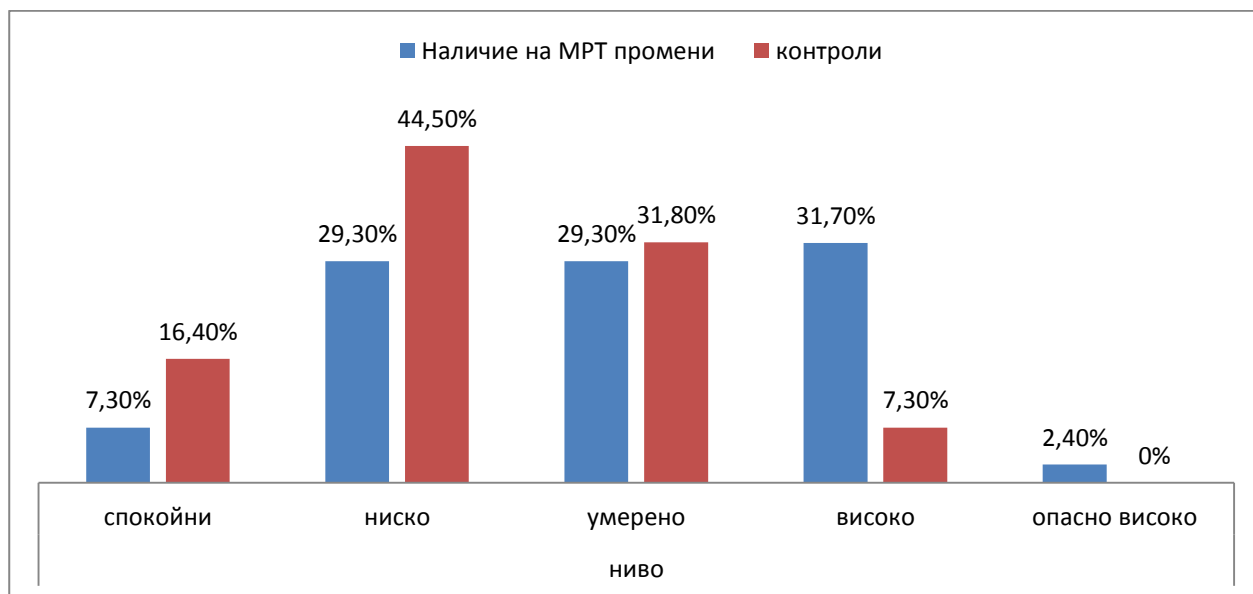
Двете изследвани групи бяха сравнени според общия брой точки, който се калкулира и разпределението им по категории на The Workplace Stress Scale. Средния резултат в групата

с МРТ промени е  $21,34 \pm 5,47$  точки, а при контролната група е  $19,08 \pm 4,29$  точки, като тази разлика показва статистическа значимост ( $p=0,009$ ) (фиг.16).



**Фиг.16 Средна стойност The Workplace stress scale**

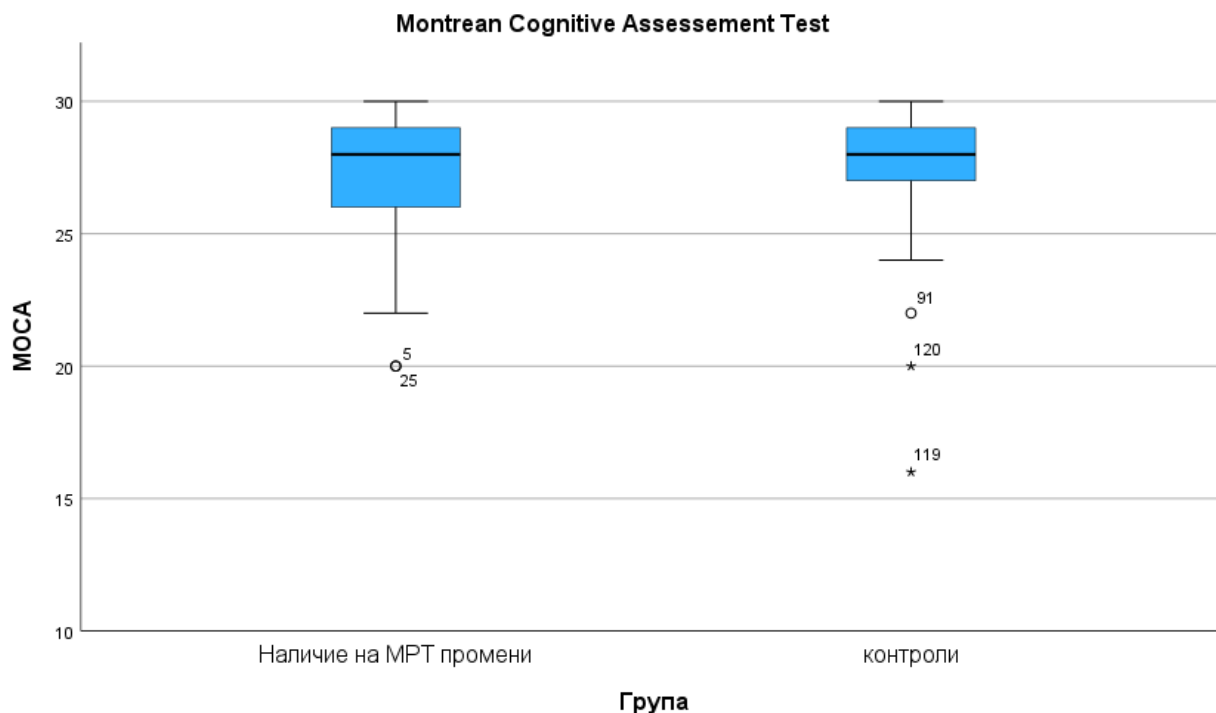
Установява се и съществена разлика между двете групи в разпределението по подкатегории ( $p<0,001$ ). Най-висок процент от пациентите, с данни да МРТ промени попадат в категорията „високо ниво на стрес“ - 31,7%, спрямо 7,3% от контролната група. В сравнение, най-голям дял от контролната група спадат към категорията „ниско ниво на стрес“ - 44,5%, спрямо 29,3% от пациентите, с наличие на МРТ промени (фиг.17).



**Фиг.17 Разпределение на пациентите по категории на The Workplace stress scale**

## 6.2.4 Montreal Cognitive Assessment Test (MoCA)

Не се наблюдава съществена разлика между пациентите по отношение средните стойности от MoCA-  $27,02 \pm 2,44$  точки при експерименталната група и  $27,78 \pm 2,18$  точки при контролите ( $p=0,068$ ) (фиг. 18).



Фиг.18 Средна стойност на MoCA

Най-голям процент от пациентите от двете групи, очаквано попадат в категорията „норма“, т.е нямат когнитивна увреда. Въпреки, че и тук не се изчислява значима разлика ( $p=0,065$ ), от графиката е видим по-високия дял на участниците с „минимално увреждане“ (24,4%) в групата, с наличие на МРТ промени (фиг.19).

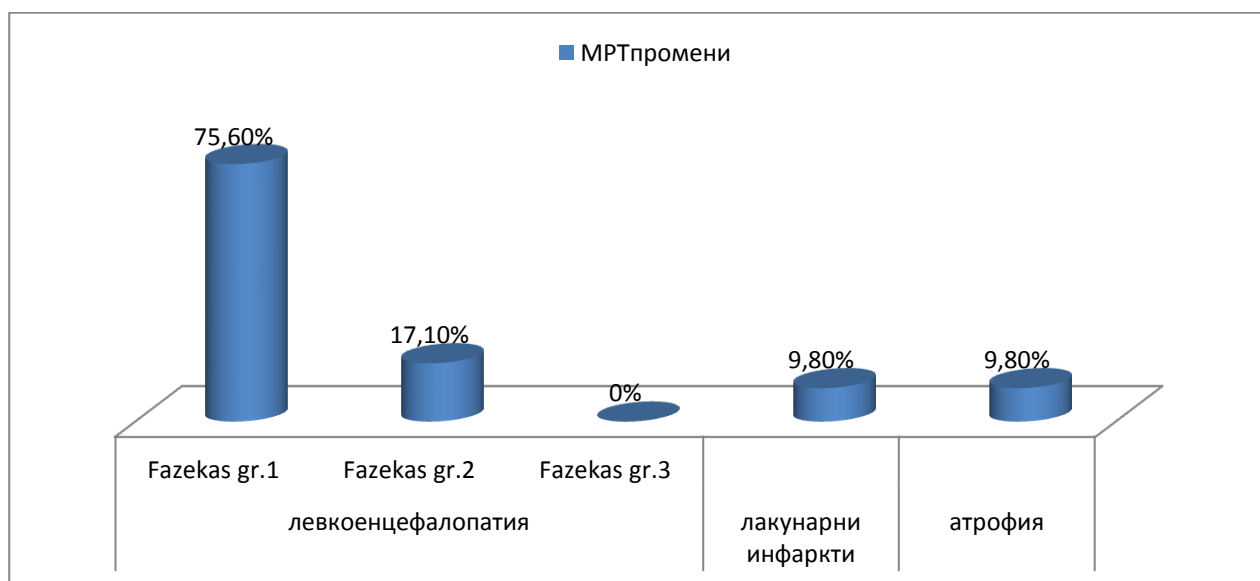


Фиг. 19 Разпределение на пациентите по категории на MoCA

Всички участници в изследването бяха изследвани, чрез попълване на въпросник за измерване на тежестта на депресията (Patient Health Questionnaire- 9). Включените пациенти от двете групи да с резултати 0-4т., което показва, че не са имали депресивни симптоми през последните две седмици.

### 6.2.5 Невроизобразяващи изследвания

От проведените невроизобразяващи изследвания-МРТ, най-голяма част от пациентите, с МРТ изменения, имат данни за хиперинтензни лезии на бялото мозъчно вещество, с предполагаемо съдов произход- 92,7%. Оценени бяха по визуалната скала на Fazekas, като 75,6% се оцениха като Fazekas gr.1, 17,1% като Fazekas gr.2, а пациенти с оценка - Fazekas gr.3 не се откриха. При значително по-малък процент от пациентите се откриват лакунарни инфаркти- 4 (9,8%), от тях: 2 (4,9%) без други изменения, 1 (2,4%) с данни и за хиперинтензни лезии и 1 (2,4%) с данни хиперинтензни лезии, атрофия и лакунарни инфаркти. При 4 (9,8%) от участниците има данни за атрофия на мозъчни структури, като при 3 (7,3%) в комбинация с хиперинтензни лезии.



Фиг.20 Разпределение на пациентите според наличните изменения на МРТ

## 6.3 Корелационни зависимости

### 6.3.1 Рискови фактори

#### 6.3.1.1 Изменяеми съдови рискови фактори

Налице е слаба, статистически достоверна корелация между някои от изменяемите съдови рискови фактори и наличието на МРТ промени. Положителна корелация се изчислява за хипертоничната болест ( $\rho=0,263$ ,  $p=0,001$ ), захарния диабет ( $\rho=0,206$ ,  $p=0,011$ ), сърдечната недостатъчност ( $\rho=0,233$ ,  $p=0,004$ ), исхемичната болест на сърцето ( $\rho=0,287$ ,

$p < 0,001$ ) и други сърдечни заболявания ( $\rho = 0,412$ ,  $p < 0,001$ ). Обратно на тези резултати обратнопропорционална корелационна зависимост се установи по отношение на хиперхолестеролемията и хипертриглицеридемията и наличието на МРТ промени, без да се достига статистическа значимост ( $p > 0,05$ ) (таб.9).

	ХБ	ЗД	ПМ/ Т	СН	ИБС	Др.сър д.заб.	холес терол	LDL	TG
<b>rho</b>	<b>0,263</b>	<b>0,206</b>	0,126	<b>0,233</b>	<b>0,287</b>	<b>0,412</b>	-0,075	0,054	-0,91
<b>p- стойност</b>	<b>0,001</b>	<b>0,011</b>	0,122	<b>0,004</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>	0,363	0,514	0,267

**Таб.9 Корелации между изменяемите рискови фактори и наличието на МРТ промени**

### 6.3.1.2 Професионални фактори

Някои от изследваните професионални рискови фактори показаха връзка с наличието на МРТ промени, която има статистическа стойност. Най-значима право пропорционална зависимост се откри с по-големия брой работни часове/седмично ( $\rho = 0,298$ ,  $p < 0,001$ ), по-високите нива на работен стрес (анкета) ( $\rho = 0,290$ ,  $p < 0,001$ ), по-дългия трудов стаж ( $\rho = 0,203$ ,  $p = 0,013$ ). Тълкуването на резултатите показва, че вида длъжност също показва статистически значима връзка ( $\rho = -0,201$ ,  $p = 0,013$ ) с МРТ промените, като тя е по-изразена при длъжността-работник. Друг такъв професионален фактор е местоположението на работния процес ( $\rho = -0,175$ ,  $p = 0,032$ ), а вероятността за промени е по-голяма при работници „на открито“. Работните движения също показват корелация ( $\rho = -0,173$ ,  $p = 0,033$ ), като работа с „еднообразни“ движения, повишава вероятността за асимптомни МРТ промени (таб. 10).

На следващия етап разгледахме корелационните зависимости между професионалните фактори и изменяемите, съдови рискови фактори. Най-много статистически значими връзки се откриха между проф. фактори и хипертоничната болест. Право пропорционална е зависимостта между ХБ и по-дългия трудов стаж ( $\rho = 0,308$ ,  $p < 0,001$ ) и по-големия брой работни часове седмично ( $\rho = 0,187$ ,  $p = 0,022$ ). Резултатите показват, че работещите физически труд имат по-голяма вероятност да имат ХБ ( $\rho = 0,277$ ,  $p < 0,001$ ), като с увеличаване на тежестта на физическия труд зависимостта става по-силна ( $\rho = 0,225$ ,  $p = 0,006$ ). Вида работна поза също показва връзка с наличието на ХБ при изследваните пациенти ( $\rho = -0,161$ ,  $p = 0,048$ ).

По-големия брой часове/седмично ( $\rho = 0,209$ ,  $p = 0,10$ ) и по-продължителния работен ден ( $\rho = 0,182$ ,  $p = 0,025$ ) имат връзка с наличието на сърдечна недостатъчност при пациентите.

Местоположението на разботния процес също колерира с наличието на СН, като работата на открито повишава вероятността. ( $\rho=0,330$ ,  $p<0,001$ ).

Правопропорционална зависимост се открива между по-дългия трудов стаж ( $\rho=0,163$ ,  $p=0,046$ ) и наличието на ИБС при участниците, като корелацията е по-силна при пациентите извършващи умствен труд ( $\rho=-0,169$ ,  $p=0,38$ ).

Не се изчисляват статистически значими корелации между захарния диабет, предсърдното мъждене/трептене, други сърдечни заболявания, измененията в липидния профил и професионалните фактори (таб.11).

	Трудов стаж	Длъжност	Режим	Прод. на раб. ден	Часове/седмично	Вид труд	Место-положение	Поза	Движения	Норма	Стрес
Rho	0,203	-0,201	0,096	0,115	0,298	-0,114	-0,175	0,108	-0,173	0,058	0,290
p	0,013	0,013	0,243	0,161	<0,001	0,078	0,032	0,186	0,033	0,479	<0,001

Таб.10 Корелации между професионални фактори и наличие на МРТ промени

	ХБ		ЗД		ПМ/Т		СН		ИБС		Др.сърд.		Хол.		LDL		TG	
	rho	p	rho	p	rho	p	rho	p	rho	p	rho	p	rho	p	rho	p	rho	p
Трудов стаж	,308	<,001	,088	,284	-,029	,726	,025	,765	,163	,046	-,020	,811	000	,998	,038	,645	,002	,981
Длъжност	-,140	,087	,055	,504	,032	,698	,032	,698	,103	,208	,102	,212	-,018	,826	-,039	,638	,084	,304
Режим	-,042	,611	,71	,384	,070	,390	,003	,974	,082	,315	,118	,021	-,207	,011	-,134	,101	,043	,599
Часове/седмично	,187	,022	,117	,152	-,031	,704	,209	,010	-,056	,494	,034	,677	-,132	,107	-,163	,054	,076	,352
Прод. на раб. ден	,117	,153	,062	,452	,111	,174	,182	,025	,135	,098	,030	,715	,044	,593	,115	,159	,082	,230
Вид труд	,277	<,001	-,083	,313	-,064	,436	-,159	,051	-,169	,038	-,113	,167	,014	,860	,054	,510	,159	,051
Тежест физ.труд	,225	,006	,042	,612	,084	,303	,113	,166	,151	,164	,082	,317	,051	,533	,030	,716	1	...
Местоположение	,051	,531	,012	,879	,144	,078	,330	<,001	,146	,073	,038	,645	-,152	,062	-,134	,102	,087	,287
Поза	-,161	,048	-,050	,543	,003	,966	-,098	,232	-,061	,453	-,041	,619	,076	,354	,043	,596	,102	,214
Движения	-,078	,342	-,010	,904	-,085	,297	,021	,801	,039	,639	,039	,634	-,096	,243	-,016	,844	,165	,054
Норма	0	1	,082	,315	,040	,627	,040	,627	,071	,389	-,037	,651	-,061	,458	-,063	,442	,089	,278
Стрес (анкета)	,087	,288	-,146	,074	,103	,206	,030	,711	,106	,197	,028	,731	,060	,461	,011	,889	,093	,257

Таб.11 Корелации между професионални фактори и изменяеми рискови фактори



От проучение физични и химични вредности в работната среда, корелационна връзка с наличието на МРТ промени се изчисли за органични разтворители, газове, шум и вибрации. Корелацията е слаба ( $\rho < 0,3$ ), но статистически значима ( $p < 0,05$ ) (таб 12).

В таб. 9 са представени корелационните зависимости между вредните фактори на разботната среда и наличието на изменяеми рискови фактори при нашите пациенти. Газовете се открояват като вреден фактор с най-много стистически значими връзки- ХБ ( $\rho = 0,212$ ,  $p = 0,009$ ), ЗД ( $\rho = 0,294$ ,  $p < 0,001$ ), СН ( $\rho = 0,324$ ,  $p < 0,001$ ) и ИБС ( $\rho = 0,252$ ,  $p = 0,002$ ). Сърдечната недостатъчност в рисковия фактор, който се свързва с най-голям брой физични и химични вредности- органични разтворители ( $\rho = 0,293$ ,  $p < 0,001$ ), газове ( $\rho = 0,324$ ,  $p < 0,001$ ), пестициди ( $\rho = 0,284$ ,  $p < 0,001$ ), прах ( $\rho = 0,305$ ,  $p < 0,001$ ) и вибрации ( $\rho = 0,162$ ,  $p = 0,047$ ). По отношение на липидния профил се изчисляват предимно обратнопропорционални зависимости, които не достигат статистическа стойност. Изключение правят връзките между триглицериди и пластмаси, прах, шум и вибрации, които също са обратнопропорционално и достигат ниво на статистическа достоверност (табл.13).

	метали	Орг.р-ли	газове	пластмаси	пестициди	прах	шум	Вибрации	други
Rho	0,008	<b>0,183</b>	<b>0,230</b>	0,020	0,134	0,104	<b>0,177</b>	<b>0,161</b>	0,049
p	0,923	<b>0,025</b>	<b>0,005</b>	0,809	0,101	0,205	<b>0,030</b>	<b>0,049</b>	0,551

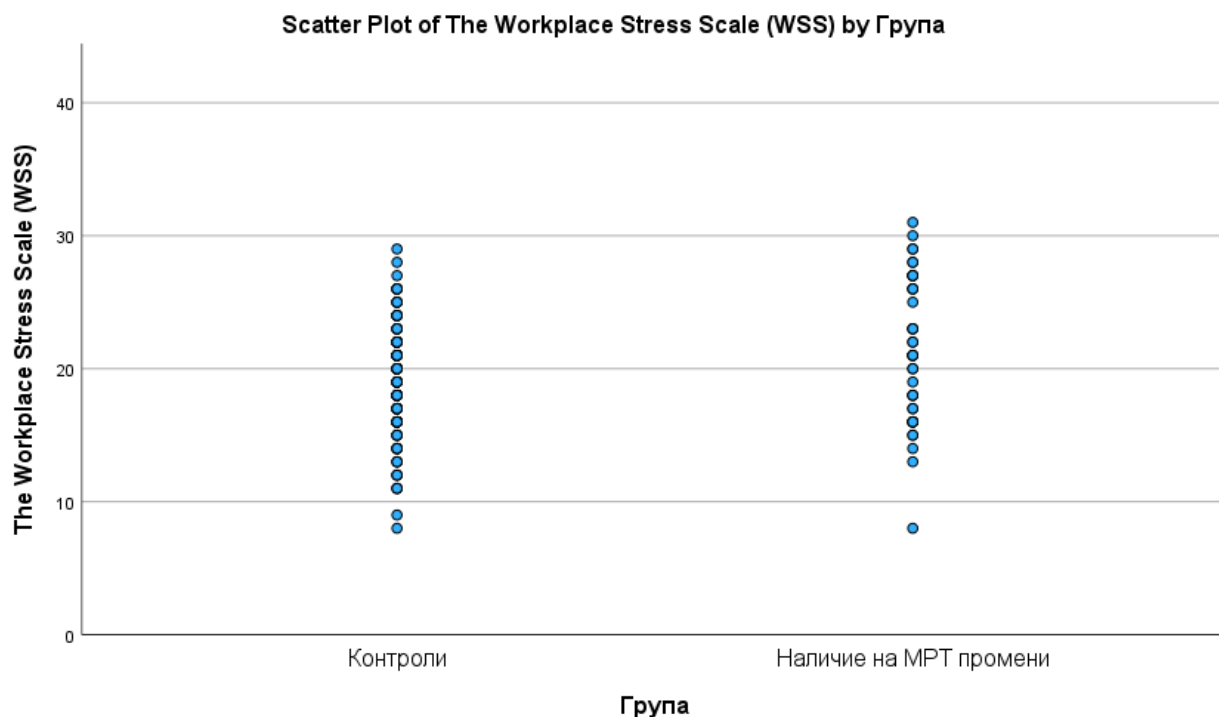
Таб. 12 Корелации между химични и физични вредности и наличие на МРТ промени

	ХБ		ЗД		ПМ/Т		СН		ИБС		Др.сърд.		Хол.		LDL		TG	
	rho	p	rho	p	rho	p	rho	p	rho	p	rho	p	rho	p	rho	p	rho	p
Метали	,086	,296	-,048	,555	-,023	,775	-,023	,775	-,042	,613	,133	,104	-,035	,670	-,079	,337	-,121	,137
Орг. разтворители	,022	,786	<b>,186</b>	<b>,023</b>	-,044	,593	<b>,293</b>	<b>&lt;,001</b>	<b>,222</b>	<b>,006</b>	,122	,138	-,025	,759	,096	,244	-,092	,265
Газове	<b>,212</b>	<b>,009</b>	<b>,294</b>	<b>&lt;,001</b>	-,040	,627	<b>,324</b>	<b>&lt;,001</b>	<b>,252</b>	<b>,002</b>	,145	,076	,007	,928	,063	,442	-,089	,278
Пластмаси	-,049	,548	-,042	,610	-,020	,805	-,020	,805	-,036	,662	<b>,165</b>	<b>,043</b>	-,205	,201	-,068	,407	<b>-,178</b>	<b>,029</b>
Пестициди	-,001	,994	,127	,120	<b>,282</b>	<b>&lt;,001</b>	<b>,284</b>	<b>&lt;,001</b>	,152	,062	-,021	,800	,025	,739	-,039	,631	-,102	,213
Прах	,144	,079	,055	,506	,057	,484	<b>,305</b>	<b>&lt;,001</b>	,102	,215	<b>,175</b>	<b>,032</b>	-,053	,514	-,089	,276	<b>-,193</b>	<b>,018</b>
Шум	,134	,101	-,022	,792	,105	,199	,103	,208	,095	,245	<b>,368</b>	<b>&lt;,001</b>	,062	,447	,113	,169	<b>-,165</b>	<b>,043</b>
Вибрации	,087	,287	,029	,720	-,036	,662	<b>,162</b>	<b>,047</b>	,055	,504	<b>,291</b>	<b>&lt;,001</b>	,049	,548	,096	,242	<b>-,200</b>	<b>,014</b>
Други	0	1	,060	,466	,029	,724	,029	,724	,051	,532	,051	,532	,079	,332	,097	,236	-,023	,779

Таб.13 Корелации между химични и физични вредности и изменяеми рискови фактори

### 6.3.2 The Workplace stress scale

По-високите нива на стрес, измерени чрез WSS, се свързват с наличието на МРТ промени ( $\rho=0,213$ ,  $p=0,009$ ) (фиг.21).



**Фиг.21 Корелационен анализ между резултатите от WSS и наличието на МРТ изменения**

Направения анализ показва статистически значима връзка между хипертоничната болест и по-високите нива на професионален стрес в изследваните групи. За останалите изменяеми рискови фактори се изчислява минимална и статистически незначима корелация (таб.14).

	ХБ	ЗД	ПМ/ Т	СН	ИБС	Др.сър д.заб.	холес терол	LDL	TG
<b><math>\rho</math></b>	<b>0,212</b>	0,013	0,083	0,039	0,058	0,005	0,060	0,082	0,023
<b>p-стойност</b>	<b>0,009</b>	0,875	0,311	0,632	0,483	0,980	0,462	0,316	0,780

**Таб.14 Корелации между резултатите от WSS и изменяемите рискови фактори**

По-дългия трудов стаж ( $\rho=0,172$ ,  $p=0,036$ ) и по-голямата продължителност на работната седмица ( $\rho=0,244$ ,  $p=0,003$ ) се свързват с по-високи нива на професионален стрес. Сменния режим на работа ( $\rho=0,209$ ,  $p=0,010$ ) и локализацията на работния процес на „закрито“ ( $\rho=0,177$ ,  $p=0,030$ ), показват по-силна връзка с по-високите нива на стрес при нашите пациенти (таб.15).

	Трудов стаж	Длъжност	Режим	Часове/седмично	Прод. на раб. ден	Вид труд	Местоположение	Поза	Движения	Норма
<b>rho</b>	<i>0,172</i>	0,154	<i>0,209</i>	<i>0,244</i>	0,061	0,034	<i>0,177</i>	0,038	0,099	0,128
<b>p-стойност</b>	<i>0,036</i>	0,507	<i>0,010</i>	<i>0,003</i>	0,457	0,678	<i>0,030</i>	0,643	0,226	0,070

**Таб.15 Корелации между професионални фактори и резултати от WSS**

От показаните резултати в таблица 16, става ясно че по-високите резултати от WSS могат да се свържат с по-висока степен на Fazekas скала в експерименталната група.

	Fazekas хиперинтензитети	Лакунарни инфаркти	Атрофия
<b>rho</b>	<i>0,179</i>	0,059	0,049
<b>p-стойност</b>	<i>0,028</i>	0,470	0,548

**Таб.16 Корелации между различните изменения на МРТ и резултатите от WSS скала.**

#### 6.4 Относителен риск

От изследваните изменяеми рискови фактори Ишемичната болест на сърцето се асоциира с най-висок риск за поява на МРТ промени- 3,334 (95% интервал на доверие 1,485; 7,488). Статистически значими различия се откриват още и за хипертоничната болест и захарния диабет. ХБ повишава риска с 1,910 пъти (95% инт. на доверие 1,275; 2,860), а захарния диабет- 2,079 пъти (95% инт.на доверие 1,135; 3,810).

От професионалните фактори трудовия стаж „между 30 и 40 год.“ повишава най-много риск за поява на изменения- 6,4 пъти (95% инт. на доверие 1,748;23,438), следван от стаж „между 20 и 30 год.- 5,8 пъти (95%инт. на доверие 1,482;22,694). Статическо значим по-висок риск се изчислява и за фактора „длъжност“- 2,372 (95% инт.на доверие 1,202; 4,678), като риска за различните длъжности не може да бъде представен, защото резултатите за всички видове длъжност са незначими и са нули. При разглеждане на риска при по- продължителна работна седмица, се установява значимо по-висок риск при повече работни часове/седмично, като той е най-висок при работа > 55ч./седмично. Проучването показва и 2,610 пъти (95% инт.на доверие 1,478; 4,611) по- голям риск за поява на изменения при фактора „стрес“, като статистическо начина разлика се

наблюдава при „стрес през повече от 50% от работния ден. Резултатите от изчисления, използващи резултатите от стрес скалата също показват повишен риск при по-високи стойности (таб.17).

Фактор	OR	95% интервал на доверие	P-стойност
Хипертонична болест	<b>1,910</b>	<b>[1,275; 2,860]</b>	<b>&lt;0,001</b>
Захарен диабет	<b>2,079</b>	<b>[1,135; 3,810]</b>	<b>0,018</b>
Сърдечна недостатъчност	20,309	[0,001; 6,293]	0,999
ИБС	<b>3,334</b>	<b>[1,485; 7,488]</b>	<b>0,004</b>
Холестерол	1,436	[0,661; 3,120]	0,361
LDL	1,347	[0,553; 3,279]	0,512
Триглицериди	1,511	[0,553; 3,279]	0,265
Цигари	1,331	[0,870; 2,036]	0,870
Алкохол	1,162	[0,801; 1,686]	0,430
Трудов стаж (референтен отговор: между 10-20год.)	<b>0,578</b>	<b>[0,393; 0,877]</b>	<b>0,009</b>
Между 20-30год.	<b>5,800</b>	<b>[1,482;22,694]</b>	<b>0,012</b>
Между 30-40год.	<b>6,400</b>	<b>[1,748;23,438]</b>	<b>0,005</b>
Над 40год.	3,429	[0,949;12,392]	0,060
Длъжност	<b>2,372</b>	<b>[1,202; 4,678]</b>	<b>0,013</b>
Режим на труд (реф. отговор- смесен)	1,154	[0,718; 1,854]	0,554
Дневен	0,759	[0,311; 2,034]	0,633
Нощен	0,514	-	0,999
Работен ден	0,977	[0,739; 1,290]	0,867
Часове/седмично	<b>2,470</b>	<b>[1,309; 4,663]</b>	<b>0,005</b>
40-49 часа	2,470	[1,309; 4,663]	0,131
50-55 часа	2,712	[0,299;	0,651
>55 часа	<b>5,835</b>	<b>24,629]</b> <b>[2,810;</b> <b>12,119]</b>	<b>&lt;0,001</b>
Вид трудова дейност (реф.отговор: умствен труд)	1,048	[0,545; 2,016]	0,888
Местоположение (реф. отговор- на закрито)	1,723	[0,981; 3,029]	0,058
На открито	0,286	[0,545; 2,016]	0,095
На закрито	0,607	[0,280; 1,317]	0,207
Поза (реф. отговор- разнообразна)	1,365	[0,973; 1,916]	0,072
Седнал	<b>0,081</b>	<b>[0,010; 0,636]</b>	<b>0,017</b>
Изправен	<b>0,069</b>	<b>[0,009; 0,559]</b>	<b>0,012</b>
Принудителна поза	<b>0,016</b>	<b>[0,002; 0,165]</b>	<b>0,001</b>
Движение ( реф. отговор- разнообразни)	0,670	[0,317; 1,415]	0,294

Стрес (реф. отговор- не)	<b>2,610</b>	<b>[1,478; 4,611]</b>	<b>0,001</b>
Да, през повече от 50% от раб.ден	<b>0,141</b>	<b>[0,038; 0,528]</b>	<b>0,004</b>
Да, през по-малко от 50% от раб.ден	0,456	[0,121; 1,717]	0,246
Стрес	<b>1,734</b>	<b>[0,492; 1,093]</b>	<b>0,041</b>

**Таб. 17 Оценка на риска за изменяеми рискови фактори и професионални фактори**

## 7. Обсъждане

Нашите резултати показват по-висока средна възраст ( $54.61 \pm 6.719$ ) при пациентите с данни за МРТ изменения, спрямо  $48.5818 \pm 7.91165$  години, при контролите. Това съответства с данните от проучвания, които посочват възрастта като значим рисков фактор за асимптомни инфаркти (АМИ), хиперинтензни лезии на бялото мозъчно вещество (ХБМВ) и мозъчна атрофия, а също е потвърждение на становището на Moura A. и съавт., които доказват рязко увеличение на ХБМВ през 5-тата и 6-тата декада [Fukuda K. и съавт., 2014г.; Smith E. и съавт. 2015г.; Zhuang F. и съавт., 2018г.; Moura A. и съавт., 2019г.].

По отношение на АМИ данните за ролята на пола са противоречиви [Vermeer S. и съавт., 2002г.; Prabhakaran S. и съавт., 2008г.], но при ХБМВ женския пол се определя като рисков за по-голям обем и по-бърза прогресия на промените [Farzan F. и съавт., 2018г.]. В нашето изследване се отчита по-голяма честота на участниците-жени и в двете групи, без статистически значима разлика, което може да се обясни от факта, че представителите на женския пол търсят медицинска помощ по-често и по-рано, в сравнение с мъжкия пол [Thompson A. и съавт., 2016г.].

Според резултатите от нашето проучване, няма статистическа разлика между двете групи по отношение на тютюнопушенето и средния брой цигари/дневно. Това съответства на противоречивите заключения на редица автори за ролята на тютюнопушенето в развитието на АМИ и микрокръвоизлизви [Fukuda K. и съавт., 2014г.; Howard G. и съавт., 1998г.; Yoo J. и съавт., 2020г.]. Големи проучвания като Rotterdam и Framingham установяват сигурна връзка между пушенето на цигари и ХБМВ, като Gray J. и съавт. изтъкват по-голямата честота при „бивши пушачи“, а Power M. и съавт. при „настоящи пушачи“ [Gray J. и съавт., 2020г.; Power M. и съавт., 2015г.]. При нашите пациенти се наблюдава по-голям дял на „бивши“ и „настоящи“ пушачи в групата с МРТ изменения, в сравнения с контролите. Факта, че и в двете изследвани групи преобладава броя на пушачите може да се обясни с това, че България

е на първо място в Европейския съюз по тютюнопушене, според Европейската комисия. Националният статистически институт (НСИ) съобщава за най- висок процент пушачи в работоспособна възраст, възрастов интервал, който съответства и на нашето изследване.

Оскъдни са данните в литературата, показващи влиянието на приема на алкохол върху асимптомните исхемични нарушения. Lee и съавт. потвърждават протективната роля на ниската алкохолна консумация [Lee S. и съавт., 2000г.], докато по отношение на високата консумация резултатите са разнопосочни [Mukamal K. и съавт., 2001г.; Fukuda K. и съавт., 2014г.]. Нашето проучване не установява повишен риск за асимптомни нарушения OR: 1,162 (95% CI:0,801;1,686) при по-висока консумация, за разлика от Fukuda K. и съавт., които изчисляват OR: 4,1 (95% CI: 1.7,10) [Fukuda K. и съавт., 2009г.]. Нашите резултати са в противоречие с големи проучвания като „Cardiovascular Health Study“ [Mukamal K. и съавт., 2001г.] и „the Rotterdam study“ [den Heijer T. и съавт., 2004г.], вероятно поради факта, че те обхващат по-възрастна популация (над 60 годишна възраст). Едновременно с това потвърждават нулевите резултати от „the ARIC“ (средна възраст 57г.) [Ding J. и съавт., 2004г.] и „PATH Through Life“ (60-64г.) [Anstey K. и съавт., 2006г.], проведени сред по-млади субекти.

Анализа на нашите данни определя висок процент на пациентите с дислипидемия и в двете групи, като не се установява статистически значима разлика ( $p > 0,05$ ). Не установяване и корелационна връзка между този фактор и наличието на МРТ данни за изменения, както и повишен относителен риск при пациентите ни. Изчислените от нас 78% в групата, с изменения и 82, 7 % при контролите, пациенти с повишен LDL, са близки до данните от проучването EUROASPIRE IV, установили 86% честота при популацията, с повишен сърдечно-съдов риск [Kotseva K. и съавт., 2016г.]. Стойностите ни са по-високи от установените в други проучвания в България и Европа [Borissova M., 2015г.; Rostohar B. и съавт., 2018г.], което може да се обясни с локални фактори, някои вредни навици и нездравословна диета. Некатегорични са и литературните данни за ролята на повишените серумни липиди в патогенезата на асимптомните нарушения. Само единични проучвания ги свързват с по-висока честота на АМИ, ХБМВ и микрокръвоизливи [Feng X. и съавт., 2021г.; Nam K. и съавт., 2019г.].

Хипертоничната болест е втория по честота изменяем рисков фактор при нашите пациенти, с дял от 75, 7% в групата с МРТ лезии. Множество проучвания свързват хипертонията, със заболяемостта от „тиха“ МСБ, като я определят като основен

рисков фактор [Lee S. и сътр., 2000г.]. Това се потвърждава и от данните за увеличаване на честотата на асимптомните инфаркти и обема на ХБМВ при по-висока средна стойност на АН [Zhao Y. и съавт., 2019г.]. Ние също открихме корелация между ХБ и наличие промени от МРТ изследване ( $\rho=0,263$ ,  $p=0,001$ ). От настоящия литературен обзор става ясно, че асимптомните исхемични нарушения се свързват с повишена заболяемост от симптоматичен инсулт. Нашите резултати се припокриват с данните за честотата на хипертонията при пациентите с инсулт, в по-голяма част от Европейските страни- Великобритания, Гърция, Хърватия и др. [Clery A. И съавт., 2020г.; Tsvigoulis G. и съавт., 2018г.; Rostohar B. и съавт., 2018г.]. Ние изчислихме почти два пъти по-висок риск от асимптомни лезии при данни за ХБ, което се доближава до риска изчислен от Vermeer S. и съавт. в тяхното изследване [Vermeer S. и съавт., 2002г.].

Захарния диабет се среща при 17,4 % от нашите пациенти, с МРТ изменения, което показва статистически значима разлика с контролната група. Захарния диабет показва и корелация с наличието на МРТ промени ( $\rho=0,206$ ,  $p=0,011$ ), както и повишава почти два пъти риска в изследваната популация. Тези резултати са в съответствие с научните съобщения за по-голяма честота на лакунарни инфаркти, ХБМВ при пациенти със Захарен диабет. [Zafar A. и съавт., 2017г.; Grosu S. и съавт., 2021г.]. Резултатите от изследванията, относно честотата на ЗД при пациенти с инсулт, в Европа и България са значително по-високи от тези с настоящото проучване [Rostohar B. и съавт., 2018г.; Tsvigoulis G. и съавт., 2018г.; Цалта-Младенов М., 2021г.]. Вероятно това може да се обясни с по-ниската средна възраст на изследваните от нас пациенти, тъй като заболяемостта от ЗД нараства с възрастта [Scheen A. и съавт., 2014г.]. Трябва да се има предвид и установената по-голяма честота на изменения при комбинирането на ЗД с други фактори: ХБ, диабетна нефропатия, метаболитен синдром [Bell D. и съавт., 2020г.], което при нашите пациенти не се наблюдава.

В проучената литература съществуват категорични данни за повишена честота на диагностицирана сърдечна недостатъчност при пациенти с асимптомни инфаркти и ХБМВ- между 10 и 24% в различните източници [Scherbakov N. и съавт., 2015г. ; Alosco M. и съавт., 2013г.]. Ние изчислихме- 7,3%, което по по-нисък резултат от очакваното, вероятно поради по-ниската средна възраст на проучваните и ниската коморбидност. Въпреки това ниският процент, той е значително по-висок, в сравнение с контролната група и колерира с наличието на асимптомни МРТ промени.



Ритъмно-проводните нарушения, като рисков фактор са с относително ниска честота в нашата популация- 4,9% от пациентите, с данни за изменения. В съответствие в други проучвания, при по-млади пациенти и в нашето не се открива корелационна връзка между ПМ и асимптомните лезии, както и повишен риск за появата им. Едновременно с това, данните ни се противопоставят на проучвания, при по-възрастни пациенти [Ryden L. и съавт., 2021], вкл. и Фрамингамско проучване, които определят сигнификантна роля на ПМ за развитието на АМИ.

От литературния обзор става ясно, че има връзка между проявленията на атеросклеротичния процес с различна локализация, вкл. и връзка между коронарната атеросклероза, АМИ и обема на ХБМВ. Повишения СС риск и наличието на СС рискови фактори повишават риска от асимптомна МСБ. 17,1% от нашите пациенти, с асимптомни лезии съобщават на ИБС, което е статистическо значим по-висок дял, сравнено с контролната група. В нашето изследване, наличието на ИБС, като клинично проявление на коронарната атеросклероза, повишава риска от поява на лезии малко повече от три пъти OR: 3,334 (95% CI 1,485;7,488).

По-дългия трудов стаж и продължителното работно време (> 41ч./седмично) са свързани с по-продължителна експозиция на вредни фактори като: професионален стрес, нощен труд, физико-химични вредности и др. С увеличаване на трудовия стаж се наблюдава и увеличаване на възрастово-свързаните рискови фактори: хипертония, диабет, дислипидемия и др. Fadel и съавт. откриват сигнификантна асоциация между експозицията на извънреден труд, при трудов стаж над 10 години и заболяемостта от инсулт [Fadel M. и съавт., 2019г.]. Нашите резултати показват нарастване на дела на пациентите, с данни за МРТ промени, при стаж над 30 год.. Установихме също и 6 пъти по-висок риск за МРТ лезии при трудов стаж между 20-30г. и 31и 40 г., с сравнение с пациентите, с трудов стаж 10-20 год. В групата с изменения, установяваме по-висок среден брой работни часове, сравнено с контролната група, както и корелация между по-голям брой часове/седмично и наличието на МРТ лезии. Virtanen M. и съавт. [Virtanen M. и съавт., 2018г.]. установяват повишен риск от инсулт при работен ден, с продължителност >55ч., което нашето проучване също потвърждава. Данните за връзката на преработването със съдовите рискови фактори на МСБ са противоречиви. Ние открихме статистически значима асоциация между продължителното работно време, хипертонията и сърдечната недостатъчност.

По-висок процент от пациентите ни, с МРТ лезии определят себе си като „работници“ (70,7%), а труда си като „предимно физически“ (56,1%), без статистическа разлика.

Това ги поставя в групата „blue –collar“ според английската литература. При този вид работници се отчита по-висок риск от инсулт, поради редица фактори [*Perez-Martinez P. и съавт., 2017г.*]. Риска се увеличава при пациенти подложени на тежък физически труд, сравнени с тези извършващи лек такъв [*Holtermann A. и съавт., 2018г.*]. При нашите пациенти, с МРТ лезии също преобладава дела на извършващите „среден“ и „тежък“ физически труд. Според авторите, един от механизмите, които повишават риска, е ниското ниво на активност през свободното време. По-голям дял от пациентите ни, с налични МРТ промени съобщават за по-статични занимания („на маса“- 14,6%, „пред ТВ“-58,2%) през свободното време. По отношение на влиянието на вида труд върху рисковите фактори за инсулт и тук данните от литературата са разнопосочни. В нашето изследване се установи връзка между вида труд и хипертоничната болест, като тя е по изразена за физическия труд ( $\rho=0,277$ ,  $p<0,001$ ), като с увеличаване на тежестта на физическия труд зависимостта става по-силна ( $\rho=0,225$ ,  $p=0,006$ ). Изследване в Китай доказва, че умереното физическо натоварване намалява риска от хипертония и при двата пола, докато високото натоварване повишава риска сред работниците-жени [*Li Q. и съавт., 2021г.*].

В нашите резултати не се открива влияние на режима на труд (дневен, нощен, сменен) върху появата на МРТ лезии и съдови рискови фактори. Единствено се открива по-голям брой пациенти, полагащи нощен труд, сред тези с МРТ промени. Авторите доказват категорично по-голямата честота на мозъчно-съдови заболявания при сменен режим на работа, особено при полагащите нощни смени > от 5 години [*Akerstedt T. и съавт., 2020г.*]. Вероятно разликата в резултатите се дължи на малкия брой, обхванати пациенти в нашето изследване (N= 151), в сравнение с докладваните в литературата.

По-голяма част от пациентите ни и от двете групи работят в закрити помещения. Процентът на пациентите, с МРТ лезии (14,6%), които работят „на открито“ е статистически значимо по-висок, в сравнение с контролите (4,5%). Работниците, при които основната част от работния ден преминава в открити пространства са значително повече експонирани на атмосферни замърсители [*Vega-Calderón L. и съавт., 2021г.*]. В литературните източници въздействието на атмосферните замърсители се свързва с повишен риск от мозъчно-съдови събития, вкл. и лакунарни инфаркти [*Corea F. и съавт., 2012г.*]. Ние не изчисляваме повишен риск, но установяваме връзка между работата „на открито“ и наличието на лезии на МРТ. Популационни проучвания позитивно асоциират атмосферното замърсяване със съдови рискови фактори, като хипертония, диабет тип 2, предсърдно мъждене, каротидна атеросклероза. Ние

установихме такава асоциация единствено със сърдечната недостатъчност. Вероятно липсата на положителни резултати се дължи на по-малкия брой пациенти, включени в настоящото изследване.

Различните работни пози и работни движения не показват корелационна връзка с МРТ лезии и не се изчислява повишен риск от развитието им. И в двете групи са с относително еднакво разпределение- преобладават участниците, работещи в предимно „седящо“ положение. Rempel D. и съавт. не установяват повишен риск от мозъчно-съдови заболявания при седящите работни пози [*Rempel D. и съавт., 2018г.*]. Hall C. и съавт. съобщават за по-голяма честота на МСБ при „изправена“ работна поза, резултат, който нашето изследване не може да порвърди [*Hall C. и съавт., 2019г.*]. Описателните ни данни, обаче отчитат по-висок процент на работещите в „принудителна поза“ (19,5%) и извършващи „еднообразни“ движения (35%), в групата с МРТ изменения. Този тип работа е свързана с по-нисък контрол върху работата, недостатъчно време за възстановяване и почивка, по-изразена умора в свободното време, което ограничава свободната физическа активност. Тези фактори се свързват с повишен риск от инсулт [*Kang M. и съавт., 2012г.; Lee D. и съавт., 2016г.*].

Анализа на данните ни показва статистически значимо по-висок процент експонирани на органични разтворители, газове, шум и вибрации в групата, с налични МРТ лезии. Корелационния анализ също доказва връзката между посочените вредности и изследваните МРТ изменения. От органичните разтворители с най-доказан положителен ефект върху заболяемостта от МСБ е въглеродния дисулфид (CS<sub>2</sub>), като въздейства по множествен механизъм. При продължителна експозиция, авторите съобщават освен за повишена честота на инсулти, също и за по-чести лакуарни инфаркти и хиперинтензитети на бялото мозъчно вещество. Според Cha J. и съавт. един от механизмите за повишаване на риска от МСБ е негативното въздействие на орг. разтворители върху съдовите рискови фактори [*Cha J. и съавт., 2002г.*]. Ние открихме връзка положителна корелационна връзка с захария диабет, сърдечната недостатъчност и исхемичната болест на сърцето.

17,1% от пациентите с МРТ лезии са подложени на въздействие на газове в работната среда и само 3,6% от контролната група. Наличието на газове в средата корелира с наличието на МРТ промени. От тази група професионални вредности, най-доказан краткосрочен и дългосрочен повишен риск от МСБ има при остро и хронично отравяне с въглероден оксид [*Lin Ch. и съавт., 2016г.; Neslihan D и съавт.2010г.*]. Професионалното въздействие на газове се свързва с наличието на най-много съдови

рискови фактори в нашето изследване- хипертонична болест, захарен диабет, сърдечна недостатъчност и исхемична болест на сърцето. Kim H. и съавт. съобщават за повишена честота на хипертонична болест след остро отравяне с въглероден оксид, Torens B. и съавт. за диарегулация в глюкозо-чувствителната система, с последствие развитие на захарен диабет тип 2, а Davutoglu и съавт. свързват хроничната експозиция с повишена дебелина на ИМК [Kim H. и съавт., 2020г.; Thorens B. и съавт., 2011г.; Davutoglu V. и съавт., 2009г.].

Професионалният шум и вибрации имат въздействие върху целия организъм. Ние установихме значима разлика между двете групи по отношение въздействието на физичните фактори, както и връзка между тях и МРТ измененията, тези твърдения не се потвърждават категорично в литературата. Нашето изследване не открива негативен ефект на вибрациите и шума върху развитието на рисковите фактори за МСБ, защото се открива връзка единствено между вибрациите шума и „други сърдечни заболявания. Вероятно влиянието на двете физични вредности, върху здравето на работниците и мозъчно-съдовите заболявания, се осъществява комбинирано с други фактори (напр. стрес, други вредности), от значение е и използването на лични предпазни средства.

Ние изследвахме нивата на професионален стрес чрез два метода- като процент от работното време, в което пациентите са подложени на стрес и чрез попълване на скала, оценяваща стреса на работното място. И двата метода показаха, че по-високите нива на стрес (над 50% от работно време или по-висок брой точки от стрес-скалата) се свързват с наличие на исхемични лезии на МРТ. Пациентите с по-високи оценки на стрес-скалата са с по-висок риск за МРТ промени OR:1,734 [0,492;1,093]. Тъй като не открихме изследвания свързващи професионален стрес с асимптомни исхемични нарушения, нашите резултати сравнихме с данните от литературата за връзката му с мозъчния инсулт. Различните изследвания използват различни скали и въпросници за оценка на нивата на стрес, но въпреки това повечето установяват по-висок риск от инсулт при експозиция на високи нива на професионален стрес [Tsutsumi A. и съавт., 2009г.; Toivanen S. и съавт., 2012г.]. Работното напрежение се смята за най-стресиращия работен фактор, като включва в себе си два компонента: психологически изисквания (кратки срокове, умствено натоварване и отговорности) и контрол на работата (умения и правомощия за вземане на решения). При високи изисквания и нисък контрол нивата на напрежение са високи и обратно [Toivanen S. и съавт., 2012г.]. В групата, с наличие на МРТ лезии се отчита по-висока честота на някои фактори, водещи до стрес: 1. Свързани с високо работно напрежение (голямо работно

натоварване, твърде голям обем информация) 2. Свързани с нисък контрол на работата (липса на контрол, разминаване между изисквания и възможности, невъзможност за самостоятелни решения). По-дългия трудов стаж се свързва с по-високи резултати от стрес-скалата. Това може да се обясни с негативното влияние на възрастта върху трудоспособността, особено при извършване на физически труд [Imarinen J. и съавт., 2001г.], това намалява контрола върху работния процес и води до увеличаване на професионалния стрес [Toivanen S. и съавт., 2012]. В проучванията се измерват по-високи нива на стрес при участници със сменен режим на работа [Ma C. и съавт., 2015г.] и продължително работно време (>55ч./седмично) [Kivimäki M. и съавт., 2015], това се потвърждава и от нашето изследване.

Патофизиологичните и биохимичните изменения до които води стреса, влияят негативно върху появата и контрола на измеяемите рискови фактори за МСБ. Ние открихме статистически значима връзка само между високите нива на стреса и хипертоничната болест. Липсата на данни за връзка с другите фактори може да се дължи на по-малък обем на изследвани пациенти, както и липсата на лонгитудинално проследяване.

В изследването си Johnson A. и съавт. установяват правопрпорционална връзка между нивата на стрес и обема на хиперинтензните лезии [Johnson A. и съавт., 2017г.]. Нашето проучване потвърждава тези резултати.

Със специализирани невро-психологични тестове, като Montreal cognitive test (MoCA), при пациенти с асимптомни нарушения, могат да се засекат дискретни промени в различни домейни на когнитивното функциониране. Натовареността с лакуарни инфаркти, хиперинтензни лезии на бялото мозъчно вещество и микрокръвоизливи се свързва с по-лошо когнитивно функциониране и съответно пониски резултати при тестване с MoCA [Akoudad S. и съавт., 2016г.; Warren M. и съавт., 2015г.]. Изследванията, които категорично доказват спад в когницията и пониски резултати на специализираните тестове са проведени при пациенти в по-напреднала възраст, например средната възраст при „The Northern Manhattan Study“ е 70,4 год. Warren M. и съавт. потвърждават негативната роля на лакуарните инфаркти в познавателната дейност, но не потвърждават ролята на хиперинтензитетите при относително по-млада популация. Нашите резултати не показват статистическа разлика в резултатите от MoCA тест между двете групи. Това може да се обясни с по-ниската средна възраст на пациентите ни, както и с факта, че 82,9% от пациентите са с данни само на хиперинтензитети от МРТ изследване.

Депресивните симптоми могат негативно да повлияят резултатите от когнитивните тестове, включително и МоСА [Blair M. и сътр., 2016г.]. По тази причина при пациентите ни беше проведен скрининг за депресия, чрез популването на кратък въпросник (Patient Health Questionnaire-9). Всички участници в проучването нямат данни за депресивни симптоми и те не би трябвало да се имат предвид при интерпретация на резултатите.

## **8. Заключение**

В хода на настоящото проучване ние анализирахме, рисковия профил на пациентите, с МРТ данни за асимптомни исхемични нарушения и тези без промени. Оценихме влиянието на неизменяемите и изменяемите съдови рискови фактори, както и на професионалните фактори и вредности върху честотата на асимптомната МСБ. Сравнихме нивата на професионален стрес в двете групи и влиянието му върху асимптомните нарушения и съдовите рискови фактори. Проучихме ефекта на асимптомните МРТ изменения върху когнитивната работниците.

Установиме статистическа разлика между изследваните групи по отношение на средната възраст, но не открихме такава по отношение на пола. Намерихме значими различия между двете групи по отношение на съдовия рисков профил. Наблюдава се по-висока честота на хипертоничната болест, захарния диабет, сърдечната недостатъчност и исхемичната болест на сърцето в групата с асимптомни лезии. Като изчислихме повишен риск за асимптомни лезии при пациенти с хипертонична болест, захарен диабет и исхемична болест на сърцето.

Една от главните ни цели бе да установим ефекта на професионалните фактори върху асимптомните нарушения. При анализа се откриха фактори като „дълъг трудов стаж“, „продължителна работна седмица“ и длъжност „работник“ като фактори, повишаващи риска за асимптомни нарушения. Статистически значима връзка се изчисли между асимптомните нарушения и работата „на открито“, експозицията на органични разтворители, газове, шум и вибрации.

Някои професионални фактори показаха връзка със изменяемите рискови фактори, което може да повиши също риска от асимптомни нарушения. Най-много корелации се установиха между работните фактори (по-дълъг трудов стаж, по-продължителна работна седмица, тежкия физически труд, газове) и хипертоничната болест.

Отделно изследвахме ефекта на професионалния стрес върху асимптомните нарушения и съдовите рискови фактори. Изчислихме повишен риск от асимптомни МРТ изменения при по-високи нива на работен стрес, оценени чрез стрес скала. Високите резултати статистически значимо се свързват и с хипертоничната болест. Дългия трудов стаж, работна седмица >55 часа и сменния режим на работа са работни фактори, които повишават нивата на стрес, според нашето изследване.

Съпоставяйки резултатите от МоСА тест в двете групи не установихме статистически значими различия. Наличието на асимптомни МРТ изменения не оказват негативно влияние върху познавателните способности при нашите пациенти.

## 9.Изводи

1. Рискът от исхемични нарушения на мозъчното кръвообръщени статистически достоверно се повишава с нарастването на възрастта на пациентите от изследваната група и не се повлиява от пола;
2. Хипертоничната болест, следвана от захарния диабет и исхемична болест на сърцето повишават статистически значимо риска от асимптомни исхемични нарушения;
3. Вредните навици (тютюнопушене и прием на алкохол) не се свързват със статистическо значим повишен риск за „тиха“ мозъчно-съдова болест;
4. По-дългия трудов стаж (>20 год.), продължителното работно време (>55 часа/седмично) и работа свързана с предимно физически труд, повишават риска за асимптомни лезии със статистическа значимост;
5. Хипертоничната болест е в статистически достоверна връзка с по-дълъг трудов стаж, по-дълга работна седмица (>55 часа/седмично) и тежък физически труд, сърдечната недостатъчност показва статистическа връзка с по-дългата работна седмица и по-продължителния работен ден;
6. По-високите нива на стрес на работното място определят статистически значим, повишен риск за асимптомни лезии и показват връзка с хипертоничната болест при изследваните пациенти;
7. Високите нива на професионален стрес показват статистически достоверна връзка с по-дългия трудов стаж, по-дългата работна седмица и сменния тежим на работа;
8. Не се установи статистическа зависимост между асимптомните изменения и нарушенията в паметта на изследваните работници;

## **10. Приноси**

### **Приноси с оригинален характер**

1. За първи път у нас е проведено проучване, на влиянието на професионалните фактори върху асимптомните исхемични нарушения на мозъчното кръвообръщение при пациенти с работоспособна възраст;
2. Анализирана е връзката между нивата на професионален стрес и асимптомна мозъчно-съдова болест;
3. За първи път в България е изследвана зависимостта между съдовите рискови фактори и работните фактори;
4. Проучена е зависимостта между асимптомните МРТ лезии и нарушенията в паметта при пациенти в работоспособна възраст;

### **Приноси с потвърдителен характер**

1. Потвърждава се ролята на съдовите рискови фактори като възраст, хипертонична болест, захарен диабет тип 2 за повишаване на риска от асимптомна мозъчно-съдова болест;
2. Потвърди се повишения риск от мозъчно-съдови заболявания при по-дълъг трудов стаж и по-продължителна работна седмица (>55 часа/седмично);
3. Потвърждава се негативното влияние на високите нива на професионален стрес върху риска от мозъчно-съдова болест;
4. Потвърди се положителната връзка между дългия трудов стаж, продължителната работна седмица, тежкия физически труд и хипертоничната болест.



## 11. Литература

1. Андонова С. "Невросонографни И Невроизобразяващи Изследвания При Асимптомни Ишемични Нарушения На Мозъчното Пръвообръщение." (2010).
2. Миланов Ив. ; Стаменова. "Национален Консенсус За Профилактика, Диагноза И Лечение На Мозъчно Съдовите Заболявания. По Инициатива На Българското Дружество По Неврология." (2020).
3. Миланов И. "Неврология." *Медицина и физкултура* (2012).
4. Попов Б. "Учебник Хигиена, Хранене И Професионални Болести." (2020).
5. Титянова Е. "Ултразвукова Дигностика В Неврологията." *Коти ЕООД* (2006).
6. Хаджиев, Д. "Латентна И Преходна Недостатъчност На Мозъчното Кръвообръщение." *Мед и физкултура* (1976).
7. Хаджиев Д. "Асимптомни Ишемични Нарушения На Мозъчното Кръвообръщение." *Мед и физкултура* (1995).
8. Хаджиев, Д. ; Янчева Ст. "Асимптомни Ишемични Нарушения На Мозъчното Кръвообръщение И Кавинтон." (2001).
9. Хаджиев Д. "Първична Профилактика На Ишемичните Инсулти – Част Іі." *Наука Кардиология*, 6, 25–255 (2002).
10. Цалта-Младенов М. "Качество На Живот При Пациенти Преживели Ишемичен Инсулт-Клинико-Социални И Невроизобразяващи Проучвания- Дисертационен Труд." (2021).
11. Adar, Sara D, Lianne Sheppard, Sverre Vedal, Joseph F Polak, Paul D Sampson, Ana V Diez Roux, Matthew Budoff, *et al.* "Fine Particulate Air Pollution and the Progression of Carotid Intima-Medial Thickness: A Prospective Cohort Study from the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis and Air Pollution." *PLoS medicine* 10, no. 4 (2013): e1001430.
12. Adar, Sara D., Ronald Klein, Barbara E. K. Klein, Adam A. Szpiro, Mary Frances Cotch, Tien Y. Wong, Marie S. O'Neill, *et al.* "Air Pollution and the Microvasculature: A Cross-Sectional Assessment of in Vivo Retinal Images in the Population-Based Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (Mesa)." [In eng]. *PLoS medicine* 7, no. 11 (2010): e1000372-e72.
13. Aggarwal, Neelum T, Robert S Wilson, Julia L Bienias, Philip L De Jager, David A Bennett, Denis A Evans, and Charles DeCarli. "The Association of Magnetic Resonance Imaging Measures with Cognitive Function in a Biracial Population Sample." *Archives of neurology* 67, no. 4 (2010): 475-82.
14. Agricola, Georg Hoover Herbert Hoover Lou Henry Dover Publications Inc. *De Re Metallica* [in English]. 1950.
15. Aguilera, Greti, Alexander Kiss, XUN Luo, and BULBIN-SUNAR AKBASAK. "The Renin Angiotensin System and the Stress Response." *Annals of the New York Academy of Sciences* 771, no. 1 (1995): 173-86.
16. Ahmad, Hena, Niccolò Cerchiali, Michelangelo Mancuso, Augusto P Casani, and Adolfo M Bronstein. "Are White Matter Abnormalities Associated with "Unexplained Dizziness"?". *Journal of the Neurological Sciences* 358, no. 1-2 (2015): 428-31.
17. Åkerstedt, Torbjörn, Jurgita Narusyte, and Pia Svedberg. "Night Work, Mortality, and the Link to Occupational Group and Sex." *Scandinavian Journal of Work, Environment & Health* 46, no. 5 (2020): 508.
18. Akoudad, Saloua, Frank J. Wolters, Anand Viswanathan, Renée F. de Bruijn, Aad van der Lugt, Albert Hofman, Peter J. Koudstaal, M. Arfan Ikram, and Meike W. Vernooij. "Association of Cerebral Microbleeds with Cognitive Decline and Dementia." [In eng]. *JAMA neurology* 73, no. 8 (2016): 934-43.
19. Alber, Jessica, Suvarna Alladi, Hee-Joon Bae, David A Barton, Laurel A Beckett, Joanne M Bell, Sara E Berman, *et al.* "White Matter Hyperintensities in Vascular Contributions to Cognitive Impairment and Dementia (Vcid): Knowledge Gaps and Opportunities." *Alzheimer's & Dementia: Translational Research & Clinical Interventions* 5 (2019): 107-17.
20. Alkan, E., T. P. Taporoski, A. Sterr, M. von Schantz, H. Vallada, J. E. Krieger, A. C. Pereira, *et al.* "Metabolic Syndrome Alters Relationships between Cardiometabolic Variables, Cognition and White Matter Hyperintensity Load." [In eng]. *Scientific reports* 9, no. 1 (2019): 4356-56.
21. Allan, Charlotte L, Eniko Zsoldos, Nicola Filippini, Claire E Sexton, Anya Topiwala, Vyara Valkanova, Archana Singh-Manoux, *et al.* "Lifetime Hypertension as a Predictor of Brain Structure in Older Adults: Cohort Study with a 28-Year Follow-Up." *The British Journal of Psychiatry* 206, no. 4 (2015): 308-15.
22. Alosco, M. L., A. M. Brickman, M. B. Spitznagel, S. L. Garcia, A. Narkhede, E. Y. Griffith, N. Raz, *et al.* "Cerebral Perfusion Is Associated with White Matter Hyperintensities in Older Adults with Heart Failure." [In eng]. *Congest Heart Fail* 19, no. 4 (Jul-Aug 2013): E29-34.

23. Alpaydin, S., Y. Turan, M. Caliskan, Z. Caliskan, F. Aksu, S. Ozyildirim, Z. Buyukterzi, O. Kostek, and H. Muderrisoglu. "Morning Blood Pressure Surge Is Associated with Carotid Intima-Media Thickness in Prehypertensive Patients." [In eng]. *Blood Press Monit* 22, no. 3 (Jun 2017): 131-36.
24. Altaf, Nishath, Lucy Daniels, Paul S Morgan, Dorothee Auer, Shane T MacSweeney, Alan R Moody, and John R Gladman. "Detection of Intraplaque Hemorrhage by Magnetic Resonance Imaging in Symptomatic Patients with Mild to Moderate Carotid Stenosis Predicts Recurrent Neurological Events." *Journal of vascular surgery* 47, no. 2 (2008): 337-42.
25. Andoh, Jennifer, Steven Verhulst, Mathany Ganesh, Patricia Hopkins-Price, Billie Edson, and Akshay Sood. "Sex-and Race-Related Differences among Smokers Using a National Helpline Are Not Explained by Socioeconomic Status." *Journal of the National Medical Association* 100, no. 2 (2008): 200-07.
26. Angoff, R., J. J. Himali, P. Maillard, H. J. Aparicio, R. S. Vasan, S. Seshadri, A. S. Beiser, and C. W. Tsao. "Relations of Metabolic Health and Obesity to Brain Aging in Young to Middle-Aged Adults." [In eng]. *J Am Heart Assoc* 11, no. 6 (Mar 15 2022): e022107.
27. Anstey, Kaarin J, Anthony F Jorm, Chantal Réglade-Meslin, Jerome Maller, Rajeev Kumar, Chwee von Sanden, Timothy D Windsor, *et al.* "Weekly Alcohol Consumption, Brain Atrophy, and White Matter Hyperintensities in a Community-Based Sample Aged 60 to 64 Years." *Psychosomatic Medicine* 68, no. 5 (2006): 778-85.
28. Aono, Y., T. Ohkubo, M. Kikuya, A. Hara, T. Kondo, T. Obara, H. Metoki, *et al.* "Plasma Fibrinogen, Ambulatory Blood Pressure, and Silent Cerebrovascular Lesions: The Ohasama Study." [In eng]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 27, no. 4 (Apr 2007): 963-8.
29. Armstrong, Nicola J, Karen A Mather, Muralidharan Sargurupremraj, Maria J Knol, Rainer Malik, Claudia L Satizabal, Lisa R Yanek, *et al.* "Common Genetic Variation Indicates Separate Causes for Periventricular and Deep White Matter Hyperintensities." *Stroke* 51, no. 7 (2020): 2111-21.
30. Artazcoz, Lucía, Imma Cortès, Vicenta Escribà-Agüir, Lorena Cascant, and Roman Villegas. "Understanding the Relationship of Long Working Hours with Health Status and Health-Related Behaviours." *Journal of Epidemiology & Community Health* 63, no. 7 (2009): 521-27.
31. Arvanitakis, Zoe, Ana W Capuano, Sue E Leurgans, Aron S Buchman, David A Bennett, and Julie A Schneider. "The Relationship of Cerebral Vessel Pathology to Brain Microinfarcts." *Brain pathology* 27, no. 1 (2017): 77-85.
32. Assadi, S. N. "What Are the Effects of Psychological Stress and Physical Work on Blood Lipid Profiles?" [In eng]. *Medicine (Baltimore)* 96, no. 18 (May 2017): e6816.
33. Aune, Dagfinn, Sabrina Schlesinger, Michael F. Leitzmann, Serena Tonstad, Teresa Norat, Elio Riboli, and Lars J. Vatten. "Physical Activity and the Risk of Heart Failure: A Systematic Review and Dose-Response Meta-Analysis of Prospective Studies." [In eng]. *European journal of epidemiology* 36, no. 4 (2021): 367-81.
34. Azeem, F., R. Durrani, C. Zerna, and E. E. Smith. "Silent Brain Infarctions and Cognition Decline: Systematic Review and Meta-Analysis." [In eng]. *J Neurol* 267, no. 2 (Feb 2020): 502-12.
35. B., Ramazzini. "De Morbis Artificum Diatriba. ." *Modena: Capponi*( 1700.).
36. Badran, M., B. A. Yassin, N. Fox, I. Laher, and N. Ayas. "Epidemiology of Sleep Disturbances and Cardiovascular Consequences." [In eng]. *Can J Cardiol* 31, no. 7 (Jul 2015): 873-9.
37. Balestrini, Simona, Cecilia Perozzi, Claudia Altamura, Fabrizio Vernieri, Simona Luzzi, Marco Bartolini, Leandro Provinciali, and Mauro Silvestrini. "Severe Carotid Stenosis and Impaired Cerebral Hemodynamics Can Influence Cognitive Deterioration." *Neurology* 80, no. 23 (2013): 2145-50.
38. Balla Abdalla, T. H., I. H. Rutkofsky, J. N. Syeda, Z. Saghir, and A. S. Muhammad. "Occupational Physical Activity in Young Adults and Stroke: Was It Due to My Job?" [In eng]. *Cureus* 10, no. 8 (Aug 28 2018): e3217.
39. Bannai, Akira, and Akiko Tamakoshi. "The Association between Long Working Hours and Health: A Systematic Review of Epidemiological Evidence." *Scandinavian journal of work, environment & health* (2014): 5-18.
40. Barengo, N. C., G. Hu, M. Kastarinen, T. A. Lakka, H. Pekkarinen, A. Nissinen, and J. Tuomilehto. "Low Physical Activity as a Predictor for Antihypertensive Drug Treatment in 25-64-Year-Old Populations in Eastern and South-Western Finland." [In eng]. *J Hypertens* 23, no. 2 (Feb 2005): 293-9.
41. Bayona, Hernán, Mayowa Owolabi, Wuwei Feng, Paul Olowoyo, Joseph Yaria, Rufus Akinyemi, James R. Sawers, and Bruce Ovbiagele. "A Systematic Comparison of Key Features of Ischemic Stroke Prevention Guidelines in Low- and Middle-Income Vs. High-Income Countries." *Journal of the Neurological Sciences* 375 (2017/04/15/ 2017): 360-66.
42. Beck, Christoph, Anna Krutzelmann, Nils D Forkert, Eric Juettler, Oliver C Singer, Martin Köhrmann, Jan F Kersten, *et al.* "A Simple Brain Atrophy Measure Improves the Prediction of Malignant Middle

- Cerebral Artery Infarction by Acute Dwi Lesion Volume." *Journal of neurology* 261, no. 6 (2014): 1097-103.
43. Behrendt, C, and QA Nguyen. "Innovative Approaches for Ensuring Universal Social Protection for the Future of Work. Ilo Future of Work Research Paper Series." *ILO-Geneva*, [https://www.ilo.org/wcmsp5/groups/public/---dgreports/---cabinet/documents/publication/wcms\\_629864.pdf](https://www.ilo.org/wcmsp5/groups/public/---dgreports/---cabinet/documents/publication/wcms_629864.pdf) (2018).
  44. Bell, D. S. H., and E. Goncalves. "Stroke in the Patient with Diabetes (Part 1) - Epidemiology, Etiology, Therapy and Prognosis." [In eng]. *Diabetes Res Clin Pract* 164 (Jun 2020): 108193.
  45. Bener, A, J Gomes, and MFB Hamouda. "Hypertension among Workers Occupationally Exposed to Hydrocarbons and Organic Solvents." *Journal of Environmental Science & Health Part A* 31, no. 2 (1996): 291-303.
  46. "Benjamin Richardson (1828-1896) Biographer and Doctor of Letters." *JAMA* 204, no. 3 (1968): 260-61.
  47. Benli, Müjdat Deniz, Bülent Güven, Hayat Güven, and Işık Conkbayır. "Silent Brain Infarcts and White Matter Lesions in Patients with Asymptomatic Carotid Stenosis." *Acta Neurologica Belgica* 121, no. 4 (2021/08/01 2021): 983-91.
  48. Bezerra, DC, AR Sharrett, K Matsushita, RF Gottesman, D Shibata, TH Mosley, J Coresh, *et al.* "Risk Factors for Lacune Subtypes in the Atherosclerosis Risk in Communities (Aric) Study." *Neurology* 78, no. 2 (2012): 102-08.
  49. Bigert, Carolina, Manzur Kader, Tomas Andersson, Jenny Selander, Theo Bodin, Per Gustavsson, Mikko Härmä, Petter Ljungman, and Maria Albin. "Night and Shift Work and Incidence of Cerebrovascular Disease - a Prospective Cohort Study of Healthcare Employees in Stockholm." [In eng]. *Scandinavian journal of work, environment & health* 48, no. 1 (2022): 31-40.
  50. Bis, Joshua C, Maryam Kavousi, Nora Franceschini, Aaron Isaacs, Gonçalo R Abecasis, Ulf Schminke, Wendy S Post, *et al.* "Meta-Analysis of Genome-Wide Association Studies from the Charge Consortium Identifies Common Variants Associated with Carotid Intima Media Thickness and Plaque." *Nature genetics* 43, no. 10 (2011): 940-47.
  51. Blair, M., K. Coleman, S. Jesso, V. Desbeaumes Jodoin, K. Smolewska, E. Warriner, E. Finger, and S. H. Pasternak. "Depressive Symptoms Negatively Impact Montreal Cognitive Assessment Performance: A Memory Clinic Experience." [In eng]. *Can J Neurol Sci* 43, no. 4 (Jul 2016): 513-7.
  52. Blanco, P. J., L. O. Müller, and J. D. Spence. "Blood Pressure Gradients in Cerebral Arteries: A Clue to Pathogenesis of Cerebral Small Vessel Disease." [In eng]. *Stroke Vasc Neurol* 2, no. 3 (Sep 2017): 108-17.
  53. Bloom, Nicholas. "The Impact of Uncertainty Shocks." *econometrica* 77, no. 3 (2009): 623-85.
  54. Bolandzadeh, Niousha, Jennifer C Davis, Roger Tam, Todd C Handy, and Teresa Liu-Ambrose. "The Association between Cognitive Function and White Matter Lesion Location in Older Adults: A Systematic Review." *BMC neurology* 12, no. 1 (2012): 1-10.
  55. Bolm-Audorff, U., J. Hegewald, A. Pretzsch, A. Freiberg, A. Nienhaus, and A. Seidler. "Occupational Noise and Hypertension Risk: A Systematic Review and Meta-Analysis." [In eng]. *Int J Environ Res Public Health* 17, no. 17 (Aug 28 2020).
  56. Bonati, Leo H., Stavros Kakkos, Joachim Berkefeld, Gert J. de Borst, Richard Bulbulia, Alison Halliday, Isabelle van Herzele, *et al.* "European Stroke Organisation Guideline on Endarterectomy and Stenting for Carotid Artery Stenosis." [In eng]. *European stroke journal* 6, no. 2 (2021): I-XLVII.
  57. Bonithon-Kopp, Claire, Pierre-Jean Touboul, Claudine Berr, Chantal Leroux, Francine Mainard, Dominique Courbon, and Pierre Ducimetière. "Relation of Intima-Media Thickness to Atherosclerotic Plaques in Carotid Arteries: The Vascular Aging (Eva) Study." *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology* 16, no. 2 (1996): 310-16.
  58. Borissova, A. M., Alexander Shinkov, J. D. Vlahov, L. N. Dakovska, and T. C. Todorov. "Dyslipidemia - Prevalence in Bulgarian Population Today." 20 (01/01 2015): 163-72.
  59. Bortkiewicz, A., E. Gadzicka, W. Szymczak, A. Szyjowska, W. Koszoda-Włodarczyk, and T. Makowiec-Dabrowska. "Physiological Reaction to Work in Cold Microclimate." [In eng]. *Int J Occup Med Environ Health* 19, no. 2 (2006): 123-31.
  60. Bosman, Jacqueline, S Rothmann, and JH Buitendach. "Job Insecurity, Burnout and Work Engagement: The Impact of Positive and Negative Effectivity." *SA Journal of Industrial Psychology* 31, no. 4 (2005): 48-56.
  61. Brundel, M., J. de Bresser, J. J. van Dillen, L. J. Kappelle, and G. J. Biessels. "Cerebral Microinfarcts: A Systematic Review of Neuropathological Studies." [In eng]. *J Cereb Blood Flow Metab* 32, no. 3 (Mar 2012): 425-36.
  62. Budnik, L. T., B. Adam, M. Albin, B. Banelli, X. Baur, F. Belpoggi, C. Bolognesi, *et al.* "Diagnosis, Monitoring and Prevention of Exposure-Related Non-Communicable Diseases in the Living and

- Working Environment: Dimopex-Project Is Designed to Determine the Impacts of Environmental Exposure on Human Health." [In eng]. *J Occup Med Toxicol* 13 (2018): 6.
63. Burger, Anna Sara. "Extreme Working Hours in Western Europe and North America: A New Aspect of Polarization." *LEQS Paper*, no. 92 (2015).
  64. Byambasukh, O., H. Snieder, and E. Corpeleijn. "Relation between Leisure Time, Commuting, and Occupational Physical Activity with Blood Pressure in 125 402 Adults: The Lifelines Cohort." [In eng]. *J Am Heart Assoc* 9, no. 4 (Feb 18 2020): e014313.
  65. Cabrera, Marcos Aparecido Sarria, Selma Maffei de Andrade, and Arthur Eumann Mesas. "A Prospective Study of Risk Factors for Cardiovascular Events among the Elderly." *Clinical Interventions in Aging* 7 (2012): 463.
  66. Cannistraro, Rocco J, Mohammed Badi, Benjamin H Eidelman, Dennis W Dickson, Erik H Middlebrooks, and James F Meschia. "Cns Small Vessel Disease: A Clinical Review." *Neurology* 92, no. 24 (2019): 1146-56.
  67. Caplan, Louis R. "Lacunar Infarction and Small Vessel Disease: Pathology and Pathophysiology." *Journal of stroke* 17, no. 1 (2015): 2.
  68. Cappuccio, Francesco P, Lanfranco D'Elia, Pasquale Strazzullo, and Michelle A Miller. "Sleep Duration and All-Cause Mortality: A Systematic Review and Meta-Analysis of Prospective Studies." *Sleep* 33, no. 5 (2010): 585-92.
  69. Cappuccio, Francesco P, and Michelle A Miller. "Sleep and Cardio-Metabolic Disease." *Current cardiology reports* 19, no. 11 (2017): 1-9.
  70. Cappuccio, Francesco P, Frances M Taggart, Ngianga-Bakwin Kandala, Andrew Currie, Ed Peile, Saverio Stranges, and Michelle A Miller. "Meta-Analysis of Short Sleep Duration and Obesity in Children and Adults." *Sleep* 31, no. 5 (2008): 619-26.
  71. Carey, Catherine L, Joel H Kramer, S Andrew Josephson, Dan Mungas, Bruce R Reed, Norbert Schuff, Michael W Weiner, and Helena C Chui. "Subcortical Lacunes Are Associated with Executive Dysfunction in Cognitively Normal Elderly." *Stroke* 39, no. 2 (2008): 397-402.
  72. Carrera, Emmanuel, Leslie K Lee, Sotirios Giannopoulos, and Randolph S Marshall. "Cerebrovascular Reactivity and Cerebral Autoregulation in Normal Subjects." *Journal of the neurological sciences* 285, no. 1-2 (2009): 191-94.
  73. Carvalho, Cristina, and Paula I Moreira. "Oxidative Stress: A Major Player in Cerebrovascular Alterations Associated to Neurodegenerative Events." *Frontiers in physiology* 9 (2018): 806.
  74. Caunca, Michelle R., Victor Del Brutto, Hannah Gardener, Nirav Shah, Nelly Dequatre-Ponchelle, Ying Kuen Cheung, Mitchell S. V. Elkind, *et al.* "Cerebral Microbleeds, Vascular Risk Factors, and Magnetic Resonance Imaging Markers: The Northern Manhattan Study." [In eng]. *Journal of the American Heart Association* 5, no. 9 (2016): e003477.
  75. Ceponiene, Indre, Dong Li, Samar R. El Khoudary, Rine Nakanishi, James H. Stein, Nathan D. Wong, Negin Nezarat, *et al.* "Association of Coronary Calcium, Carotid Wall Thickness, and Carotid Plaque Progression with Low-Density Lipoprotein and High-Density Lipoprotein Particle Concentration Measured by Ion Mobility (from Multiethnic Study of Atherosclerosis [Mesa])." [In eng]. *The American journal of cardiology* 142 (2021): 52-58.
  76. Ch, Chrysohoou, Pitsavos Ch, P Kokkinos, DB Panagiotakos, SN Singh, and Stefanadis Ch. "The Role of Physical Activity in the Prevention of Stroke." *Cent Eur J Public Health* 13, no. 3 (2005): 132-6.
  77. Cha, Joo Hee, Sam Soo Kim, Heon Han, Rok Ho Kim, Sang Hyuk Yim, and Mi Jung Kim. "Brain Mri Findings of Carbon Disulfide Poisoning." [In eng]. *Korean journal of radiology* 3, no. 3 (Jul-Sep 2002): 158-62.
  78. Chang, T. Y., T. Y. Yu, C. S. Liu, L. H. Young, and B. Y. Bao. "Occupational Noise Exposure and Its Association with Incident Hyperglycaemia: A Retrospective Cohort Study." [In eng]. *Sci Rep* 10, no. 1 (May 22 2020): 8584.
  79. Charidimou, Andreas, Gregoire Boulouis, Kellen Haley, Eitan Auriel, Ellis S van Etten, Panagiotis Fotiadis, Yael Reijmer, *et al.* "White Matter Hyperintensity Patterns in Cerebral Amyloid Angiopathy and Hypertensive Arteriopathy." *Neurology* 86, no. 6 (2016): 505-11.
  80. Charidimou, Andreas, Leonardo Pantoni, and Seth Love. "The Concept of Sporadic Cerebral Small Vessel Disease: A Road Map on Key Definitions and Current Concepts." *International Journal of Stroke* 11, no. 1 (2016): 6-18.
  81. Chaudhuri, Arunima. "Pathophysiology of Stress: A Review." (05/01 2019): 5.
  82. Chen, Jingqiong, Joseph K McLaughlin, Jun-Yue Zhang, BJ Stone, Jiamo Luo, RA Chen, Mustafa Dosemeci, *et al.* "Mortality among Dust-Exposed Chinese Mine and Pottery Workers." *Journal of occupational medicine.: official publication of the Industrial Medical Association* 34, no. 3 (1992): 311-16.

83. Chen, M., J. Zhao, C. Zhuo, and L. Zheng. "The Association between Ambient Air Pollution and Atrial Fibrillation." [In eng]. *Int Heart J* 62, no. 2 (Mar 30 2021): 290-97.
84. Chen, Renjie, Peng Yin, Xia Meng, Cong Liu, Lijun Wang, Xiaohui Xu, Jennifer A Ross, *et al.* "Fine Particulate Air Pollution and Daily Mortality. A Nationwide Analysis in 272 Chinese Cities." *American journal of respiratory and critical care medicine* 196, no. 1 (2017): 73-81.
85. Chen, Wei-Hong, Wei Jin, Pei-Yuan Lyu, Yang Liu, Rui Li, Ming Hu, and Xiang-Jian Xiao. "Carotid Atherosclerosis and Cognitive Impairment in Nonstroke Patients." *Chinese Medical Journal* 130, no. 19 (2017): 2375-79.
86. Chen, Yu, Fen Wu, Joseph H. Graziano, Faruque Parvez, Mengling Liu, Rina Rani Paul, Ishrat Shaheen, *et al.* "Arsenic Exposure from Drinking Water, Arsenic Methylation Capacity, and Carotid Intima-Media Thickness in Bangladesh." *American Journal of Epidemiology* 178, no. 3 (2013): 372-81.
87. Chida, Yoichi, and Andrew Steptoe. "Cortisol Awakening Response and Psychosocial Factors: A Systematic Review and Meta-Analysis." *Biological psychology* 80, no. 3 (2009): 265-78.
88. Cho, S. K., R. H. Kim, S. H. Yim, S. W. Tak, Y. K. Lee, and M. A. Son. "Long-Term Neuropsychological Effects and Mri Findings in Patients with Cs2 Poisoning." *Acta Neurologica Scandinavica* 106, no. 5 (2002): 269-75.
89. Chowdhury, Rajiv, Anna Ramond, Linda M O'Keeffe, Sara Shahzad, Setor K Kunutsor, Taulant Muka, John Gregson, *et al.* "Environmental Toxic Metal Contaminants and Risk of Cardiovascular Disease: Systematic Review and Meta-Analysis." *bmj* 362 (2018).
90. Chraa, Mohamed, Nesrine Louhab, and Najib Kissani. "Stroke in Young Adults: About 128 Cases." *Pan African Medical Journal* 17, no. 1 (2014).
91. Chrousos, G. P., and T. Kino. "Intracellular Glucocorticoid Signaling: A Formerly Simple System Turns Stochastic." [In eng]. *Sci STKE* 2005, no. 304 (Oct 4 2005): pe48.
92. Chrousos, George. "Stress and Disorders of the Stress System." *Nature reviews. Endocrinology* 5 (08/01 2009): 374-81.
93. Chuang, W. L., C. C. Huang, C. J. Chen, Y. C. Hsieh, H. C. Kuo, and T. S. Shih. "Carbon Disulfide Encephalopathy: Cerebral Microangiopathy." [In eng]. *Neurotoxicology* 28, no. 2 (Mar 2007): 387-93.
94. Chung, C. P., K. H. Chou, W. T. Chen, L. K. Liu, W. J. Lee, A. C. Huang, L. K. Chen, C. P. Lin, and P. N. Wang. "Location of Cerebral Microbleeds and Their Association with Carotid Intima-Media Thickness: A Community-Based Study." [In eng]. *Sci Rep* 7, no. 1 (Sep 21 2017): 12058.
95. Chung, Hweemin, Kanwoo Youn, Kyuyeon Kim, and Kyunggeun Park. "Carbon Disulfide Exposure Estimate and Prevalence of Chronic Diseases after Carbon Disulfide Poisoning-Related Occupational Diseases." [In eng]. *Annals of occupational and environmental medicine* 29 (2017): 52-52.
96. Clancy, Una, Jason P. Appleton, Carmen Arteaga, Fergus N. Doubal, Philip M. Bath, and Joanna M. Wardlaw. "Clinical Management of Cerebral Small Vessel Disease: A Call for a Holistic Approach." [In eng]. *Chinese medical journal* 134, no. 2 (2020): 127-42.
97. Clery, A., A. Bhalla, A. Bisquera, L. E. Skolarus, I. Marshall, C. McKeivitt, A. Rudd, *et al.* "Long-Term Trends in Stroke Survivors Discharged to Care Homes: The South London Stroke Register." [In eng]. *Stroke* 51, no. 1 (Jan 2020): 179-85.
98. Colhoun, Helen M, Harry Hemingway, and NR Poulter. "Socio-Economic Status and Blood Pressure: An Overview Analysis." *Journal of human hypertension* 12, no. 2 (1998): 91-110.
99. Corbalán-Tutau, Dolores, Juan Antonio Madrid, Francisco Nicolás, and Marta Garaulet. "Daily Profile in Two Circadian Markers "Melatonin and Cortisol" and Associations with Metabolic Syndrome Components." *Physiology & behavior* 123 (2014): 231-35.
100. Cordonnier, Charlotte, Gillian M Potter, Caroline A Jackson, Fergus Doubal, Sarah Keir, Cathie LM Sudlow, Joanna M Wardlaw, and Rustam Al-Shahi Salman. "Improving Interrater Agreement About Brain Microbleeds: Development of the Brain Observer Microbleed Scale (Bombs)." *Stroke* 40, no. 1 (2009): 94-99.
101. Corea, Francesco, Giorgio Silvestrelli, Andrea Baccarelli, Alessandra Giua, Paolo Previdi, Giorgio Siliprandi, and Nicola Murgia. "Airborne Pollutants and Lacunar Stroke: A Case Cross-over Analysis on Stroke Unit Admissions." [In eng]. *Neurology international* 4, no. 2 (2012): e11-e11.
102. Cuspidi, C., C. Sala, F. Provenzano, M. Tadic, E. Gherbesi, G. Grassi, and G. Mancia. "Metabolic Syndrome and Subclinical Carotid Damage: A Meta-Analysis from Population-Based Studies." [In eng]. *J Hypertens* 36, no. 1 (Jan 2018): 23-30.
103. da Cunha Martins, Airton, Maria Fernanda Hornos Carneiro, Denise Grotto, Joseph A. Adeyemi, and Fernando Barbosa. "Arsenic, Cadmium, and Mercury-Induced Hypertension: Mechanisms and Epidemiological Findings." *Journal of Toxicology and Environmental Health, Part B* 21, no. 2 (2018/02/17 2018): 61-82.

104. Davutoglu, V., S. Zengin, I. Sari, C. Yildirim, B. Al, M. Yuce, and S. Ercan. "Chronic Carbon Monoxide Exposure Is Associated with the Increases in Carotid Intima-Media Thickness and C-Reactive Protein Level." [In eng]. *Tohoku J Exp Med* 219, no. 3 (Nov 2009): 201-6.
105. De Groot, Jan Cees, Frank-Erik De Leeuw, Matthijs Oudkerk, Jan Van Gijn, Albert Hofman, Jellemer Jolles, and Monique MB Breteler. "Periventricular Cerebral White Matter Lesions Predict Rate of Cognitive Decline." *Annals of neurology* 52, no. 3 (2002): 335-41.
106. De Leeuw, F-E, Jan Cees de Groot, Matthijs Oudkerk, JCM Witteman, A Hofman, J Van Gijn, and MMB Breteler. "Hypertension and Cerebral White Matter Lesions in a Prospective Cohort Study." *Brain* 125, no. 4 (2002): 765-72.
107. de Leeuw, F. E., J. C. De Groot, M. Oudkerk, J. C. Witteman, A. Hofman, J. van Gijn, and M. M. Breteler. "Aortic Atherosclerosis at Middle Age Predicts Cerebral White Matter Lesions in the Elderly." [In eng]. *Stroke* 31, no. 2 (Feb 2000): 425-9.
108. DeBette, Stéphanie, Sabrina Schilling, Marie-Gabrielle Duperron, Susanna C. Larsson, and Hugh S. Markus. "Clinical Significance of Magnetic Resonance Imaging Markers of Vascular Brain Injury: A Systematic Review and Meta-Analysis." [In eng]. *JAMA neurology* 76, no. 1 (2019): 81-94.
109. DeCarli, Charles, Evan Fletcher, Vincent Ramey, Danielle Harvey, and William J Jagust. "Anatomical Mapping of White Matter Hyperintensities (Wmh) Exploring the Relationships between Periventricular Wmh, Deep Wmh, and Total Wmh Burden." *Stroke* 36, no. 1 (2005): 50-55.
110. Dehghan, Habibollah, Vajiheh Mobinyzadeh, and Peymaneh Habibi. "The Effects of Heat Stress on Job Satisfaction, Job Performance and Occupational Stress in Casting Workers." *Jundishapur Journal of Health Sciences* 8, no. 3 (2016).
111. Dembe, A. E., J. B. Erickson, R. G. Delbos, and S. M. Banks. "The Impact of Overtime and Long Work Hours on Occupational Injuries and Illnesses: New Evidence from the United States." [In eng]. *Occup Environ Med* 62, no. 9 (Sep 2005): 588-97.
112. den Heijer, Tom, Sarah E Vermeer, Ewoud J van Dijk, Niels D Prins, Peter J Koudstaal, Cornelia M van Duijn, Albert Hofman, and Monique MB Breteler. "Alcohol Intake in Relation to Brain Magnetic Resonance Imaging Findings in Older Persons without Dementia." *The American journal of clinical nutrition* 80, no. 4 (2004): 992-97.
113. Descatha, A., G. Sembajwe, F. Pega, Y. Ujita, M. Baer, F. Boccuni, C. Di Tecco, *et al.* "The Effect of Exposure to Long Working Hours on Stroke: A Systematic Review and Meta-Analysis from the Who/Ilo Joint Estimates of the Work-Related Burden of Disease and Injury." [In eng]. *Environ Int* 142 (Sep 2020): 105746.
114. DiBona, Gerald F, and SY Jones. "Sodium Intake Influences Hemodynamic and Neural Responses to Angiotensin Receptor Blockade in Rostral Ventrolateral Medulla." *Hypertension* 37, no. 4 (2001): 1114-23.
115. Diez Roux, Ana V, Lloyd Chambless, Sharon Stein Merkin, Donna Arnett, Marsha Eigenbrodt, F Javier Nieto, Moyses Szklo, and Paul Sorlie. "Socioeconomic Disadvantage and Change in Blood Pressure Associated with Aging." *Circulation* 106, no. 6 (2002): 703-10.
116. Ding, Jingzhong, Marsha L Eigenbrodt, Thomas H Mosley Jr, Richard G Hutchinson, Aaron R Folsom, Tamara B Harris, and F Javier Nieto. "Alcohol Intake and Cerebral Abnormalities on Magnetic Resonance Imaging in a Community-Based Population of Middle-Aged Adults: The Atherosclerosis Risk in Communities (Aric) Study." *Stroke* 35, no. 1 (2004): 16-21.
117. Ding, Lingling, Yuehui Hong, and Bin Peng. "Association between Large Artery Atherosclerosis and Cerebral Microbleeds: A Systematic Review and Meta-Analysis." [In eng]. *Stroke and vascular neurology* 2, no. 1 (2017): 7-14.
118. Divney, Anna A., Rosenda Murillo, Fatima Rodriguez, Chloe A. Mirzayi, Emma K. Tsui, and Sandra E. Echeverria. "Diabetes Prevalence by Leisure-, Transportation-, and Occupation-Based Physical Activity among Racially/Ethnically Diverse U.S. Adults." [In eng]. *Diabetes care* 42, no. 7 (2019): 1241-47.
119. Dodd, James W, Ai Wern Chung, Martin D van den Broek, Thomas R Barrick, Rebecca A Charlton, and Paul W Jones. "Brain Structure and Function in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Multimodal Cranial Magnetic Resonance Imaging Study." *American journal of respiratory and critical care medicine* 186, no. 3 (2012): 240-45.
120. Dong, H., Y. Yu, S. Yao, Y. Lu, Z. Chen, G. Li, Y. Yao, *et al.* "Acute Effects of Air Pollution on Ischaemic Stroke Onset and Deaths: A Time-Series Study in Changzhou, China." [In eng]. *BMJ Open* 8, no. 7 (Jul 23 2018): e020425.
121. Dong, S., J. Gao, C. Wang, J. Liu, H. Gu, J. Tu, J. Wang, W. Zhang, and X. Ning. "Association between Blood Pressure Components and the Presence of Carotid Plaque among Adults Aged 45 Years and Older: A Population-Based Cross-Sectional Study in Rural China." [In eng]. *Blood Press Monit* 24, no. 5 (Oct 2019): 234-40.

122. Drca, N., A. Wolk, and S. C. Larsson. "Occupational Physical Activity Is Associated with Risk of Atrial Fibrillation in Both Men and Women: A Population-Based Cohort Study." [In eng]. *Acta Cardiol* 76, no. 7 (Sep 2021): 712-17.
123. Drobyshev, V. A., A. V. Efremov, M. I. Loseva, A. N. Britov, and A. I. Michurin. "[Monitoring Arterial Hypertension in Workers in Professions Exposed to Vibration Hazards (Results of a 15-Year Study)]." [In rus]. *Ter Arkh* 74, no. 10 (2002): 62-5.
124. Dufouil, C, A de Kersaint-Gilly, V Besancon, C Levy, E Auffray, L Brunnereau, A Alperovitch, and C Tzourio. "Longitudinal Study of Blood Pressure and White Matter Hyperintensities: The Eva Mri Cohort." *Neurology* 56, no. 7 (2001): 921-26.
125. Dunham, Randall B, Jon L Pierce, and Maria B Castaneda. "Alternative Work Schedules: Two Field Quasi-Experiments." *Personnel Psychology* 40, no. 2 (1987): 215-42.
126. Duthheil, F., J. S. Baker, M. Mermillod, M. De Cesare, A. Vidal, F. Moustafa, B. Pereira, and V. Navel. "Shift Work, and Particularly Permanent Night Shifts, Promote Dyslipidaemia: A Systematic Review and Meta-Analysis." [In eng]. *Atherosclerosis* 313 (Nov 2020): 156-69.
127. Egeland, G. M., G. A. Burkhart, T. M. Schnorr, R. W. Hornung, J. M. Fajen, and S. T. Lee. "Effects of Exposure to Carbon Disulphide on Low Density Lipoprotein Cholesterol Concentration and Diastolic Blood Pressure." [In eng]. *Br J Ind Med* 49, no. 4 (Apr 1992): 287-93.
128. EH, Greenhow. "On Chronic Bronchitis Especially as Connected with Gout, Emphysema and Diseases of the Heart, Being Clinical Lectures Delivered at Middlesex Hospital.." *Longmans* (1869.).
129. Engström, Gunnar, Per Wollmer, Sven Valind, Bo Hedblad, and Lars Janzon. "Blood Pressure Increase between 55 and 68 Years of Age Is Inversely Related to Lung Function: Longitudinal Results from the Cohort Study 'Men Born in 1914'." *Journal of hypertension* 19, no. 7 (2001): 1203-08.
130. Erikssen, Jan, K. Knudsen, Petter Mowinckel, T. Guthe, J. Holm, R. Brandtzaeg, and K. Rodahl. "[Blood Pressure Elevation among Industrial Workers Exposed to Stress]." *Tidsskrift for den Norske lægeforening : tidsskrift for praktisk medicin, ny række* 110 (10/01 1990): 2873-7.
131. Eriksson, H. P., E. Andersson, L. Schiöler, M. Söderberg, M. Sjöström, A. Rosengren, and K. Torén. "Longitudinal Study of Occupational Noise Exposure and Joint Effects with Job Strain and Risk for Coronary Heart Disease and Stroke in Swedish Men." [In eng]. *BMJ Open* 8, no. 4 (Apr 3 2018): e019160.
132. Ezenwaji, I. O., C. Eseadi, C. C. Okide, N. C. Nwosu, S. C. Ugwoke, K. O. Ololo, T. O. Oforka, and A. I. Oboegbulem. "Work-Related Stress, Burnout, and Related Sociodemographic Factors among Nurses: Implications for Administrators, Research, and Policy." [In eng]. *Medicine (Baltimore)* 98, no. 3 (Jan 2019): e13889.
133. Fadel, Marc, Grace Sembajwe, Diana Gagliardi, Fernando Pico, Jian Li, Anna Ozguler, Johannes Siegrist, et al. "Association between Reported Long Working Hours and History of Stroke in the Constances Cohort." *Stroke* 50, no. 7 (2019): 1879-82.
134. Fan, C., P. Graff, P. Vihlborg, I. L. Bryngelsson, and L. Andersson. "Silica Exposure Increases the Risk of Stroke but Not Myocardial Infarction—a Retrospective Cohort Study." [In eng]. *PLoS One* 13, no. 2 (2018): e0192840.
135. Fanning, Jonathon P., Andrew A. Wong, and John F. Fraser. "The Epidemiology of Silent Brain Infarction: A Systematic Review of Population-Based Cohorts." *BMC Medicine* 12, no. 1 (2014/07/09 2014): 119.
136. Fatemi, Farzan, Kejal Kantarci, Jonathan Graff-Radford, Gregory M. Preboske, Stephen D. Weigand, Scott A. Przybelski, David S. Knopman, et al. "Sex Differences in Cerebrovascular Pathologies on Flair in Cognitively Unimpaired Elderly." *Neurology* 90, no. 6 (2018): e466-e73.
137. Fazekas, F., J. B. Chawluk, A. Alavi, H. I. Hurtig, and R. A. Zimmerman. "Mr Signal Abnormalities at 1.5 T in Alzheimer's Dementia and Normal Aging." [In eng]. *AJR Am J Roentgenol* 149, no. 2 (Aug 1987): 351-6.
138. Feigin, Valery L., Benjamin A. Stark, Catherine Owens Johnson, Gregory A. Roth, Catherine Bisignano, Gdiom Gebreheat Abady, Mitra Abbasifard, et al. "Global, Regional, and National Burden of Stroke and Its Risk Factors, 1990–2019: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study 2019." *The Lancet Neurology* 20, no. 10 (2021): 795-820.
139. Feng, X., Q. Tang, C. Cheng, and S. Xu. "Low Serum Lipid Levels, Use of Statin and Cerebral Microbleeds: A Systematic Review and Meta-Analysis." [In eng]. *J Clin Neurosci* 94 (Dec 2021): 216-25.
140. Fernando, Malee S, Julie E Simpson, Fiona Matthews, Carol Brayne, Claire E Lewis, Robert Barber, Raj N Kalra, et al. "White Matter Lesions in an Unselected Cohort of the Elderly: Molecular Pathology Suggests Origin from Chronic Hypoperfusion Injury." *Stroke* 37, no. 6 (2006): 1391-98.
141. Finn, Caitlin, Ashley E. Giambrone, Gino Gialdini, Diana Delgado, Hediye Baradaran, Hooman Kamel, and Ajay Gupta. "The Association between Carotid Artery Atherosclerosis and Silent Brain

- Infarction: A Systematic Review and Meta-Analysis." [In eng]. *Journal of stroke and cerebrovascular diseases : the official journal of National Stroke Association* 26, no. 7 (2017): 1594-601.
142. Fisher, C Miller. "Capsular Infarcts: The Underlying Vascular Lesions." *Archives of neurology* 36, no. 2 (1979): 65-73.
- 143.———. "Lacunar Strokes and Infarcts: A Review." *Neurology* 32, no. 8 (1982): 871-71.
144. FP, Underhill. "The Lethal War Gases: Physiology and Experimental Treatment." *New Haven: Yale University Press*(1920).
145. Fransson, E. I., M. Nordin, L. L. Magnusson Hanson, and H. Westerlund. "Job Strain and Atrial Fibrillation - Results from the Swedish Longitudinal Occupational Survey of Health and Meta-Analysis of Three Studies." [In eng]. *Eur J Prev Cardiol* 25, no. 11 (Jul 2018): 1142-49.
146. Fransson, E. I., M. Stadin, M. Nordin, D. Malm, A. Knutsson, L. Alfredsson, and P. J. Westerholm. "The Association between Job Strain and Atrial Fibrillation: Results from the Swedish Wolf Study." [In eng]. *Biomed Res Int* 2015 (2015): 371905.
147. Fredriksson, K, C Nordborg, H Kalimo, Y Olsson, and BB Johansson. "Cerebral Microangiopathy in Stroke-Prone Spontaneously Hypertensive Rats." *Acta neuropathologica* 75, no. 3 (1988): 241-52.
148. Frost, L., P. Frost, and P. Vestergaard. "Work Related Physical Activity and Risk of a Hospital Discharge Diagnosis of Atrial Fibrillation or Flutter: The Danish Diet, Cancer, and Health Study." [In eng]. *Occup Environ Med* 62, no. 1 (Jan 2005): 49-53.
149. Fujishiro, K., A. V. Diez Roux, P. Landsbergis, S. Baron, R. G. Barr, J. D. Kaufman, J. F. Polak, and K. H. Stukovsky. "Associations of Occupation, Job Control and Job Demands with Intima-Media Thickness: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (Mesa)." [In eng]. *Occup Environ Med* 68, no. 5 (May 2011): 319-26.
150. Fujita, A., A. Hara, M. Kikuya, K. Asayama, M. Satoh, K. Asakura, Y. Shintani, *et al.* "Blood Pressure Phenotypes Defined by Ambulatory Blood Pressure Monitoring and Carotid Artery Changes in Community-Dwelling Older Japanese Adults: The Ohasama Study." [In eng]. *Tohoku J Exp Med* 252, no. 3 (Nov 2020): 269-79.
151. Fukuda, K., Y. Takashima, M. Hashimoto, A. Uchino, T. Yuzuriha, and H. Yao. "Early Menopause and the Risk of Silent Brain Infarction in Community-Dwelling Elderly Subjects: The Sefuri Brain Mri Study." [In eng]. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 23, no. 5 (May-Jun 2014): 817-22.
152. Fukuda, Kenji, Yuki Takashima, Manabu Hashimoto, Akira Uchino, Takefumi Yuzuriha, and Hiroshi Yao. "Early Menopause and the Risk of Silent Brain Infarction in Community-Dwelling Elderly Subjects: The Sefuri Brain Mri Study." *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases* 23, no. 5 (2014): 817-22.
153. Fukuda, Kenji, Takefumi Yuzuriha, Naoko Kinukawa, Ryo Murakawa, Yuki Takashima, Akira Uchino, Setsuro Ibayashi, *et al.* "Alcohol Intake and Quantitative Mri Findings among Community Dwelling Japanese Subjects." *Journal of the neurological sciences* 278, no. 1-2 (2009): 30-34.
154. Furuta, Akiko, Nobuyoshi Ishii, Yasuo Nishihara, and A Horie. "Medullary Arteries in Aging and Dementia." *Stroke* 22, no. 4 (1991): 442-46.
155. G., Rosen. "The History of Miners' Diseases." *New York: Schuman* (1943).
156. Gafarov, VV, DO Panov, EA Gromova, IV Gagulin, and AV Gafarova. "Workplace Stress and Its Impact on the 16-Year Risk of Myocardial Infarction and Stroke in an Open Female Population Aged 25—64 Years in Russia/Siberia (Who Monica-Psychosocial Program)." *Terapevticheskii arkhiv* 87, no. 3 (2015): 71-76.
157. Gaita, F., L. Corsinovi, M. Anselmino, C. Raimondo, M. Pianelli, E. Toso, L. Bergamasco, *et al.* "Prevalence of Silent Cerebral Ischemia in Paroxysmal and Persistent Atrial Fibrillation and Correlation with Cognitive Function." [In eng]. *J Am Coll Cardiol* 62, no. 21 (Nov 19 2013): 1990-97.
158. Galton, C. J., B. Gomez-Anson, N. Antoun, P. Scheltens, K. Patterson, M. Graves, B. J. Sahakian, and J. R. Hodges. "Temporal Lobe Rating Scale: Application to Alzheimer's Disease and Frontotemporal Dementia." [In eng]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 70, no. 2 (Feb 2001): 165-73.
159. Gao, Lei, Yaqiong Xiao, and Haibo Xu. "Gray Matter Asymmetry in Asymptomatic Carotid Stenosis." [In eng]. *Human brain mapping* 42, no. 17 (2021): 5665-76.
160. Garnier-Crussard, Antoine, Salma Bougacha, Miranka Wirth, Claire André, Marion Delarue, Brigitte Landeau, Florence Mézenge, *et al.* "White Matter Hyperintensities across the Adult Lifespan: Relation to Age, A $\beta$  Load, and Cognition." [In eng]. *Alzheimer's research & therapy* 12, no. 1 (2020): 127-27.
161. Gasparrini, Antonio, Yuming Guo, Masahiro Hashizume, Eric Lavigne, Antonella Zanobetti, Joel Schwartz, Aurelio Tobias, *et al.* "Mortality Risk Attributable to High and Low Ambient Temperature: A Multicountry Observational Study." *The lancet* 386, no. 9991 (2015): 369-75.
162. Gericke, Christine, Bernd Hanke, Gudrun Beckmann, Margret M Baltes, Klaus-Peter Kühl, Diether Neubert, and Toluene Field Study Group. "Multicenter Field Trial on Possible Health Effects of Toluene: Iii. Evaluation of Effects after Long-Term Exposure." *Toxicology* 168, no. 2 (2001): 185-209.



163. Gesierich, Benno, Edouard Duchesnay, Eric Jouvent, Hugues Chabriat, Reinhold Schmidt, Jean-Francois Mangin, Marco Duering, and Martin Dichgans. "Features and Determinants of Lacune Shape: Relationship with Fiber Tracts and Perforating Arteries." *Stroke* 47, no. 5 (2016): 1258-64.
164. Glagov, Seymour, Christopher Zarins, Don P Giddens, and David N Ku. "Hemodynamics and Atherosclerosis. Insights and Perspectives Gained from Studies of Human Arteries." *Archives of pathology & laboratory medicine* 112, no. 10 (1988): 1018-31.
165. Goldwater, L. J. "From Hippocrates to Ramazzini: Early History of Industrial Medicine." [In eng]. *Ann Med Hist* 8, no. 1 (Jan 1936): 27-35.
166. Gouw, A. A., W. M. van der Flier, L. Pantoni, D. Inzitari, T. Erkinjuntti, L. O. Wahlund, G. Waldemar, et al. "On the Etiology of Incident Brain Lacunes: Longitudinal Observations from the Ladis Study." [In eng]. *Stroke* 39, no. 11 (Nov 2008): 3083-5.
167. Gouw, Alida A, Alexandra Seewann, Wiesje M Van Der Flier, Frederik Barkhof, Annemieke M Rozemuller, Philip Scheltens, and Jeroen JG Geurts. "Heterogeneity of Small Vessel Disease: A Systematic Review of Mri and Histopathology Correlations." *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 82, no. 2 (2011): 126-35.
168. Graff-Radford, J., H. Botha, A. A. Rabinstein, J. L. Gunter, S. A. Przybelski, T. Lesnick, J. Huston, 3rd, et al. "Cerebral Microbleeds: Prevalence and Relationship to Amyloid Burden." [In eng]. *Neurology* 92, no. 3 (Jan 15 2019): e253-e62.
169. Gravel, Hugo, Georgia K Chaseling, Hadiatou Barry, Amélie Debray, and Daniel Gagnon. "Cardiovascular Control During Heat Stress in Older Adults: Time for an Update." *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology* (2021).
170. Gray, Joshua C., Matthew Thompson, Chelsie Bachman, Max M. Owens, Mikela Murphy, and Rohan Palmer. "Associations of Cigarette Smoking with Gray and White Matter in the Uk Biobank." [In eng]. *Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology* 45, no. 7 (2020): 1215-22.
171. Greenberg, Steven M, Meike W Vernooij, Charlotte Cordonnier, Anand Viswanathan, Rustam Al-Shahi Salman, Steven Warach, Lenore J Launer, et al. "Cerebral Microbleeds: A Guide to Detection and Interpretation." *The Lancet Neurology* 8, no. 2 (2009): 165-74.
172. Gregoire, SM, UJ Chaudhary, MM Brown, TA Yousry, C Kallis, HR Jäger, and DJ Werring. "The Microbleed Anatomical Rating Scale (Mars): Reliability of a Tool to Map Brain Microbleeds." *Neurology* 73, no. 21 (2009): 1759-66.
173. Griep, Rosane Härter, Susanna Toivanen, Cornelia van Diepen, Joanna M. N. Guimarães, Lidyane V. Camelo, Leidjaira Lopes Juvanhol, Estela M. Aquino, and Dóra Chor. "Work–Family Conflict and Self-Rated Health: The Role of Gender and Educational Level. Baseline Data from the Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (Elsa-Brasil)." *International Journal of Behavioral Medicine* 23, no. 3 (2016/06/01 2016): 372-82.
174. Griffanti, Ludovica, Mark Jenkinson, Sana Suri, Enikő Zsoldos, Abda Mahmood, Nicola Filippini, Claire E. Sexton, et al. "Classification and Characterization of Periventricular and Deep White Matter Hyperintensities on Mri: A Study in Older Adults." *NeuroImage* 170 (2018/04/15/ 2018): 174-81.
175. Groeschel, Samuel, Wui Khean Chong, Robert Surtees, and Folker Hanefeld. "Virchow-Robin Spaces on Magnetic Resonance Images: Normative Data, Their Dilatation, and a Review of the Literature." *Neuroradiology* 48, no. 10 (2006): 745-54.
176. Gropelli, A., D. M. Giorgi, S. Omboni, G. Parati, and G. Mancia. "Persistent Blood Pressure Increase Induced by Heavy Smoking." [In eng]. *J Hypertens* 10, no. 5 (May 1992): 495-9.
177. Grosu, Sergio, Roberto Lorbeer, Felix Hartmann, Susanne Rospleszcz, Fabian Bamberg, Christopher L. Schlett, Franziska Galie, et al. "White Matter Hyperintensity Volume in Pre-Diabetes, Diabetes and Normoglycemia." [In eng]. *BMJ open diabetes research & care* 9, no. 1 (2021): e002050.
178. Grottemeyer, K. C., R. Kaiser, K. H. Grottemeyer, and I. W. Husstedt. "Association of Elevated Plasma Viscosity with Small Vessel Occlusion in Ischemic Cerebral Disease." [In eng]. *Thromb Res* 133, no. 1 (Jan 2014): 96-100.
179. Guadagni, Veronica, Lauren L. Drogos, Amanda V. Tyndall, Margie H. Davenport, Todd J. Anderson, Gail A. Eskes, R. Stewart Longman, et al. "Aerobic Exercise Improves Cognition and Cerebrovascular Regulation in Older Adults." [In eng]. *Neurology* 94, no. 21 (2020): e2245-e57.
180. Guo, Zhen-Ni, Xin Sun, Jia Liu, Huijie Sun, Yingkai Zhao, Hongyin Ma, Baofeng Xu, et al. "The Impact of Variational Primary Collaterals on Cerebral Autoregulation." [In eng]. *Frontiers in physiology* 9 (2018): 759-59.
181. Gurol, M. E. "Atrial Fibrillation and Flair/T2 White Matter Hyperintensities on Mri." [In eng]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 89, no. 1 (Jan 2018): 1-2.

182. Ha, EH, SC Kim, CS Yoon, SJ Yoo, CH Lee, Y Kim, and JY Kim. "Study on the Approval Criteria of Neuro-Cardiovascular Disease Due to Occupational Cases." *The Ministry of Labor. Gwacheon* (2005): 159-67.
183. Hall, Clinton, Julia E. Heck, Dale P. Sandler, Beate Ritz, Honglei Chen, and Niklas Krause. "Occupational and Leisure-Time Physical Activity Differentially Predict 6-Year Incidence of Stroke and Transient Ischemic Attack in Women." [In eng]. *Scandinavian journal of work, environment & health* 45, no. 3 (2019): 267-79.
184. Hämäläinen, Päivi, Jukka Takala, and Tan Boon Kiat. "Global Estimates of Occupational Accidents and Work-Related Illnesses 2017." *World 2017* (2017): 3-4.
185. Han, Bin, Wei Jiang, Haijie Liu, Junjie Wang, Kai Zheng, Pan Cui, Yan Feng, *et al.* "Upregulation of Neuronal Pgc-1 $\alpha$  Ameliorates Cognitive Impairment Induced by Chronic Cerebral Hypoperfusion." [In eng]. *Theranostics* 10, no. 6 (2020): 2832-48.
186. Hatanaka, Y., K. Shimokata, S. Osugi, and N. Kaneko. "[Impact of Drinking and Smoking Habits on Cerebrovascular Disease Risk among Male Employees]." [In jpn]. *Sangyo Eiseigaku Zasshi* 58, no. 5 (Oct 7 2016): 155-63.
187. Health, and Safety Executive. "Work Related Stress, Anxiety and Depression Statistics in Great Britain 2016." HSE London, 2016.
188. Hein, Misty J, Leslie T Stayner, Everett Lehman, and John M Dement. "Follow-up Study of Chrysotile Textile Workers: Cohort Mortality and Exposure-Response." *Occupational and environmental medicine* 64, no. 9 (2007): 616-25.
189. Heinen, Rutger, Onno N. Groeneveld, Frederik Barkhof, Jeroen de Bresser, Lieza G. Exalto, Hugo J. Kuijff, Niels D. Prins, *et al.* "Small Vessel Disease Lesion Type and Brain Atrophy: The Role of Co-Occurring Amyloid." [In eng]. *Alzheimer's & dementia (Amsterdam, Netherlands)* 12, no. 1 (2020): e12060-e60.
190. Hilal, Saima, Vincent Mok, Young Chul Youn, Adrian Wong, Mohammad Kamran Ikram, and Christopher Li-Hsian Chen. "Prevalence, Risk Factors and Consequences of Cerebral Small Vessel Diseases: Data from Three Asian Countries." *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 88, no. 8 (2017): 669-74.
191. Hilal, Saima, Emiel Sicking, Muhammad Amin Shaik, Qun Lin Chan, Susanne J Van Veluw, Henri Vrooman, Ching-Yu Cheng, *et al.* "Cortical Cerebral Microinfarcts on 3t Mri: A Novel Marker of Cerebrovascular Disease." *Neurology* 87, no. 15 (2016): 1583-90.
192. Hobbesland, A., H. Kjuus, and D. S. Thelle. "Mortality from Cardiovascular Diseases and Sudden Death in Ferroalloy Plants." [In eng]. *Scand J Work Environ Health* 23, no. 5 (Oct 1997): 334-41.
193. Holtermann, Andreas, Niklas Krause, Allard J Van Der Beek, and Leon Straker. "The Physical Activity Paradox: Six Reasons Why Occupational Physical Activity (Opa) Does Not Confer the Cardiovascular Health Benefits That Leisure Time Physical Activity Does." 149-50: BMJ Publishing Group Ltd and British Association of Sport and Exercise Medicine, 2018.
194. Howard, D. P. J., L. Gaziano, and P. M. Rothwell. "Risk of Stroke in Relation to Degree of Asymptomatic Carotid Stenosis: A Population-Based Cohort Study, Systematic Review, and Meta-Analysis." [In eng]. *Lancet Neurol* 20, no. 3 (Mar 2021): 193-202.
195. Howard, G., L. E. Wagenknecht, J. Cai, L. Cooper, M. A. Kraut, and J. F. Toole. "Cigarette Smoking and Other Risk Factors for Silent Cerebral Infarction in the General Population." [In eng]. *Stroke* 29, no. 5 (May 1998): 913-7.
196. Hsu, Ya-Yuan, Ray Wang, and Chyi-Huey Bai. "Significant Impacts of Work-Related Cerebrovascular and Cardiovascular Diseases among Young Workers: A Nationwide Analysis." [In eng]. *International journal of environmental research and public health* 16, no. 6 (2019): 961.
197. Hu, G., C. Sarti, P. Jousilahti, K. Silventoinen, N. C. Barengo, and J. Tuomilehto. "Leisure Time, Occupational, and Commuting Physical Activity and the Risk of Stroke." [In eng]. *Stroke* 36, no. 9 (Sep 2005): 1994-9.
198. Huang, C. C., C. C. Chu, R. S. Chen, S. K. Lin, and T. S. Shih. "Chronic Carbon Disulfide Encephalopathy." *European Neurology* 36, no. 6 (1996): 364-68.
199. Huang, C. C., C. H. Ho, Y. C. Chen, H. J. Lin, C. C. Hsu, J. J. Wang, S. B. Su, and H. R. Guo. "Increased Risk for Diabetes Mellitus in Patients with Carbon Monoxide Poisoning." [In eng]. *Oncotarget* 8, no. 38 (Sep 8 2017): 63680-90.
200. Huang, Yuli, Shuxian Xu, Jinghai Hua, Dingji Zhu, Changhua Liu, Yunzhao Hu, Tiebang Liu, and Dingli Xu. "Association between Job Strain and Risk of Incident Stroke: A Meta-Analysis." *Neurology* 85, no. 19 (2015): 1648-54.
201. Idzior-Waluś, B. "Coronary Risk Factors in Men Occupationally Exposed to Vibration and Noise." [In eng]. *Eur Heart J* 8, no. 10 (Oct 1987): 1040-6.

202. ILO. "Exposure to Hazardous Chemicals at Work and Resulting Health Impacts: A Global Review." *International Labour Office – Geneva* (2021).
203. Imai, Teppei, Keisuke Kuwahara, Akiko Nishihara, Tooru Nakagawa, Shuichiro Yamamoto, Toru Honda, Toshiaki Miyamoto, *et al.* "Association of Overtime Work and Hypertension in a Japanese Working Population: A Cross-Sectional Study." *Chronobiology international* 31, no. 10 (2014): 1108-14.
204. Imaizumi, Toshio, Shigeru Inamura, Tatsufumi Nomura, Aya Kanno, and Sang Nyon Kim. "The Severity of White Matter Lesions Possibly Influences Stroke Recurrence in Patients with Histories of Lacunar Infarctions." *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases* 24, no. 9 (2015): 2154-60.
205. Imaizumi, Y., K. Eguchi, A. Taketomi, T. Tsuchihashi, and K. Kario. "Exaggerated Blood Pressure Variability in Patients with Pneumoconiosis: A Pilot Study." [In eng]. *Am J Hypertens* 27, no. 12 (Dec 2014): 1456-63.
206. Inoue, M., M. S. Laskar, and N. Harada. "Cross-Sectional Study on Occupational Noise and Hypertension in the Workplace." [In eng]. *Arch Environ Occup Health* 60, no. 2 (Mar-Apr 2005): 106-10.
207. Ishikawa, Hiroyasu, Kenichi Meguro, Hiroshi Ishii, Naofumi Tanaka, and Satoshi Yamaguchi. "Silent Infarction or White Matter Hyperintensity and Impaired Attention Task Scores in a Nondemented Population: The Osaki-Tajiri Project." *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases* 21, no. 4 (2012/05/01/ 2012): 275-82.
208. Iwamoto, Hiroshi, Akihito Yokoyama, Yoshihiro Kitahara, Nobuhisa Ishikawa, Yoshinori Haruta, Kiminori Yamane, Noboru Hattori, Hitoshi Hara, and Nobuoki Kohno. "Airflow Limitation in Smokers Is Associated with Subclinical Atherosclerosis." *American journal of respiratory and critical care medicine* 179, no. 1 (2009): 35-40.
209. Jagust, William J, Ling Zheng, Danielle J Harvey, Wendy J Mack, Harry V Vinters, Michael W Weiner, William G Ellis, *et al.* "Neuropathological Basis of Magnetic Resonance Images in Aging and Dementia." *Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society* 63, no. 1 (2008): 72-80.
210. Janaway, BM, JE Simpson, N Hoggard, JR Highley, G Forster, D Drew, OH Gebriel, *et al.* "Brain Haemosiderin in Older People: Pathological Evidence for an Ischaemic Origin of Magnetic Resonance Imaging (Mri) Microbleeds." *Neuropathology and applied neurobiology* 40, no. 3 (2014): 258-69.
211. Jhun, H. J., S. Y. Lee, S. H. Yim, M. J. Kim, K. K. Park, and S. I. Cho. "Metabolic Syndrome in Carbon Disulfide-Poisoned Subjects in Korea: Does Chemical Poisoning Induce Metabolic Syndrome?" [In eng]. *Int Arch Occup Environ Health* 82, no. 7 (Jul 2009): 827-32.
212. Ji, Ruijun, Lee H Schwamm, Muhammad A Pervez, and Aneesh B Singhal. "Ischemic Stroke and Transient Ischemic Attack in Young Adults: Risk Factors, Diagnostic Yield, Neuroimaging, and Thrombolysis." *JAMA neurology* 70, no. 1 (2013): 51-57.
213. JL, Phillips. "The Bends." *New Haven: Yale University Press* (1998.).
214. Johansen, Michelle C, Rebecca F Gottesman, Brian G Kral, Dhananjay Vaidya, Lisa R Yanek, Lewis C Becker, Diane M Becker, and Paul Nyquist. "Association of Coronary Artery Atherosclerosis with Brain White Matter Hyperintensity." *Stroke* 52, no. 8 (2021): 2594-600.
215. Johnson, Anne D., Douglas R. McQuoid, David C. Steffens, Martha E. Payne, John L. Beyer, and Warren D. Taylor. "Effects of Stressful Life Events on Cerebral White Matter Hyperintensity Progression." *International Journal of Geriatric Psychiatry* 32, no. 12 (2017): e10-e17.
216. Johnson, Catherine Owens, Minh Nguyen, Gregory A Roth, Emma Nichols, Tahiya Alam, Degu Abate, Foad Abd-Allah, *et al.* "Global, Regional, and National Burden of Stroke, 1990–2016: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study 2016." *The Lancet Neurology* 18, no. 5 (2019): 439-58.
217. Johnston, S Claiborne, Ellen S O'Meara, Teri A Manolio, David Lefkowitz, Daniel H O'Leary, Steven Goldstein, Michelle C Carlson, Linda P Fried, and WT Longstreth Jr. "Cognitive Impairment and Decline Are Associated with Carotid Artery Disease in Patients without Clinically Evident Cerebrovascular Disease." *Annals of internal medicine* 140, no. 4 (2004): 237-47.
218. Jones, Deborah L., Violeta J. Rodriguez, Maria L. Alcaide, Nicole Barylski, Digna Cabral, Tatjana Rundek, Stephen M. Weiss, and Mahendra Kumar. "Subclinical Atherosclerosis among Young and Middle-Aged Adults Using Carotid Intima-Media Thickness Measurements." [In eng]. *Southern medical journal* 110, no. 11 (2017): 733-37.
219. Kalfova, Elena, Milena Stefanova, Kaloyan Haralampiev, Tatiana Tomova, Ivan Neykov, Petromila Petrova, Zlatka Gospodinova, and Yordan Dimitrov. *Национално Изследване На Условиата На Труд В България*. 2012.

220. Kang, Mo-Yeol, Hyunseung Park, Jeong-Cheol Seo, Donghoon Kim, Youn-Hee Lim, Sinye Lim, Soo-Hun Cho, and Yun-Chul Hong. "Long Working Hours and Cardiovascular Disease: A Meta-Analysis of Epidemiologic Studies." *Journal of occupational and environmental medicine* (2012): 532-37.
221. Kang, Purum, Hye Shin, and Ka Kim. "Association between Dyslipidemia and Mercury Exposure in Adults." *International Journal of Environmental Research and Public Health* 18 (01/18 2021): 775.
222. Karlsson, Berndt, Anders Knutsson, and Bernt Lindahl. "Is There an Association between Shift Work and Having a Metabolic Syndrome? Results from a Population Based Study of 27 485 People." *Occupational and environmental medicine* 58, no. 11 (2001): 747-52.
223. Kaukiainen, Ari, Rami Martikainen, Katariina Luoma, Helena Taskinen, Karri Helin, and Tapio Vehmas. "Effect of Industrial Solvent Exposure on Blood Pressure and Liver Ultrasound Echogenicity." *Scandinavian Journal of Work Environment and Health* 32, no. 2 (2006): 54.
224. Kenny, Glen P., Andrew R. Schissler, Jill Stapleton, Matthew Piamonte, Konrad Binder, Aaron Lynn, Christopher Q. Lan, and Stephen G. Hardcastle. "Ice Cooling Vest on Tolerance for Exercise under Uncompensable Heat Stress." *Journal of Occupational and Environmental Hygiene* 8, no. 8 (2011/08/01 2011): 484-91.
225. Kent, David, Lester Leung, Yichen Zhou, Patrick Luetmer, David Kallmes, Jason Nelson, Sunyang Fu, et al. "Association of Silent Cerebrovascular Disease Identified Using Natural Language Processing and Future Ischemic Stroke." *Neurology* 97 (08/10 2021): 10.1212/WNL.0000000000012602.
226. Kernan Walter, N., Bruce Ovbiagele, R. Black Henry, M. Bravata Dawn, I. Chimowitz Marc, D. Ezekowitz Michael, C. Fang Margaret, et al. "Guidelines for the Prevention of Stroke in Patients with Stroke and Transient Ischemic Attack." *Stroke* 45, no. 7 (2014/07/01 2014): 2160-236.
227. Khan, Amir A., Jigar Patel, Sarasijhaa Desikan, Matthew Chrencik, Janice Martinez-Delcid, Brian Caraballo, John Yokemick, et al. "Asymptomatic Carotid Artery Stenosis Is Associated with Cerebral Hypoperfusion." [In eng]. *Journal of vascular surgery* 73, no. 5 (2021): 1611-21.e2.
228. Khan, Usman, Linda Porteous, Ahamad Hassan, and Hugh S Markus. "Risk Factor Profile of Cerebral Small Vessel Disease and Its Subtypes." *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 78, no. 7 (2007): 702-06.
229. Kim, Byung-Mi, Bo-Eun Lee, Hye-Sook Park, Young-Ju Kim, Young-Ju Suh, Jeong-youn Kim, Ji-Young Shin, and Eun-Hee Ha. "Long Working Hours and Overweight and Obesity in Working Adults." *Annals of Occupational and Environmental Medicine* 28, no. 1 (2016): 1-9.
230. Kim, H. H., S. Choi, Y. S. Jung, Y. G. Min, D. Yoon, and S. E. Lee. "Stroke Incidence in Survivors of Carbon Monoxide Poisoning in South Korea: A Population-Based Longitudinal Study." [In eng]. *Med Sci Monit* 26 (Oct 27 2020): e926116.
231. Kim, Hyun, Chang-Ho Yun, Robert Joseph Thomas, Seung Hoon Lee, Hyung Suk Seo, Eo Rin Cho, Seung Ku Lee, et al. "Obstructive Sleep Apnea as a Risk Factor for Cerebral White Matter Change in a Middle-Aged and Older General Population." *Sleep* 36, no. 5 (2013): 709-15.
232. Kim, Jun Sung, Subin Lee, Seung Wan Suh, Jong Bin Bae, Ji Hyun Han, Seonjeong Byun, Ji Won Han, Jae Hyoung Kim, and Ki Woong Kim. "Association of Low Blood Pressure with White Matter Hyperintensities in Elderly Individuals with Controlled Hypertension." [In eng]. *Journal of stroke* 22, no. 1 (2020): 99-107.
233. Kim, Ki Woong, James R MacFall, and Martha E Payne. "Classification of White Matter Lesions on Magnetic Resonance Imaging in Elderly Persons." *Biological psychiatry* 64, no. 4 (2008): 273-80.
234. Kivimäki, M., M. Jokela, S. T. Nyberg, A. Singh-Manoux, E. I. Fransson, L. Alfredsson, J. B. Bjorner, et al. "Long Working Hours and Risk of Coronary Heart Disease and Stroke: A Systematic Review and Meta-Analysis of Published and Unpublished Data for 603,838 Individuals." [In eng]. *Lancet* 386, no. 10005 (Oct 31 2015): 1739-46.
235. Kivimäki, M., S. T. Nyberg, G. D. Batty, I. Kawachi, M. Jokela, L. Alfredsson, J. B. Bjorner, et al. "Long Working Hours as a Risk Factor for Atrial Fibrillation: A Multi-Cohort Study." [In eng]. *Eur Heart J* 38, no. 34 (Sep 7 2017): 2621-28.
236. Kivimäki, Mika, David Gimeno, Jane E Ferrie, G David Batty, Tuula Oksanen, Markus Jokela, Marianna Virtanen, et al. "Socioeconomic Position, Psychosocial Work Environment and Cerebrovascular Disease among Women: The Finnish Public Sector Study." *International journal of epidemiology* 38, no. 5 (2009): 1265-71.
237. Kivimäki, Mika, and Ichiro Kawachi. "Work Stress as a Risk Factor for Cardiovascular Disease." *Current cardiology reports* 17, no. 9 (2015): 1-9.
238. Kivimäki, Mika, and Andrew Steptoe. "Effects of Stress on the Development and Progression of Cardiovascular Disease." *Nature Reviews Cardiology* 15, no. 4 (2018): 215-29.
239. Kloppenborg, R. P., P. J. Nederkoorn, A. M. Grool, L. J. De Cocker, W. P. Mali, Y. van der Graaf, and M. I. Geerlings. "Do Lacunar Infarcts Have Different Aetiologies? Risk Factor Profiles of Lacunar

- Infarcts in Deep White Matter and Basal Ganglia: The Second Manifestations of Arterial Disease-Magnetic Resonance Study." [In eng]. *Cerebrovasc Dis* 43, no. 3-4 (2017): 161-68.
240. Kobayashi, Tomoko, Etsuji Suzuki, and Soshi Takao. "Long Working Hours and Metabolic Syndrome among Japanese Men: A Cross-Sectional Study." *BMC Public Health* 12, no. 1 (2012): 1-8.
241. Komori, Takahiro, Satoshi Hoshide, Ken-Ichi Tabei, Hidekazu Tomimoto, and Kazuomi Kario. "Quantitative Evaluation of White Matter Hyperintensities in Patients with Heart Failure Using an Innovative Magnetic Resonance Image Analysis Method: Association with Disrupted Circadian Blood Pressure Variation." [In eng]. *Journal of clinical hypertension (Greenwich, Conn.)* 23, no. 5 (2021): 1089-92.
242. Konkel, Lindsey. "Arsenic Exposure and Glucose Metabolism: Experimental Studies Suggest Implications for Type 2 Diabetes." *Environmental health perspectives* 128 (09/01 2020): 94003.
243. Konkor, I., M. A. Dogoli, V. Kuuire, and K. Wilson. "Examining the Relationship between Occupational Physical Activity and Hypertension Status: Evidence from the Ghana Who Study on Global Ageing and Adult Health." [In eng]. *Ann Work Expo Health* 65, no. 9 (Nov 9 2021): 1050-60.
244. Kotseva, K., and T Popov. "Study of the Cardiovascular Effects of Occupational Exposure to Organic Solvents." *International archives of occupational and environmental health* 71 (1998): S87-91.
245. Kotseva, K., D. Wood, D. De Bacquer, G. De Backer, L. Rydén, C. Jennings, V. Gyberg, *et al.* "Euroaspire Iv: A European Society of Cardiology Survey on the Lifestyle, Risk Factor and Therapeutic Management of Coronary Patients from 24 European Countries." [In eng]. *Eur J Prev Cardiol* 23, no. 6 (Apr 2016): 636-48.
246. Krause, Niklas, Richard J Brand, Candice C Wong, Jussi Kauhanen, George A Kaplan, S Leonard Syme, and Jukka T Salonen. "Peer Reviewed: Work Time and 11-Year Progression of Carotid Atherosclerosis in Middle-Aged Finnish Men." *Preventing chronic disease* 6, no. 1 (2009).
247. Krause, Niklas, John W Lynch, George A Kaplan, Richard D Cohen, Riitta Salonen, and Jukka T Salonen. "Standing at Work and Progression of Carotid Atherosclerosis." *Scandinavian journal of work, environment & health* (2000): 227-36.
248. Ku, M. C., C. C. Huang, H. C. Kuo, T. C. Yen, C. J. Chen, T. S. Shih, and H. Y. Chang. "Diffuse White Matter Lesions in Carbon Disulfide Intoxication: Microangiopathy or Demyelination." [In eng]. *Eur Neurol* 50, no. 4 (2003): 220-4.
249. Kupczyńska, Karolina, Jarosław D Kasprzak, Błażej Michalski, and Piotr Lipiec. "Prognostic Significance of Spontaneous Echocardiographic Contrast Detected by Transthoracic and Transesophageal Echocardiography in the Era of Harmonic Imaging." *Archives of medical science: AMS* 9, no. 5 (2013): 808.
250. Kurppa, K., E. Hietanen, M. Klockars, M. Partinen, J. Rantanen, T. Rönnemaa, and J. Viikari. "Chemical Exposures at Work and Cardiovascular Morbidity. Atherosclerosis, Ischemic Heart Disease, Hypertension, Cardiomyopathy and Arrhythmias." [In eng]. *Scand J Work Environ Health* 10, no. 6 Spec No (Dec 1984): 381-8.
251. Kuwahara, K., T. Honda, T. Nakagawa, S. Yamamoto, S. Akter, T. Hayashi, and T. Mizoue. "Leisure-Time Exercise, Physical Activity During Work and Commuting, and Risk of Metabolic Syndrome." [In eng]. *Endocrine* 53, no. 3 (Sep 2016): 710-21.
252. Kwon, H. M., B. J. Kim, S. H. Lee, S. H. Choi, B. H. Oh, and B. W. Yoon. "Metabolic Syndrome as an Independent Risk Factor of Silent Brain Infarction in Healthy People." [In eng]. *Stroke* 37, no. 2 (Feb 2006): 466-70.
253. Kwon, Hyung-Min, Jae-Sung Lim, Young Seo Kim, Jangsup Moon, Hyeri Park, Hyun Young Kim, Young-Hyo Lim, and Hyunwoo Nam. "Cerebral Microbleeds Are Associated with Nocturnal Reverse Dipping in Hypertensive Patients with Ischemic Stroke." *BMC neurology* 14, no. 1 (2014): 1-7.
254. LaDou, Joseph, and Robert Harrison. *Current Occupational & Environmental Medicine*. McGraw-Hill New York, 2007.
255. Lahousse, L., H. Tiemeier, M. A. Ikram, and G. G. Brusselle. "Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Cerebrovascular Disease: A Comprehensive Review." [In eng]. *Respir Med* 109, no. 11 (Nov 2015): 1371-80.
256. Lal, Brajesh K, Moira C Dux, Siddhartha Sikdar, Carly Goldstein, Amir A Khan, John Yokemick, and Limin Zhao. "Asymptomatic Carotid Stenosis Is Associated with Cognitive Impairment." *Journal of vascular surgery* 66, no. 4 (2017): 1083-92.
257. Landman, T. R., D. H. Thijssen, A. M. Tuladhar, and F. E. de Leeuw. "Relation between Physical Activity and Cerebral Small Vessel Disease: A Nine-Year Prospective Cohort Study." [In eng]. *Int J Stroke* 16, no. 8 (Oct 2021): 962-71.
258. Landsbergis, P. A., A. V. Diez-Roux, K. Fujishiro, S. Baron, J. D. Kaufman, J. D. Meyer, G. Koutsouras, *et al.* "Job Strain, Occupational Category, Systolic Blood Pressure, and Hypertension

- Prevalence: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis." [In eng]. *J Occup Environ Med* 57, no. 11 (Nov 2015): 1178-84.
- 259.Lapko, I. V., V. A. Kir'yakov, N. A. Pavlovskaya, L. I. Antoshina, and O. A. Oshkoderov. "Influence of Occupational Vibration on Development of Resistance to Insuline and of Ii Type Diabetes Mellitus." [In engrus]. *Med Tr Prom Ekol*, no. 2 (2017): 30-33.
- 260.Lattanzi, Simona, Luciano Carbonari, Gabriele Pagliariccio, Marco Bartolini, Claudia Cagnetti, Giovanna Viticchi, Laura Buratti, Leandro Provinciali, and Mauro Silvestrini. "Neurocognitive Functioning and Cerebrovascular Reactivity after Carotid Endarterectomy." *Neurology* 90, no. 4 (2018): e307-e15.
- 261.Lattanzi, Simona, Luciano Carbonari, Gabriele Pagliariccio, Claudia Cagnetti, Simona Luzzi, Marco Bartolini, Laura Buratti, Leandro Provinciali, and Mauro Silvestrini. "Predictors of Cognitive Functioning after Carotid Revascularization." *Journal of the Neurological Sciences* 405 (2019): 116435.
- 262.Lavigne-Robichaud, Mathilde, Xavier Trudel, Caroline S Duchaine, Alain Milot, Mahée Gilbert-Ouimet, Michel Vézina, Denis Talbot, *et al.* "Job Strain and the Prevalence of Uncontrolled Hypertension among White-Collar Workers." *Hypertension Research* 42, no. 10 (2019): 1616-23.
- 263.Lawrence, Tim P, Pieter M Pretorius, Martyn Ezra, Tom Cadoux-Hudson, and Natalie L Voets. "Early Detection of Cerebral Microbleeds Following Traumatic Brain Injury Using Mri in the Hyper-Acute Phase." *Neuroscience Letters* 655 (2017): 143-50.
- 264.Leary, Megan C, and Jeffrey L Saver. "Annual Incidence of First Silent Stroke in the United States: A Preliminary Estimate." *Cerebrovascular Diseases* 16, no. 3 (2003): 280-85.
- 265.Lee, Chong Do, Aaron R Folsom, and Steven N Blair. "Physical Activity and Stroke Risk: A Meta-Analysis." *Stroke* 34, no. 10 (2003): 2475-81.
- 266.Lee, Dong-Wook, Yun-Chul Hong, Kyoung-Bok Min, Tae-Shik Kim, Min-Seok Kim, and Mo-Yeol Kang. "The Effect of Long Working Hours on 10-Year Risk of Coronary Heart Disease and Stroke in the Korean Population: The Korea National Health and Nutrition Examination Survey (Knhanes), 2007 to 2013." *Annals of occupational and environmental medicine* 28, no. 1 (2016): 1-10.
- 267.Lee, E., and M. H. Kim. "Cerebral Vasoreactivity by Transcranial Doppler in Carbon Disulfide Poisoning Cases in Korea." [In eng]. *J Korean Med Sci* 13, no. 6 (Dec 1998): 645-51.
- 268.Lee, S. C., S. J. Park, H. K. Ki, H. C. Gwon, C. S. Chung, H. S. Byun, K. J. Shin, M. H. Shin, and W. R. Lee. "Prevalence and Risk Factors of Silent Cerebral Infarction in Apparently Normal Adults." [In eng]. *Hypertension* 36, no. 1 (Jul 2000): 73-7.
- 269.Lee, S. H., J. M. Park, S. J. Kwon, H. Kim, Y. H. Kim, J. K. Roh, and B. W. Yoon. "Left Ventricular Hypertrophy Is Associated with Cerebral Microbleeds in Hypertensive Patients." [In eng]. *Neurology* 63, no. 1 (Jul 13 2004): 16-21.
- 270.Lee, W., J. Lee, H. R. Kim, Y. M. Lee, D. W. Lee, and M. Y. Kang. "The Combined Effect of Long Working Hours and Individual Risk Factors on Cardiovascular Disease: An Interaction Analysis." [In eng]. *J Occup Health* 63, no. 1 (Jan 2021): e12204.
- 271.Leung, L. Y., T. M. Bartz, K. Rice, J. Floyd, B. Psaty, J. Gutierrez, W. T. Longstreth, Jr., and K. J. Mukamal. "Blood Pressure and Heart Rate Measures Associated with Increased Risk of Covert Brain Infarction and Worsening Leukoaraiosis in Older Adults." [In eng]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 37, no. 8 (Aug 2017): 1579-86.
- 272.Leung, Michael, Joan Tranmer, Eleanor Hung, Jill Korsiak, Andrew G Day, and Kristan J Aronson. "Shift Work, Chronotype, and Melatonin Patterns among Female Hospital Employees on Day and Night Shifts." *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention* 25, no. 5 (2016): 830-38.
- 273.Li, Hui, Donghui Duan, Jiaying Xu, Xiaoqi Feng, Thomas Astell-Burt, Tianfeng He, Guodong Xu, *et al.* "Ambient Air Pollution and Risk of Type 2 Diabetes in the Chinese." *Environmental Science and Pollution Research* 26, no. 16 (2019/06/01 2019): 16261-73.
- 274.Li, L., D. H. Wu, H. Q. Li, L. Tan, W. Xu, Q. Dong, L. Tan, and J. T. Yu. "Association of Cerebral Microbleeds with Cognitive Decline: A Longitudinal Study." [In eng]. *J Alzheimers Dis* 75, no. 2 (2020): 571-79.
- 275.Li, Min, Jiang-tao Huang, Yuan Tan, Bao-ping Yang, and Zhen-Yu Tang. "Shift Work and Risk of Stroke: A Meta-Analysis." *International journal of cardiology* 214 (2016): 370-73.
- 276.Li, Q., R. Li, S. Zhang, Y. Zhang, P. He, Z. Zhang, M. Liu, *et al.* "Occupational Physical Activity and New-Onset Hypertension: A Nationwide Cohort Study in China." [In eng]. *Hypertension* 78, no. 1 (Jul 2021): 220-29.
- 277.Li, Rongling, Bruce B Duncan, Patricia A Metcalf, JR Crouse 3rd, A Richey Sharrett, HA Tyroler, Ralph Barnes, and Gerardo Heiss. "B-Mode-Detected Carotid Artery Plaque in a General Population. Atherosclerosis Risk in Communities (Aric) Study Investigators." *Stroke* 25, no. 12 (1994): 2377-83.

- 278.Liao, Duanping, Millicent Higgins, Nick R. Bryan, Marsha L. Eigenbrodt, Lloyd E. Chambless, Verna Lamar, Gregory L. Burke, and Gerardo Heiss. "Lower Pulmonary Function and Cerebral Subclinical Abnormalities Detected by Mri: The Atherosclerosis Risk in Communities Study." *Chest* 116, no. 1 (1999/07/01/ 1999): 150-56.
- 279.Lin, Chia-Wei, Wei-Kung Chen, Dong-Zong Hung, Yi-Wen Chen, Cheng-Li Lin, Fung-Chang Sung, and Chia-Hung Kao. "Association between Ischemic Stroke and Carbon Monoxide Poisoning: A Population-Based Retrospective Cohort Analysis." *European journal of internal medicine* 29 (2016): 65-70.
- 280.Lin, Chien-Yu, Hui-Ling Lee, Yt Hwang, Po-Chin Huang, Chi-kang Wang, Fung-Chang Sung, Charlene Wu, and Ta-Chen Su. "Urinary Heavy Metals, DNA Methylation, and Subclinical Atherosclerosis." *Ecotoxicology and Environmental Safety* 204 (11/01 2020): 111039.
- 281.Lin, P. C., F. C. Chang, H. C. Huang, J. Y. Tsai, Y. Y. Lin, and C. P. Chung. "Greater Periventricular White Matter Hyperintensity Severity in Basilar Artery Branch Atheromatous Disease." [In eng]. *BMC Neurol* 17, no. 1 (Jul 17 2017): 135.
- 282.Lin, Y. T., T. W. Chen, Y. C. Chang, M. L. Chen, and B. F. Hwang. "Relationship between Time-Varying Exposure to Occupational Noise and Incident Hypertension: A Prospective Cohort Study." [In eng]. *Int J Hyg Environ Health* 226 (May 2020): 113487.
- 283.Linda Rosenstock, MD MPH, Mark R Cullen, MD, Carl Andrew Brodtkin, MD MPH, and Carrie A Redlich, MD MPH (Eds.) "Textbook of Clinical Occupational and Environmental Medicine ". (2005).
- 284.Litak, Jakub, Marek Mazurek, Bartłomiej Kulesza, Paweł Szmygin, Joanna Litak, Piotr Kamiński, and Cezary Grochowski. "Cerebral Small Vessel Disease." [In eng]. *International journal of molecular sciences* 21, no. 24 (2020): 9729.
- 285.Liu, Bian, Kui Kai Lau, Linxin Li, Caroline Lovelock, Ming Liu, Wilhelm Kuker, and Peter M Rothwell. "Age-Specific Associations of Renal Impairment with Magnetic Resonance Imaging Markers of Cerebral Small Vessel Disease in Transient Ischemic Attack and Stroke." *Stroke* 49, no. 4 (2018): 899-904.
- 286.Liu, M. Y., N. Li, W. A. Li, and H. Khan. "Association between Psychosocial Stress and Hypertension: A Systematic Review and Meta-Analysis." [In eng]. *Neurol Res* 39, no. 6 (Jun 2017): 573-80.
- 287.Liu, X., D. Zhang, Y. Liu, X. Sun, C. Han, B. Wang, Y. Ren, *et al.* "Dose-Response Association between Physical Activity and Incident Hypertension: A Systematic Review and Meta-Analysis of Cohort Studies." [In eng]. *Hypertension* 69, no. 5 (May 2017): 813-20.
- 288.Lu, D., J. Liu, A. D. MacKinnon, D. J. Tozer, and H. S. Markus. "Prevalence and Risk Factors of Cerebral Microbleeds: An Analysis from the Uk Biobank." [In eng]. *Neurology* (Aug 18 2021).
- 289.Lunde, Lars-Kristian, Øivind Skare, Asgeir Mamen, Per Anton Simes, Hans C. D. Aass, Reidun Øvstebø, Elisabeth Goffeng, *et al.* "Cardiovascular Health Effects of Shift Work with Long Working Hours and Night Shifts: Study Protocol for a Three-Year Prospective Follow-up Study on Industrial Workers." [In eng]. *International journal of environmental research and public health* 17, no. 2 (2020): 589.
- 290.Luo, J. C., H. Y. Chang, S. J. Chang, T. C. Chou, C. J. Chen, T. S. Shih, and C. C. Huang. "Elevated Triglyceride and Decreased High Density Lipoprotein Level in Carbon Disulfide Workers in Taiwan." [In eng]. *J Occup Environ Med* 45, no. 1 (Jan 2003): 73-8.
- 291.Luo, Qi, Huidong Tang, Xinxin Xu, Juan Huang, Pei Wang, Guiying He, Xiaoxuan Song, *et al.* "The Prevalence and Risk Factors of Cerebral Microbleeds: A Community-Based Study in China." [In eng]. *Therapeutics and clinical risk management* 17 (2021): 165-71.
- 292.Lusk, Sally L, Bonnie M Hagerty, Brenda Gillespie, and Claire C Caruso. "Chronic Effects of Workplace Noise on Blood Pressure and Heart Rate." *Archives of Environmental Health: An International Journal* 57, no. 4 (2002): 273-81.
- 293.Lyu, L., J. Shen, C. Zeng, J. Ji, W. Hu, T. Wei, and W. Mao. "Cerebral Microbleeds Are Associated with Blood Pressure Levels in Individuals with Hypertension." [In eng]. *Clin Exp Hypertens* 42, no. 4 (May 18 2020): 328-34.
- 294.Malayaman, Saninuj N, Jack B Cohen, Kelly A Machovec, Brian E Bernhardt, Matt R Arkebauer, and Vance G Nielsen. "Carbon Monoxide Releasing Molecule-2 Enhances A2-Antiplasmin Activity." *Blood coagulation & fibrinolysis* 22, no. 4 (2011): 345-48.
- 295.Mapel, Douglas W, David Dedrick, and Kourtney Davis. "Trends and Cardiovascular Co-Morbidities of Copd Patients in the Veterans Administration Medical System, 1991–1999." *COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease* 2, no. 1 (2005): 35-41.
- 296.Marfella, Raffaele, Maria R Rizzo, Maria C Capoluongo, Maria Ambrosino, Antonella Savinelli, Francesca Cinone, Giuseppe Martinelli, *et al.* "Cryptogenic Stroke and Diabetes: A Probable Link between Silent Atrial Fibrillation Episodes and Cerebrovascular Disease." *Expert Review of Cardiovascular Therapy* 12, no. 3 (2014): 323-29.

297. Markert, Matthew S, David Della-Morte, Digna Cabral, Eugene L Roberts Jr, Hannah Gardener, Chuanhui Dong, Clinton B Wright, *et al.* "Ethnic Differences in Carotid Artery Diameter and Stiffness: The Northern Manhattan Study." *Atherosclerosis* 219, no. 2 (2011): 827-32.
298. Martinić-Popović, Irena, Arijana Lovrenčić-Huzjan, and Vida Demarin. "Assessment of Subtle Cognitive Impairment in Stroke-Free Patients with Carotid Disease." *Acta Clinica Croatica* 48, no. 3 (2009): 231-40.
299. Martins Junior, Airton, Ana Carolina, B. Lopes, Mariana Urbano, Maria De, Fatima Carvalho, Maria Ana, *et al.* "An Updated Systematic Review on the Association between Cd Exposure, Blood Pressure and Hypertension." *Ecotoxicology and Environmental Safety* 208 (01/15 2021): 111636.
300. Marty, Nell, Michel Dallaporta, and Bernard Thorens. "Brain Glucose Sensing, Counterregulation, and Energy Homeostasis." *Physiology* 22, no. 4 (2007): 241-51.
301. Mathiesen, EB, O Joakimsen, SJ Bakke, EA Jacobsen, and KH Bønaa. "Reduced Neuropsychological Test Performance in Asymptomatic Carotid Stenosis: The Tromsø Study." *Neurology* 62, no. 5 (2004): 695-701.
302. Mayer, Carola, Benedikt M. Frey, Eckhard Schlemm, Marvin Petersen, Kristin Engelke, Uta Hanning, Annika Jagodzinski, *et al.* "Linking Cortical Atrophy to White Matter Hyperintensities of Presumed Vascular Origin." [In eng]. *Journal of cerebral blood flow and metabolism : official journal of the International Society of Cerebral Blood Flow and Metabolism* 41, no. 7 (2021): 1682-91.
303. McMaster, Andrew, Maryam Jangani, Paula Sommer, Namshik Han, Andy Brass, Stephen Beesley, Weiqun Lu, *et al.* "Ultradian Cortisol Pulsatility Encodes a Distinct, Biologically Important Signal." *PLOS ONE* 6, no. 1 (2011): e15766.
304. Mendez, M. A., C. González-Horta, B. Sánchez-Ramírez, L. Ballinas-Casarrubias, R. H. Cerón, D. V. Morales, F. A. Terrazas, *et al.* "Chronic Exposure to Arsenic and Markers of Cardiometabolic Risk: A Cross-Sectional Study in Chihuahua, Mexico." [In eng]. *Environ Health Perspect* 124, no. 1 (Jan 2016): 104-11.
305. Menotti, A., A. Keys, H. Blackburn, C. Aravanis, A. Dontas, F. Fidanza, S. Giampaoli, *et al.* "Twenty-Year Stroke Mortality and Prediction in Twelve Cohorts of the Seven Countries Study." [In eng]. *Int J Epidemiol* 19, no. 2 (Jun 1990): 309-15.
306. Mercan, Murat Anil. "A Research Note on the Relationship between Long Working Hours and Weight Gain for Older Workers in the United States." *Research on aging* 36, no. 5 (2014): 557-67.
307. Minami, Shigetoshi, Shigeru Yamano, Yuta Yamamoto, Rie Sasaki, Takao Nakashima, Minoru Takaoka, and Toshio Hashimoto. "Associations of Plasma Endothelin Concentration with Carotid Atherosclerosis and Asymptomatic Cerebrovascular Lesions in Patients with Essential Hypertension." *Hypertension Research* 24, no. 6 (2001): 663-70.
308. Mitaki, S., A. Nagai, H. Oguro, and S. Yamaguchi. "Serum Lipid Fractions and Cerebral Microbleeds in a Healthy Japanese Population." [In eng]. *Cerebrovasc Dis* 43, no. 3-4 (2017): 186-91.
309. Miwa, Kaori, Makiko Tanaka, Shuhei Okazaki, Yoshiki Yagita, Manabu Sakaguchi, Hideki Mochizuki, and Kazuo Kitagawa. "Multiple or Mixed Cerebral Microbleeds and Dementia in Patients with Vascular Risk Factors." *Neurology* 83, no. 7 (2014): 646-53.
310. Mohammadi, S., M. Golabadi, Y. Labbafinejad, F. Pishgahhadian, and M. Attarchi. "Effects of Exposure to Mixed Organic Solvents on Blood Pressure in Non-Smoking Women Working in a Pharmaceutical Company." [In eng]. *Arh Hig Rada Toksikol* 63, no. 2 (Jun 1 2012): 161-9.
311. Mostaza, J. M., C. Lahoz, M. A. Salinero-Fort, C. de Burgos-Lunar, F. Laguna, E. Estirado, F. García-Iglesias, *et al.* "Carotid Atherosclerosis Severity in Relation to Glycemic Status: A Cross-Sectional Population Study." [In eng]. *Atherosclerosis* 242, no. 2 (Oct 2015): 377-82.
312. Moulin, S., and C. Cordonnier. "Role of Cerebral Microbleeds for Intracerebral Haemorrhage and Dementia." [In eng]. *Curr Neurol Neurosci Rep* 19, no. 8 (Jun 19 2019): 51.
313. Mounien, Lourdes, Nell Marty, David Tarussio, Salima Metref, David Genoux, Frédéric Preitner, Marc Foretz, and Bernard Thorens. "Glut2-Dependent Glucose-Sensing Controls Thermoregulation by Enhancing the Leptin Sensitivity of Npy and Pomc Neurons." *The FASEB Journal* 24, no. 6 (2010): 1747-58.
314. Moura, Ana R, Seonjoo Lee, Christian Habeck, Qolamreza Razlighi, and Yaakov Stern. "The Relationship between White Matter Hyperintensities and Cognitive Reference Abilities across the Life Span." *Neurobiology of aging* 83 (2019): 31-41.
315. Mughal, Majid M, Mohsin K Khan, J Kevin DeMarco, Arshad Majid, Fadi Shamoun, and George S Abela. "Symptomatic and Asymptomatic Carotid Artery Plaque." *Expert review of cardiovascular therapy* 9, no. 10 (2011): 1315-30.
316. Mukamal, Kenneth J, WT Longstreth Jr, Murray A Mittleman, Rosa M Crum, and David S Siscovick. "Alcohol Consumption and Subclinical Findings on Magnetic Resonance Imaging of the Brain in Older Adults: The Cardiovascular Health Study." *Stroke* 32, no. 9 (2001): 1939-46.



317. Munoz Maniega, Susana, Francesca M Chappell, Maria C Valdés Hernández, Paul A Armitage, Stephen D Makin, Anna K Heye, Michael J Thrippleton, *et al.* "Integrity of Normal-Appearing White Matter: Influence of Age, Visible Lesion Burden and Hypertension in Patients with Small-Vessel Disease." *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism* 37, no. 2 (2017): 644-56.
318. Münzel, T., T. Gori, W. Babisch, and M. Basner. "Cardiovascular Effects of Environmental Noise Exposure." [In eng]. *Eur Heart J* 35, no. 13 (Apr 2014): 829-36.
319. Muratsubaki, T., T. Hattori, J. Li, S. Fukudo, and M. Munakata. "Relationship between Job Stress and Hypo-High-Density Lipoproteinemia of Chinese Workers in Shanghai: The Rosai Karoshi Study." [In eng]. *Chin Med J (Engl)* 129, no. 20 (Oct 20 2016): 2409-15.
320. Mutti, A, R Alinovi, Enrico Bergamaschi, C Biagini, S Cavazzini, I Franchini, RR Lauwerys, *et al.* "Nephropathies and Exposure to Perchloroethylene in Dry-Cleaners." *The Lancet* 340, no. 8813 (1992): 189-93.
321. Nakanishi, Koki, Zhezhen Jin, Shunichi Homma, Mitchell S. V. Elkind, Tatjana Rundek, Aylin Tugcu, Mitsuhiro Yoshita, *et al.* "Left Ventricular Mass-Geometry and Silent Cerebrovascular Disease: The Cardiovascular Abnormalities and Brain Lesions (Cabl) Study." [In eng]. *American heart journal* 185 (2017): 85-92.
322. Nam, K. W., H. M. Kwon, H. Y. Jeong, J. H. Park, S. H. Kim, S. M. Jeong, T. G. Yoo, and S. Kim. "Cerebral White Matter Hyperintensity Is Associated with Intracranial Atherosclerosis in a Healthy Population." [In eng]. *Atherosclerosis* 265 (Oct 2017): 179-83.
323. Nam, Ki-Woong, Hyung-Min Kwon, Han-Yeong Jeong, Jin-Ho Park, Hyuktae Kwon, and Su-Min Jeong. "High Triglyceride/Hdl Cholesterol Ratio Is Associated with Silent Brain Infarcts in a Healthy Population." [In eng]. *BMC neurology* 19, no. 1 (2019): 147-47.
324. Naqvi, Tasneem Z, and Ming-Sum Lee. "Carotid Intima-Media Thickness and Plaque in Cardiovascular Risk Assessment." *JACC: Cardiovascular Imaging* 7, no. 10 (2014): 1025-38.
325. Neslihan, D., and S. Nurten. "Effects of Work Place Carbon Monoxide Exposure on Blood Viscosity." [In eng]. *Arch Environ Occup Health* 65, no. 1 (Jan-Mar 2010): 49-53.
326. Niedhammer, I., A. Milner, T. Coutrot, B. Geoffroy-Perez, A. D. LaMontagne, and J. F. Chastang. "Psychosocial Work Factors of the Job Strain Model and All-Cause Mortality: The Stressjem Prospective Cohort Study." [In eng]. *Psychosom Med* 83, no. 1 (Jan 1 2021): 62-70.
327. Nita, Małgorzata, and Andrzej Grzybowski. "The Role of the Reactive Oxygen Species and Oxidative Stress in the Pathomechanism of the Age-Related Ocular Diseases and Other Pathologies of the Anterior and Posterior Eye Segments in Adults." *Oxidative medicine and cellular longevity* 2016 (2016).
328. Niu, Zhiping, Feifei Liu, Hongmei Yu, Shaotang Wu, and Hao Xiang. "Association between Exposure to Ambient Air Pollution and Hospital Admission, Incidence, and Mortality of Stroke: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis of More Than 23 Million Participants." [In eng]. *Environmental health and preventive medicine* 26, no. 1 (2021): 15-15.
329. Nwabuo, Chike C., Yuichiro Yano, Henrique T. Moreira, Duke Appiah, Henrique D. Vasconcellos, Queen N. Aghaji, Anthony J. Viera, *et al.* "Long-Term Blood Pressure Variability in Young Adulthood and Coronary Artery Calcium and Carotid Intima-Media Thickness in Midlife: The Cardia Study." [In eng]. *Hypertension (Dallas, Tex. : 1979)* 76, no. 2 (2020): 404-09.
330. Oliveira, Márcia Maria Carneiro, Elieusa E. Silva Sampaio, Jun Ramos Kawaoka, Maria Amélia Bulhões Hatem, Edmundo José Nassri Câmara, André Maurício Souza Fernandes, Jamary Oliveira-Filho, and Roque Aras. "Silent Cerebral Infarctions with Reduced, Mid-Range and Preserved Ejection Fraction in Patients with Heart Failure." [In eng or]. *Arquivos brasileiros de cardiologia* 111, no. 3 (2018): 419-22.
331. Øygarden, Halvor. "Carotid Intima-Media Thickness and Prediction of Cardiovascular Disease." e005313: Am Heart Assoc, 2017.
332. Pacifico, L, E Bonci, G Andreoli, S Romaggioli, R Di Miscio, CV Lombardo, and C Chiesa. "Association of Serum Triglyceride-to-Hdl Cholesterol Ratio with Carotid Artery Intima-Media Thickness, Insulin Resistance and Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Children and Adolescents." *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases* 24, no. 7 (2014): 737-43.
333. Palacio, Santiago, Leslie A McClure, Oscar R Benavente, Carlos Bazan III, Pablo Pergola, and Robert G Hart. "Lacunar Strokes in Patients with Diabetes Mellitus: Risk Factors, Infarct Location, and Prognosis: The Secondary Prevention of Small Subcortical Strokes Study." *Stroke* 45, no. 9 (2014): 2689-94.
334. Pan, Biqi, Xiao Jin, Liu Jun, Shaohong Qiu, Qiuping Zheng, and Mingwo Pan. "The Relationship between Smoking and Stroke: A Meta-Analysis." [In eng]. *Medicine* 98, no. 12 (2019): e14872-e72.
335. Pantoni, L. "Cerebral Small Vessel Disease: From Pathogenesis and Clinical Characteristics to Therapeutic Challenges." [In eng]. *Lancet Neurol* 9, no. 7 (Jul 2010): 689-701.

- 336.Park, Jungsun, Yangho Kim, and Naomi Hisanaga. "Work-Related Cerebrovascular and Cardiovascular Diseases (Wr-Cvds) in Korea." *Industrial health* 49, no. 1 (2011): 3-7.
- 337.Park, Kaechang, Nobufumi Yasuda, Shinichi Toyonaga, Shoko M Yamada, Hiromichi Nakabayashi, Matsuyoshi Nakasato, Teruaki Nakagomi, Eiji Tsubosaki, and Keiji Shimizu. "Significant Association between Leukoaraiosis and Metabolic Syndrome in Healthy Subjects." *Neurology* 69, no. 10 (2007): 974-78.
- 338.Park, S. W., S. K. Kim, Y. W. Cho, D. J. Kim, Y. D. Song, Y. J. Choi, B. W. Huh, *et al.* "Insulin Resistance and Carotid Atherosclerosis in Patients with Type 2 Diabetes." [In eng]. *Atherosclerosis* 205, no. 1 (Jul 2009): 309-13.
- 339.Parkinson, R Bruce, RO Hopkins, HB Cleavinger, LK Weaver, J Victoroff, JF Foley, and ED Bigler. "White Matter Hyperintensities and Neuropsychological Outcome Following Carbon Monoxide Poisoning." *Neurology* 58, no. 10 (2002): 1525-32.
- 340.Pascot, Remy, Anne Daoudal, Alain Cardon, Gilles Godet, Antoine Lucas, Elodie Clochard, Jean-Yves Gauthier, Yann Le Teurnier, and Adrien Kaladji. "Evaluation by Magnetic Resonance Imaging of Silent Brain Infarcts in Preoperative and Postoperative Asymptomatic Carotid Surgery." *Annals of Vascular Surgery* 43 (2017): 258-64.
- 341.Pasquier, F., D. Leys, J. G. Weerts, F. Mounier-Vehier, F. Barkhof, and P. Scheltens. "Inter- and Intraobserver Reproducibility of Cerebral Atrophy Assessment on Mri Scans with Hemispheric Infarcts." [In eng]. *Eur Neurol* 36, no. 5 (1996): 268-72.
- 342.Patwa, Jayant, and Swaran Jeet Singh Flora. "Heavy Metal-Induced Cerebral Small Vessel Disease: Insights into Molecular Mechanisms and Possible Reversal Strategies." [In eng]. *International journal of molecular sciences* 21, no. 11 (2020): 3862.
- 343.Pega, Frank, Halim Hamzaoui, Bálint Náfrádi, and Natalie C. Momen. "Global, Regional and National Burden of Disease Attributable to 19 Selected Occupational Risk Factors for 183 Countries, 2000-2016: A Systematic Analysis from the Who/Ilo Joint Estimates of the Work-Related Burden of Disease and Injury." [In eng]. *Scandinavian journal of work, environment & health* 48, no. 2 (2022): 158-68.
- 344.Pega, Frank, Natalie Momen, Yuka Ujita, Bálint Náfrádi, and Halim Hamzaoui. *Who/Ilo Joint Estimates of the Work-Related Burden of Disease and Injury, 2000–2016: Global Monitoring Report*. 2021.
- 345.Pekkanen, J, EJ Brunner, HR Anderson, P Tiittanen, and RW Atkinson. "Daily Concentrations of Air Pollution and Plasma Fibrinogen in London." *Occupational and environmental medicine* 57, no. 12 (2000): 818-22.
- 346.Pereira, Diana, and Achim Elfering. "Social Stressors at Work, Sleep Quality and Psychosomatic Health Complaints—a Longitudinal Ambulatory Field Study." *Stress and Health* 30, no. 1 (2014): 43-52.
- 347.Pérez-Martínez, Pablo, Dimitri P Mikhailidis, Vasilios G Athyros, Monica Bullo, Patrick Couture, Maria I Covas, Lawrence de Koning, *et al.* "Lifestyle Recommendations for the Prevention and Management of Metabolic Syndrome: An International Panel Recommendation." *Nutrition reviews* 75, no. 5 (2017): 307-26.
- 348.Petermann-Rocha, F., R. E. Brown, X. Diaz-Martínez, A. M. Leiva, M. A. Martínez, F. Poblete-Valderrama, A. Garrido-Méndez, *et al.* "Association of Leisure Time and Occupational Physical Activity with Obesity and Cardiovascular Risk Factors in Chile." [In eng]. *J Sports Sci* 37, no. 22 (Nov 2019): 2549-59.
- 349.Pietrojusti, Antonio, Anna Neri, Giuseppina Somma, Luca Coppeta, Ivo Iavicoli, Antonio Bergamaschi, and Andrea Magrini. "Incidence of Metabolic Syndrome among Night-Shift Healthcare Workers." *Occupational and environmental medicine* 67, no. 1 (2010): 54-57.
- 350.Pimenta, Adriano M, Juan J Beunza, Maira Bes-Rastrollo, Alvaro Alonso, Celeste N López, Gustavo Velásquez-Meléndez, and Miguel A Martínez-González. "Work Hours and Incidence of Hypertension among Spanish University Graduates: The Seguimiento Universidad De Navarra Prospective Cohort." *Journal of hypertension* 27, no. 1 (2009): 34-40.
- 351.Poels, Mariëlle MF, M Arfan Ikram, Aad van der Lugt, Albert Hofman, Wiro J Niessen, Gabriel P Krestin, Monique MB Breteler, and Meike W Vernooij. "Cerebral Microbleeds Are Associated with Worse Cognitive Function: The Rotterdam Scan Study." *Neurology* 78, no. 5 (2012): 326-33.
- 352.Poels, Mariëlle MF, Meike W Vernooij, M Arfan Ikram, Albert Hofman, Gabriel P Krestin, Aad van der Lugt, and Monique MB Breteler. "Prevalence and Risk Factors of Cerebral Microbleeds: An Update of the Rotterdam Scan Study." *Stroke* 41, no. 10\_suppl\_1 (2010): S103-S06.
- 353.Potter, G. M., F. N. Doubal, C. A. Jackson, F. M. Chappell, C. L. Sudlow, M. S. Dennis, and J. M. Wardlaw. "Counting Cavitating Lacunes Underestimates the Burden of Lacunar Infarction." [In eng]. *Stroke* 41, no. 2 (Feb 2010): 267-72.

354. Poulou, T., M. Ki, C. Law, L. Li, and C. Power. "Physical Activity and Sedentary Behaviour at Different Life Stages and Adult Blood Pressure in the 1958 British Cohort." [In eng]. *J Hypertens* 30, no. 2 (Feb 2012): 275-83.
355. Power, Melinda C., Jennifer A. Deal, A. Richey Sharrett, Clifford R. Jack, Jr., David Knopman, Thomas H. Mosley, and Rebecca F. Gottesman. "Smoking and White Matter Hyperintensity Progression: The Aric-Mri Study." [In eng]. *Neurology* 84, no. 8 (2015): 841-48.
356. Powers, William J, Alejandro A Rabinstein, Teri Ackerson, Opeolu M Adeoye, Nicholas C Bambakidis, Kyra Becker, José Biller, *et al.* "2018 Guidelines for the Early Management of Patients with Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals from the American Heart Association/American Stroke Association." *stroke* 49, no. 3 (2018): e46-e99.
357. Prabhakaran, S., C. B. Wright, M. Yoshita, R. Delapaz, T. Brown, C. DeCarli, and R. L. Sacco. "Prevalence and Determinants of Subclinical Brain Infarction." *The Northern Manhattan Study* 70, no. 6 (2008): 425-30.
358. Prince, Stephanie A, Cara G Elliott, Kyle Scott, Sarah Visintini, and Jennifer L Reed. "Device-Measured Physical Activity, Sedentary Behaviour and Cardiometabolic Health and Fitness across Occupational Groups: A Systematic Review and Meta-Analysis." *International Journal of Behavioral Nutrition and Physical Activity* 16, no. 1 (2019): 1-15.
359. Prince, Stephanie A., Charlotte Lund Rasmussen, Aviroop Biswas, Andreas Holtermann, Tarnbir Aulakh, Katherine Merucci, and Pieter Coenen. "The Effect of Leisure Time Physical Activity and Sedentary Behaviour on the Health of Workers with Different Occupational Physical Activity Demands: A Systematic Review." [In eng]. *The international journal of behavioral nutrition and physical activity* 18, no. 1 (2021): 100-00.
360. Prins, Niels D., Ewoud J. van Dijk, Tom den Heijer, Sarah E. Vermeer, Jellemer Jolles, Peter J. Koudstaal, Albert Hofman, and Monique M. B. Breteler. "Cerebral Small-Vessel Disease and Decline in Information Processing Speed, Executive Function and Memory." *Brain* 128, no. 9 (2005): 2034-41.
361. Prockop, Leon D, and Rossitza I Chichkova. "Carbon Monoxide Intoxication: An Updated Review." *Journal of the neurological sciences* 262, no. 1-2 (2007): 122-30.
362. Putaala, J., E. Haapaniemi, M. Kurkinen, O. Salonen, M. Kaste, and T. Tatlisumak. "Silent Brain Infarcts, Leukoaraiosis, and Long-Term Prognosis in Young Ischemic Stroke Patients." *Neurology* 76, no. 20 (2011): 1742-49.
363. Qatanani, Mohammed, and Mitchell A Lazar. "Mechanisms of Obesity-Associated Insulin Resistance: Many Choices on the Menu." *Genes & development* 21, no. 12 (2007): 1443-55.
364. Qiu, C, MF Cotch, S Sigurdsson, PV Jonsson, MK Jonsdottir, S Sveinbjrnsdottir, G Eiriksdottir, *et al.* "Cerebral Microbleeds, Retinopathy, and Dementia: The Ages-Reykjavik Study." *Neurology* 75, no. 24 (2010): 2221-28.
365. Radi, S, T Lang, V Lauwers-Cances, E Diene, G Chatellier, L Larabi, and R De Gaudemaris. "Job Constraints and Arterial Hypertension: Different Effects in Men and Women: The IHPAF II Case Control Study." *Occupational and environmental medicine* 62, no. 10 (2005): 711-17.
366. Raji, Cyrus A, Oscar L Lopez, Lewis H Kuller, Owen T Carmichael, William T Longstreth Jr, H Michael Gach, John Boardman, *et al.* "White Matter Lesions and Brain Gray Matter Volume in Cognitively Normal Elders." *Neurobiology of aging* 33, no. 4 (2012): 834. e7-34. e16.
367. Recio, Alberto, Cristina Linares, José Ramón Banegas, and Julio Díaz. "Road Traffic Noise Effects on Cardiovascular, Respiratory, and Metabolic Health: An Integrative Model of Biological Mechanisms." *Environmental research* 146 (2016): 359-70.
368. Regenhardt, Robert W, Alvin S Das, Eng H Lo, and Louis R Caplan. "Advances in Understanding the Pathophysiology of Lacunar Stroke: A Review." *JAMA neurology* 75, no. 10 (2018): 1273-81.
369. Regenhardt, Robert W., Alvin S. Das, Ryo Ohtomo, Eng H. Lo, Cenk Ayata, and Mahmut Edip Guro. "Pathophysiology of Lacunar Stroke: History's Mysteries and Modern Interpretations." [In eng]. *Journal of stroke and cerebrovascular diseases : the official journal of National Stroke Association* 28, no. 8 (2019): 2079-97.
370. Reinhardt, Charles F, Alex Azar, Mary E Maxfield, Paul E Smith Jr, and Linda S Mullin. "Cardiac Arrhythmias and Aerosol "Sniffing"." *Archives of Environmental Health: An International Journal* 22, no. 2 (1971): 265-79.
371. Rempel, David, and Niklas Krause. "Do Sit-Stand Workstations Improve Cardiovascular Health?". *Journal of Occupational and Environmental Medicine* 60 (04/01 2018): 1.
372. Rijbroek, A, W Wisselink, EM Vriens, F Barkhof, AA Lammertsma, and JA Rauwerda. "Asymptomatic Carotid Artery Stenosis: Past, Present and Future." *European neurology* 56, no. 3 (2006): 139-54.

373. Rod, Naja Hulvej, M Grønbaek, P Schnohr, E Prescott, and TS Kristensen. "Perceived Stress as a Risk Factor for Changes in Health Behaviour and Cardiac Risk Profile: A Longitudinal Study." *Journal of internal medicine* 266, no. 5 (2009): 467-75.
374. Rosenthal, T., and A. Alter. "Occupational Stress and Hypertension." [In eng]. *J Am Soc Hypertens* 6, no. 1 (Jan-Feb 2012): 2-22.
375. Rostohar Bijelić, Bibijana, Marta Petek, Mira Kadojić, Nikola Bijelić, and Dragutin Kadojić. "Distribution of Stroke Risk Factors in Eastern Croatia." [In eng]. *Acta clinica Croatica* 57, no. 1 (2018): 103-09.
376. RT, Legge. "The History of Industrial Medicine and Occupational Diseases." *Ind Med* (1936).
377. Rundek, Tatjana, David Della-Morte, Hannah Gardener, Chuanhui Dong, Matthew S Markert, Jose Gutierrez, Eugene Roberts, et al. "Relationship between Carotid Arterial Properties and Cerebral White Matter Hyperintensities." *Neurology* 88, no. 21 (2017): 2036-42.
378. Rundek, Tatjana, Hannah Gardener, David Della-Morte, Chuanhui Dong, Digna Cabral, Eduardo Tiozzo, Eugene Roberts, et al. "The Relationship between Carotid Intima-Media Thickness and Carotid Plaque in the Northern Manhattan Study." [In eng]. *Atherosclerosis* 241, no. 2 (2015): 364-70.
379. Rydén, Lina, Simona Sacuiu, Hanna Wetterberg, Jenna Najar, Xinxin Guo, Silke Kern, Anna Zettergren, et al. "Atrial Fibrillation, Stroke, and Silent Cerebrovascular Disease: A Population-Based Mri Study." [In eng]. *Neurology* 97, no. 16 (2021): e1608-e19.
380. Ryu, Hosih, Jihyeon Moon, and Jiyeon Jung. "Influence of Health Behaviors and Occupational Stress on Prediabetic State among Male Office Workers." *International journal of environmental research and public health* 15, no. 6 (2018): 1264.
381. Ryu, Wi-Sun, Dawid Schellingerhout, Hee-Seung Ahn, Soo-Hyun Park, Keun-Sik Hong, Sang-Wuk Jeong, Man-Seok Park, et al. "Hemispheric Asymmetry of White Matter Hyperintensity in Association with Lacunar Infarction." *Journal of the American Heart Association* 7, no. 22 (2018): e010653.
382. Saavedra, Juan M, Enrique Sánchez-Lemus, and Julius Benicky. "Blockade of Brain Angiotensin Ii At1 Receptors Ameliorates Stress, Anxiety, Brain Inflammation and Ischemia: Therapeutic Implications." *Psychoneuroendocrinology* 36, no. 1 (2011): 1-18.
383. Saba, L., E. Raz, G. Fatterpekar, R. Montisci, M. di Martino, P. P. Bassareo, and M. Piga. "Correlation between Leukoaraiosis Volume and Circle of Willis Variants." [In eng]. *J Neuroimaging* 25, no. 2 (Mar-Apr 2015): 226-31.
384. Saba, L., R. Sanfilippo, M. Porcu, P. Lucatelli, R. Montisci, F. Zaccagna, J. S. Suri, M. Anzidei, and M. Wintermark. "Relationship between White Matter Hyperintensities Volume and the Circle of Willis Configurations in Patients with Carotid Artery Pathology." [In eng]. *Eur J Radiol* 89 (Apr 2017): 111-16.
385. Sabri, O., E. B. Ringelstein, D. Hellwig, R. Schneider, M. Schreckenberger, H. J. Kaiser, M. Mull, and U. Buell. "Neuropsychological Impairment Correlates with Hypoperfusion and Hypometabolism but Not with Severity of White Matter Lesions on Mri in Patients with Cerebral Microangiopathy." *Stroke* 30, no. 3 (1999): 556-66.
386. Saini, Monica, Kamran Ikram, Saima Hilal, Anqi Qiu, Narayanaswamy Venketasubramanian, and Christopher Chen. "Silent Stroke: Not Listened to Rather Than Silent." *Stroke* 43, no. 11 (2012): 3102-04.
387. Salazar, Martin R, Horacio A Carbajal, Walter G Espeche, Marcelo Aizpurúa, Pablo M Maciel, and Gerald M Reaven. "Identification of Cardiometabolic Risk: Visceral Adiposity Index Versus Triglyceride/Hdl Cholesterol Ratio." *The American journal of medicine* 127, no. 2 (2014): 152-57.
388. Salgado-Delgado, Roberto, Manuel Angeles-Castellanos, Nadia Sadri, Ruud M Buijs, and Carolina Escobar. "Food Intake During the Normal Activity Phase Prevents Obesity and Circadian Desynchrony in a Rat Model of Night Work." *Endocrinology* 151, no. 3 (2010): 1019-29.
389. Salvadó, Gemma, Anna Brugulat-Serrat, Carole H Sudre, Oriol Grau-Rivera, Marc Suárez-Calvet, Carles Falcon, Karine Fauria, et al. "Spatial Patterns of White Matter Hyperintensities Associated with Alzheimer's Disease Risk Factors in a Cognitively Healthy Middle-Aged Cohort." *Alzheimer's research & therapy* 11, no. 1 (2019): 1-14.
390. Santana, Amália Ivine Costa, Magno Conceição das Mercês, Lucelia Batista Neves Cunha Magalhaes, Andre Luiz Brandao Costa, and Junior Argemiro D'Oliveira. "Association between Metabolic Syndrome and Work: An Integrative Review of the Literature." *Revista Brasileira de Medicina do Trabalho* 18, no. 2 (2020): 185.
391. Scheen, A. J., N. Paquot, and B. Bauduceau. "[Diabetes Mellitus in the Elderly: From the Epidemiological Challenge to a Personalized Approach]." [In fre]. *Rev Med Liege* 69, no. 5-6 (May-Jun 2014): 323-8.
392. Scherbakov, Nadja, Karl Georg Haeusler, and Wolfram Doehner. "Ischemic Stroke and Heart Failure: Facts and Numbers." 1-4: Wiley Online Library, 2015.

393. Schiffmann, R., and M. S. van der Knaap. "Invited Article: An Mri-Based Approach to the Diagnosis of White Matter Disorders." [In eng]. *Neurology* 72, no. 8 (Feb 24 2009): 750-9.
394. Schindler, Andreas, Regina Schinner, Nishaf Altaf, Akram A Hosseini, Richard J Simpson, Lorena Esposito-Bauer, Navneet Singh, *et al.* "Prediction of Stroke Risk by Detection of Hemorrhage in Carotid Plaques: Meta-Analysis of Individual Patient Data." *Cardiovascular Imaging* 13, no. 2\_Part\_1 (2020): 395-406.
395. Schnall, Peter L, Joseph E Schwartz, Paul A Landsbergis, Katherine Warren, and Thomas G Pickering. "A Longitudinal Study of Job Strain and Ambulatory Blood Pressure: Results from a Three-Year Follow-Up." *Psychosomatic medicine* 60, no. 6 (1998): 697-706.
396. Schneider, Andrea LC, Elizabeth Selvin, A Richey Sharrett, Michael Griswold, Josef Coresh, Clifford R Jack Jr, David Knopman, Thomas Mosley, and Rebecca F Gottesman. "Diabetes, Prediabetes, and Brain Volumes and Subclinical Cerebrovascular Disease on Mri: The Atherosclerosis Risk in Communities Neurocognitive Study (Aric-Ncs)." *Diabetes care* 40, no. 11 (2017): 1514-21.
397. Schramm, Axel, Wolfgang Uter, Meike Brandt, Thomas Göen, Martin Köhrmann, Thomas Baumeister, and Hans Drexler. "Increased Intima-Media Thickness in Rayon Workers after Long-Term Exposure to Carbon Disulfide." *International archives of occupational and environmental health* 89, no. 3 (2016): 513-19.
398. Selim, M., and H. C. Diener. "Atrial Fibrillation and Microbleeds." [In eng]. *Stroke* 48, no. 10 (Oct 2017): 2660-64.
399. Selwaness, M., R. Hameeteman, R. Van 't Klooster, Q. Van den Bouwhuisen, A. Hofman, O. H. Franco, W. J. Niessen, *et al.* "Determinants of Carotid Atherosclerotic Plaque Burden in a Stroke-Free Population." [In eng]. *Atherosclerosis* 255 (Dec 2016): 186-92.
400. Shi, Yulu, Michael J Thrippleton, Stephen D Makin, Ian Marshall, Mirjam I Geerlings, Anton JM de Craen, Mark A Van Buchem, and Joanna M Wardlaw. "Cerebral Blood Flow in Small Vessel Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis." *Journal of cerebral blood flow & metabolism* 36, no. 10 (2016): 1653-67.
401. Shin, D. W., K. B. Lee, J. Y. Seo, J. S. Kim, H. Roh, M. Y. Ahn, and J. S. Lee. "Association between Hypertriglyceridemia and Lacunar Infarction in Type 2 Diabetes Mellitus." [In eng]. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 24, no. 8 (Aug 2015): 1873-8.
402. Shoamanesh, Ashkan, Sarah R Preis, Alexa S Beiser, Ramachandran S Vasan, Emelia J Benjamin, Carlos S Kase, Philip A Wolf, *et al.* "Inflammatory Biomarkers, Cerebral Microbleeds, and Small Vessel Disease: Framingham Heart Study." *Neurology* 84, no. 8 (2015): 825-32.
403. Siegrist, J, R Peter, P Cremer, and D Seidel. "Chronic Work Stress Is Associated with Atherogenic Lipids and Elevated Fibrinogen in Middle-Aged Men." *Journal of internal medicine* 242, no. 2 (1997): 149-56.
404. Siegrist, Johannes, Richard Peter, Astrid Junge, Peter Cremer, and Dieter Seidel. "Low Status Control, High Effort at Work and Ischemic Heart Disease: Prospective Evidence from Blue-Collar Men." *Social Science & Medicine* 31, no. 10 (1990/01/01/ 1990): 1127-34.
405. Sigerist, H. E. "The Wesley M. Carpenter Lecture: "Historical Background of Industrial and Occupational Diseases"." [In eng]. *Bull N Y Acad Med* 12, no. 11 (Nov 1936): 597-609.
406. Silva, E. S., P. N. Giglio, D. R. Waisberg, R. G. Filho, I. B. Casella, and P. Puech-Leão. "Obesity Is a Risk Factor for Significant Carotid Atherosclerosis in Patients Aged 39 to 55 Years." [In eng]. *Angiology* 65, no. 7 (Aug 2014): 602-6.
407. Silva, Vicente. "The Ilo and the Future of Work: The Politics of Global Labour Policy." *Global Social Policy* (2021): 14680181211004853.
408. Singer, Joel, Julian N Trollor, Bernhard T Baune, Perminder S Sachdev, and Evelyn Smith. "Arterial Stiffness, the Brain and Cognition: A Systematic Review." *Ageing research reviews* 15 (2014): 16-27.
409. Singh-Manoux, Archana, Mika Kivimaki, M Maria Glymour, Alexis Elbaz, Claudine Berr, Klaus P Ebmeier, Jane E Ferrie, and Aline Dugravot. "Timing of Onset of Cognitive Decline: Results from Whitehall II Prospective Cohort Study." *Bmj* 344 (2012).
410. Skogstad, Marit, Asgeir Mamen, Lars-Kristian Lunde, Bente Ulvestad, Dagfinn Matre, Hans Christian D. Aass, Reidun Øvstebø, *et al.* "Shift Work Including Night Work and Long Working Hours in Industrial Plants Increases the Risk of Atherosclerosis." [In eng]. *International journal of environmental research and public health* 16, no. 3 (2019): 521.
411. Smajlović, D. "Strokes in Young Adults: Epidemiology and Prevention." [In eng]. *Vasc Health Risk Manag* 11 (2015): 157-64.
412. Smith, E. E., G. Saposnik, G. J. Biessels, F. N. Doubal, M. Fornage, P. B. Gorelick, S. M. Greenberg, *et al.* "Prevention of Stroke in Patients with Silent Cerebrovascular Disease: A Scientific Statement for Healthcare Professionals from the American Heart Association/American Stroke Association." [In eng]. *Stroke* 48, no. 2 (Feb 2017): e44-e71.

413. Smith, E. E., J. A. Schneider, J. M. Wardlaw, and S. M. Greenberg. "Cerebral Microinfarcts: The Invisible Lesions." [In eng]. *Lancet Neurol* 11, no. 3 (Mar 2012): 272-82.
414. Smith, Eric E., Martin O'Donnell, Gilles Dagenais, Scott A. Lear, Andreas Wielgosz, Mukul Sharma, Paul Poirier, *et al.* "Early Cerebral Small Vessel Disease and Brain Volume, Cognition, and Gait." [In eng]. *Annals of neurology* 77, no. 2 (2015): 251-61.
415. Speizer, Frank E, David H Wegman, and Alberto Ramirez. "Palpitation Rates Associated with Fluorocarbon Exposure in a Hospital Setting." *New England Journal of Medicine* 292, no. 12 (1975): 624-26.
416. Spence, J David, Peter A Barnett, Dennis E Bulman, and Robert A Hegele. "An Approach to Ascertain Proband with a Non-Traditional Risk Factor for Carotid Atherosclerosis." *Atherosclerosis* 144, no. 2 (1999): 429-34.
417. Staals, J., S. D. Makin, F. N. Doubal, M. S. Dennis, and J. M. Wardlaw. "Stroke Subtype, Vascular Risk Factors, and Total Mri Brain Small-Vessel Disease Burden." [In eng]. *Neurology* 83, no. 14 (Sep 30 2014): 1228-34.
418. Stevens, Matthew L, Patrick Crowley, Charlotte L Rasmussen, David M Hallman, Ole S Mortensen, Clas-Håkan Nygård, and Andreas Holtermann. "Accelerometer-Measured Physical Activity at Work and Need for Recovery: A Compositional Analysis of Cross-Sectional Data." *Annals of work exposures and health* 64, no. 2 (2020): 138-51.
419. Strauss-Blasche, Gerhard, Cem Ekmekcioglu, and Wolfgang Marktl. "Serum Lipids Responses to a Respite from Occupational and Domestic Demands in Subjects with Varying Levels of Stress." *Journal of psychosomatic research* 55, no. 6 (2003): 521-24.
420. Sui, H., N. Sun, L. Zhan, X. Lu, T. Chen, and X. Mao. "Association between Work-Related Stress and Risk for Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis of Prospective Cohort Studies." [In eng]. *PLoS One* 11, no. 8 (2016): e0159978.
421. Sun, Jing, Baofeng Xu, Xuejiao Zhang, Zhidong He, Ziwei Liu, Rui Liu, and Guangxian Nan. "The Mechanisms of Type 2 Diabetes-Related White Matter Intensities: A Review." [In eng]. *Frontiers in public health* 8 (2020): 498056-56.
422. Sun, Yang, Motoyuki Iemitsu, Nobutake Shimojo, Takashi Miyauchi, Masahiro Amamiya, Daigo Sumi, Toshio Hayashi, *et al.* "2, 4, 6-Trinitrotoluene Inhibits Endothelial Nitric Oxide Synthase Activity and Elevates Blood Pressure in Rats." *Archives of toxicology* 79, no. 12 (2005): 705-10.
423. Tabatabaeifar, Sorosh, Poul Frost, Johan Hviid Andersen, Lone Donbæk Jensen, Jane Frølund Thomsen, and Susanne Wulff Svendsen. "Varicose Veins in the Lower Extremities in Relation to Occupational Mechanical Exposures: A Longitudinal Study." *Occupational and environmental medicine* 72, no. 5 (2015): 330-37.
424. Takahashi, Wakoh, Hirofumi Fujii, Michiru Ide, Shigeharu Takagi, and Yukito Shinohara. "Atherosclerotic Changes in Intracranial and Extracranial Large Arteries in Apparently Healthy Persons with Asymptomatic Lacunar Infarction." *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases* 14, no. 1 (2005): 17-22.
425. Tamura, Yoshiaki, and Atsushi Araki. "Diabetes Mellitus and White Matter Hyperintensity." *Geriatrics & gerontology international* 15 (2015): 34-42.
426. Tan, Mindy YQ, Shaloo Singhal, Henry Ma, Ronil V Chandra, Jamie Cheong, Benjamin B Clissold, John Ly, Velandai Srikanth, and Thanh G Phan. "Examining Subcortical Infarcts in the Era of Acute Multimodality Ct Imaging." *Frontiers in neurology* 7 (2016): 220.
427. Tattersall, Matthew C., Amanda Gasset, Claudia E. Korcarz, Adam D. Gepner, Joel D. Kaufman, Kiang J. Liu, Brad C. Astor, *et al.* "Predictors of Carotid Thickness and Plaque Progression During a Decade: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis." [In eng]. *Stroke* 45, no. 11 (2014): 3257-62.
428. Teixeira, L. R., F. Pega, A. M. Dzhambov, A. Bortkiewicz, D. T. C. da Silva, C. A. F. de Andrade, E. Gadzicka, *et al.* "The Effect of Occupational Exposure to Noise on Ischaemic Heart Disease, Stroke and Hypertension: A Systematic Review and Meta-Analysis from the Who/Ilo Joint Estimates of the Work-Related Burden of Disease and Injury." [In eng]. *Environ Int* (Feb 18 2021): 106387.
429. Ter Telgte, Annemieke, Esther van Leijssen, Kim Wiegertjes, Catharina JM Klijn, Anil M Tuladhar, and Frank-Erik de Leeuw. "Cerebral Small Vessel Disease: From a Focal to a Global Perspective." *Nature Reviews Neurology* 14, no. 7 (2018): 387-98.
430. Thompson, Ashley E., Yvonne Anisimowicz, Baukje Miedema, William Hogg, Walter P. Wodchis, and Kris Aubrey-Bassler. "The Influence of Gender and Other Patient Characteristics on Health Care-Seeking Behaviour: A Qualicopc Study." *BMC Family Practice* 17, no. 1 (2016/03/31 2016): 38.
431. Thong, Jamie Yu Jin, Saima Hilal, Yanbo Wang, Hock Wei Soon, Yanhong Dong, Simon Lowes Collinson, Tuan Ta Anh, *et al.* "Association of Silent Lacunar Infarct with Brain Atrophy and Cognitive Impairment." *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 84, no. 11 (2013): 1219-25.

- 432.Thorens, B. "Brain Glucose Sensing and Neural Regulation of Insulin and Glucagon Secretion." *Diabetes, Obesity and Metabolism* 13 (2011): 82-88.
- 433.Tinkov, Alexey, Tommaso Filippini, Olga Ajsuvakova, Margarita Skalnaya, Jan Aaseth, Geir Bjorklund, Eugenia Gatiatulina, *et al.* "Cadmium and Atherosclerosis: A Review of Toxicological Mechanisms and a Meta-Analysis of Epidemiologic Studies." *Environmental Research* 162 (04/01 2018): 240-60.
- 434.Toivanen, Susanna. "Social Determinants of Stroke as Related to Stress at Work among Working Women: A Literature Review." *Stroke Research and Treatment* 2012 (2012/11/28 2012): 873678.
- 435.———. "Social Determinants of Stroke as Related to Stress at Work among Working Women: A Literature Review." *Stroke Research and Treatment* 2012 (2012).
- 436.Tomiyaama, Hirofumi, Toshio Kushiro, Ryo Okazaki, Hideo Yoshida, Nobutaka Doba, and Akira Yamashina. "<B>Influences of Increased Oxidative Stress on Endothelial Function, Platelets Function, and Fibrinolysis in Hypertension Associated with Glucose Intolerance</B>." *Hypertension Research* 26, no. 4 (2003): 295-300.
- 437.Torén, Kjell, Ingvar A Bergdahl, Tohr Nilsson, and Bengt Järholm. "Occupational Exposure to Particulate Air Pollution and Mortality Due to Ischaemic Heart Disease and Cerebrovascular Disease." *Occupational and environmental medicine* 64, no. 8 (2007): 515-19.
- 438.Touboul, P-J, MG Hennerici, S Meairs, H Adams, P Amarenco, M Desvarieux, S Ebrahim, *et al.* "Mannheim Intima-Media Thickness Consensus." *Cerebrovascular diseases* 18, no. 4 (2004): 346-49.
- 439.Touboul, Pierre-Jean. "Clinical Impact of Intima Media Measurement." *European journal of ultrasound: official journal of the European Federation of Societies for Ultrasound in Medicine and Biology* 16, no. 1-2 (2002): 105-13.
- 440.Tsvigoulis, G., A. Patousi, M. Pikilidou, T. Birbilis, A. H. Katsanos, M. Mantatzis, A. Asimis, *et al.* "Stroke Incidence and Outcomes in Northeastern Greece: The Evros Stroke Registry." [In eng]. *Stroke* 49, no. 2 (Feb 2018): 288-95.
- 441.Tsutsumi, A., K. Kayaba, K. Kario, and S. Ishikawa. "Prospective Study on Occupational Stress and Risk of Stroke." [In eng]. *Arch Intern Med* 169, no. 1 (Jan 12 2009): 56-61.
- 442.Tsutsumi, Akizumi. "Prevention and Management of Work-Related Cardiovascular Disorders." *International journal of occupational medicine and environmental health* (2014): 1-4.
- 443.Tsvetkov, D., and N. Tsacheva. "[Incidence of Hypertension and Ischemic Heart Disease with Temporary Disability among Workers Exposed to Vibration]." [In rus]. *Gig Tr Prof Zabol*, no. 1 (1990): 11-4.
- 444.Tuladhar, Anil M, Andrew T Reid, Elena Shumskaya, Karlijn F de Laat, Anouk GW van Norden, Ewoud J van Dijk, David G Norris, and Frank-Erik de Leeuw. "Relationship between White Matter Hyperintensities, Cortical Thickness, and Cognition." *Stroke* 46, no. 2 (2015): 425-32.
- 445.Ulhôa, MA, EC Marqueze, LGA Burgos, and CRC Moreno. "Shift Work and Endocrine Disorders." *International journal of endocrinology* 2015 (2015).
- 446.Ulrich-Lai, Yvonne M, and James P Herman. "Neural Regulation of Endocrine and Autonomic Stress Responses." *Nature reviews neuroscience* 10, no. 6 (2009): 397-409.
- 447.Underhill, Hunter R, Chun Yuan, Vasily L Yarnykh, Baocheng Chu, Minako Oikawa, Nayak L Polissar, Stephen M Schwartz, Gail P Jarvik, and Thomas S Hatsukami. "Arterial Remodeling in the Subclinical Carotid Artery Disease." *JACC: Cardiovascular Imaging* 2, no. 12 (2009): 1381-89.
- 448.van Agtmaal, Marnix JM, Alfons JHM Houben, Vera de Wit, Ronald MA Henry, Nicolaas C Schaper, Pieter C Dagnelie, Carla J van der Kallen, *et al.* "Prediabetes Is Associated with Structural Brain Abnormalities: The Maastricht Study." *Diabetes care* 41, no. 12 (2018): 2535-43.
- 449.van den Bouwhuijsen, Quirijn JA, Meike W Vernooij, Albert Hofman, Gabriel P Krestin, Aad van der Lugt, and Jacqueline CM Witteman. "Determinants of Magnetic Resonance Imaging Detected Carotid Plaque Components: The Rotterdam Study." *European heart journal* 33, no. 2 (2012): 221-29.
- 450.Van den Heuvel, DMJ, VH Ten Dam, AJM De Craen, F Admiraal-Behloul, H Olofsen, ELEM Bollen, J Jolles, *et al.* "Increase in Periventricular White Matter Hyperintensities Parallels Decline in Mental Processing Speed in a Non-Demented Elderly Population." *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 77, no. 2 (2006): 149-53.
- 451.Van Dijk, EJ, SE Vermeer, Jan Cees de Groot, J van De Minkelis, ND Prins, Matthijs Oudkerk, Albert Hofman, PJ Koudstaal, and MMB Breteler. "Arterial Oxygen Saturation, Copd, and Cerebral Small Vessel Disease." *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 75, no. 5 (2004): 733-36.
- 452.van Middelaar, Tessa, Tanja E Argillander, Floris HBM Schreuder, Jaap Deinum, Edo Richard, and Catharina JM Klijn. "Effect of Antihypertensive Medication on Cerebral Small Vessel Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis." *Stroke* 49, no. 6 (2018): 1531-33.

453. Van Popele, Nicole M, Diederick E Grobbee, Michiel L Bots, Roland Asmar, Jirar Topouchian, Robert S Reneman, Arnold PG Hoeks, *et al.* "Association between Arterial Stiffness and Atherosclerosis: The Rotterdam Study." *Stroke* 32, no. 2 (2001): 454-60.
454. van Sloten, T. T., S. Sedaghat, M. R. Carnethon, L. J. Launer, and C. D. A. Stehouwer. "Cerebral Microvascular Complications of Type 2 Diabetes: Stroke, Cognitive Dysfunction, and Depression." [In eng]. *Lancet Diabetes Endocrinol* 8, no. 4 (Apr 2020): 325-36.
455. Vangelova, Katia, Christo Deyanov, and Michaela Ivanova. "Dyslipidemia in Industrial Workers in Hot Environments." *Central European journal of public health* 14, no. 1 (2006): 15.
456. Vanhoorne, Michel, Dirk De Bacquer, and Gui De Backer. "Epidemiological Study of the Cardiovascular Effects of Carbon Disulphide." *International journal of epidemiology* 21, no. 4 (1992): 745-52.
457. Vega-Calderón, L., R. Almendra, P. Fdez-Arroyabe, M. T. Zarrabeitia, and A. Santurtún. "Air Pollution and Occupational Accidents in the Community of Madrid, Spain." [In eng]. *Int J Biometeorol* 65, no. 3 (Mar 2021): 429-36.
458. Vermeer, S. E., P. J. Koudstaal, M. Oudkerk, A. Hofman, and M. M. Breteler. "Prevalence and Risk Factors of Silent Brain Infarcts in the Population-Based Rotterdam Scan Study." [In eng]. *Stroke* 33, no. 1 (Jan 2002): 21-5.
459. Vermeer, S. E., E. J. van Dijk, P. J. Koudstaal, M. Oudkerk, A. Hofman, R. Clarke, and M. M. Breteler. "Homocysteine, Silent Brain Infarcts, and White Matter Lesions: The Rotterdam Scan Study." [In eng]. *Ann Neurol* 51, no. 3 (Mar 2002): 285-9.
460. Vermeer, Sarah E, Monika Hollander, Ewoud J van Dijk, Albert Hofman, Peter J Koudstaal, and Monique MB Breteler. "Silent Brain Infarcts and White Matter Lesions Increase Stroke Risk in the General Population: The Rotterdam Scan Study." *Stroke* 34, no. 5 (2003): 1126-29.
461. Vermeer, Sarah E, William T Longstreth Jr, and Peter J Koudstaal. "Silent Brain Infarcts: A Systematic Review." *The Lancet Neurology* 6, no. 7 (2007): 611-19.
462. Vernooij, M. W., A. van der Lugt, M. A. Ikram, P. A. Wielopolski, W. J. Niessen, A. Hofman, G. P. Krestin, and M. M. Breteler. "Prevalence and Risk Factors of Cerebral Microbleeds: The Rotterdam Scan Study." [In eng]. *Neurology* 70, no. 14 (Apr 1 2008): 1208-14.
463. Virtanen, M., and M. Kivimäki. "Long Working Hours and Risk of Cardiovascular Disease." [In eng]. *Curr Cardiol Rep* 20, no. 11 (Oct 1 2018): 123.
464. Virtanen, Marianna, Jane E Ferrie, David Gimeno, Jussi Vahtera, Marko Elovainio, Archana Singh-Manoux, Michael G Marmot, and Mika Kivimäki. "Long Working Hours and Sleep Disturbances: The Whitehall II Prospective Cohort Study." *Sleep* 32, no. 6 (2009): 737-45.
465. Virtanen, Marianna, Katriina Heikkilä, Markus Jokela, Jane E Ferrie, G David Batty, Jussi Vahtera, and Mika Kivimäki. "Long Working Hours and Coronary Heart Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis." *American journal of epidemiology* 176, no. 7 (2012): 586-96.
466. Vyas, Manav V., Amit X. Garg, Arthur V. Iansavichus, John Costella, Allan Donner, Lars E. Laugsand, Imre Janszky, *et al.* "Shift Work and Vascular Events: Systematic Review and Meta-Analysis." [In eng]. *BMJ (Clinical research ed.)* 345 (2012): e4800-e00.
467. Wada, Koji, Noritada Katoh, Yutaka Aratake, Yasushi Furukawa, Toshio Hayashi, Emi Satoh, Katsutoshi Tanaka, Toshihiko Satoh, and Yoshiharu Aizawa. "Effects of Overtime Work on Blood Pressure and Body Mass Index in Japanese Male Workers." *Occupational Medicine* 56, no. 8 (2006): 578-80.
468. Wadi, L. C., M. M. Grigoryan, R. C. Kim, C. Fang, J. Kim, M. M. Corrada, A. Paganini-Hill, and M. J. Fisher. "Mechanisms of Cerebral Microbleeds." [In eng]. *J Neuropathol Exp Neurol* 42, no. 2 (Oct 1 2020): 1093-99.
469. Wagenknecht, Lynne, Bruce Wasserman, Lloyd Chambless, Josef Coresh, Aaron Folsom, Thomas Mosley, Christie Ballantyne, Richey Sharrett, and Eric Boerwinkle. "Correlates of Carotid Plaque Presence and Composition as Measured by Mri: The Atherosclerosis Risk in Communities Study." *Circulation: Cardiovascular Imaging* 2, no. 4 (2009): 314-22.
470. Wahlund, L. O., P. Julin, S. E. Johansson, and P. Scheltens. "Visual Rating and Volumetry of the Medial Temporal Lobe on Magnetic Resonance Imaging in Dementia: A Comparative Study." [In eng]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 69, no. 5 (Nov 2000): 630-5.
471. Walsh, D. "Deep Tissue Traumatism from Roentgen Ray Exposure." [In eng]. *British medical journal* 2, no. 1909 (1897): 272-73.
472. Wang, A., X. Tian, Y. Zuo, X. Zhang, S. Wu, and X. Zhao. "Association between the Triglyceride-Glucose Index and Carotid Plaque Stability in Nondiabetic Adults." [In eng]. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 31, no. 10 (Sep 22 2021): 2921-28.



473. Wang, H., D. Sun, B. Wang, D. Gao, Y. Zhou, N. Wang, and B. Zhu. "Association between Noise Exposure and Diabetes: Meta-Analysis." [In eng]. *Environ Sci Pollut Res Int* 27, no. 29 (Oct 2020): 36085-90.
474. Wang, Jihui, Xiaodong Chen, Jinchao Liao, Li Zhou, Hongying Han, Jiong Tao, and Zhengqi Lu. "Non Breathing-Related Sleep Fragmentation and Imaging Markers in Patients with Atherosclerotic Cerebral Small Vessel Disease (Csvd): A Cross-Sectional Case-Control Study." [In eng]. *BMC neurology* 20, no. 1 (2020): 98-98.
475. Wang, L., S. Zhang, M. Yu, and J. Yuan. "Association between Rotating Night Shift Work and Carotid Atherosclerosis among Chinese Steelworkers: A Cross-Sectional Survey." [In eng]. *Hypertens Res* 45, no. 4 (Apr 2022): 686-97.
476. Wang, Y., Y. Yang, T. Wang, S. Nie, H. Yin, and J. Liu. "Correlation between White Matter Hyperintensities Related Gray Matter Volume and Cognition in Cerebral Small Vessel Disease." [In eng]. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 29, no. 12 (Dec 2020): 105275.
477. Wang, Zheng, Qin Chen, Jiajie Chen, Ni Yang, and Kai Zheng. "Risk Factors of Cerebral Small Vessel Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis." [In eng]. *Medicine* 100, no. 51 (2021): e28229-e29.
478. Wardlaw, Joanna M, Francesca M Chappell, Maria del Carmen Valdés Hernández, Stephen DJ Makin, Julie Staals, Kirsten Shuler, Michael J Thrippleton, *et al.* "White Matter Hyperintensity Reduction and Outcomes after Minor Stroke." *Neurology* 89, no. 10 (2017): 1003-10.
479. Wardlaw, Joanna M, Colin Smith, and Martin Dichgans. "Small Vessel Disease: Mechanisms and Clinical Implications." *The Lancet Neurology* 18, no. 7 (2019): 684-96.
480. Wardlaw, Joanna M, Eric E Smith, Geert J Biessels, Charlotte Cordonnier, Franz Fazekas, Richard Frayne, Richard I Lindley, *et al.* "Neuroimaging Standards for Research into Small Vessel Disease and Its Contribution to Ageing and Neurodegeneration." *The Lancet Neurology* 12, no. 8 (2013): 822-38.
481. Wardlaw, Joanna M., Maria C. Valdés Hernández, and Susana Muñoz-Maniega. "What Are White Matter Hyperintensities Made Of? Relevance to Vascular Cognitive Impairment." [In eng]. *Journal of the American Heart Association* 4, no. 6 (2015): 001140-40.
482. Warren, Matthew W., Myron F. Weiner, Heidi C. Rossetti, Roderick McColl, Ron Peshock, and Kevin S. King. "Cognitive Impact of Lacunar Infarcts and White Matter Hyperintensity Volume." [In eng]. *Dementia and geriatric cognitive disorders extra* 5, no. 1 (2015): 170-75.
483. Werring, David J, Simone M Gregoire, and Lisa Cipolotti. "Cerebral Microbleeds and Vascular Cognitive Impairment." *Journal of the neurological sciences* 299, no. 1-2 (2010): 131-35.
484. Wharton, Stephen B, Julie E Simpson, Carol Brayne, and Paul G Ince. "Age-Associated White Matter Lesions: The Mrc C Ognitive F Uction and a Geing S Tudy." *Brain pathology* 25, no. 1 (2015): 35-43.
485. Wilker, Elissa H., Sergi Martinez-Ramirez, Itai Kloog, Joel Schwartz, Elizabeth Mostofsky, Petros Koutrakis, Murray A. Mittleman, and Anand Viswanathan. "Fine Particulate Matter, Residential Proximity to Major Roads, and Markers of Small Vessel Disease in a Memory Study Population." [In eng]. *Journal of Alzheimer's disease : JAD* 53, no. 4 (2016): 1315-23.
486. Willey, Joshua Z, Jenna Voutsinas, Ayesha Sherzai, Huiyan Ma, Leslie Bernstein, Mitchell SV Elkind, Ying K Cheung, and Sophia S Wang. "Trajectories in Leisure-Time Physical Activity and Risk of Stroke in Women in the California Teachers Study." *Stroke* 48, no. 9 (2017): 2346-52.
487. Wojtczak-Jaroszowa, J, and S Kubow. "Carbon Monoxide, Carbon Disulfide, Lead and Cadmium—Four Examples of Occupational Toxic Agents Linked to Cardiovascular Disease." *Medical hypotheses* 30, no. 2 (1989): 141-50.
488. Wright, Clinton B, Joanne R Festa, Myunghee C Paik, Alexis Schmiedigen, Truman R Brown, Mitsuhiro Yoshita, Charles DeCarli, Ralph Sacco, and Yaakov Stern. "White Matter Hyperintensities and Subclinical Infarction: Associations with Psychomotor Speed and Cognitive Flexibility." *Stroke* 39, no. 3 (2008): 800-05.
489. Wu, J. H., L. Zhang, J. Wang, J. Li, H. D. Wang, X. M. Li, and J. X. Yuan. "[Association between Occupational Stress and Carotid Atherosclerosis among the Workers in a Steel Plant]." [In chi]. *Zhonghua Lao Dong Wei Sheng Zhi Ye Bing Za Zhi* 38, no. 4 (Apr 20 2020): 262-68.
490. Wyndham, CH, BN Bezuidenhout, MJ Greenacre, and GK Sluis-Cremer. "Mortality of Middle Aged White South African Gold Miners." *Occupational and Environmental Medicine* 43, no. 10 (1986): 677-84.
491. Xu, Jing, Alexandra White, Nicole Niehoff, Katie O'Brien, and Dale Sandler. "Airborne Metals Exposure and Risk of Hypertension in the Sister Study." *Environmental research* 191 (09/05 2020): 110144.
492. Xu, W., B. Chen, L. Guo, Z. Li, Y. Zhao, and H. Zeng. "High-Sensitivity Crp: Possible Link between Job Stress and Atherosclerosis." [In eng]. *Am J Ind Med* 58, no. 7 (Jul 2015): 773-9.

493. Xu, Xin, Yuanyuan Gao, Renyuan Liu, Lai Qian, Yan Chen, Xiaoying Wang, and Yun Xu. "Progression of White Matter Hyperintensities Contributes to Lacunar Infarction." *Aging and disease* 9, no. 3 (2018): 444.
494. Yakushiji, Yusuke, Tomoyuki Noguchi, Megumi Hara, Masashi Nishihara, Makoto Eriguchi, Yusuke Nanri, Masanori Nishiyama, et al. "Distributional Impact of Brain Microbleeds on Global Cognitive Function in Adults without Neurological Disorder." *Stroke* 43, no. 7 (2012): 1800-05.
495. Yang, B. Y., Z. Qian, S. W. Howard, M. G. Vaughn, S. J. Fan, K. K. Liu, and G. H. Dong. "Global Association between Ambient Air Pollution and Blood Pressure: A Systematic Review and Meta-Analysis." [In eng]. *Environ Pollut* 235 (Apr 2018): 576-88.
496. Yoo, Dong Hyun, Mo-yeol Kang, Domyung Paek, Bokki Min, and Sung-il Cho. "Effect of Long Working Hours on Self-Reported Hypertension among Middle-Aged and Older Wage Workers." *Annals of occupational and environmental medicine* 26, no. 1 (2014): 1-10.
497. Yoo, J. S., C. H. Ryu, Y. S. Kim, H. J. Kim, C. D. Bushnell, and H. Y. Kim. "Homocysteinemia Is Associated with the Presence of Microbleeds in Cognitively Impaired Patients." [In eng]. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 29, no. 12 (Dec 2020): 105302.
498. Yoon, Jin-Ha, Won-Tae Lee, Min Joo Yoon, and Wanhyung Lee. "Risk of Heat-Related Mortality, Disease, Accident, and Injury among Korean Workers: A National Representative Study from 2002 to 2015." [In eng]. *GeoHealth* 5, no. 12 (2021): e2021GH000516-e2021GH16.
499. Zafar, Azra. "Diabetic Patients Are at a Higher Risk of Lacunar Infarction and Dyslipidemia: Results of a Comparative Pilot Study from King Fahad Hospital of the University, Saudi Arabia." [In eng]. *Neurosciences (Riyadh, Saudi Arabia)* 22, no. 1 (2017): 20-24.
500. Zhang, Hui, Meng-Meng Shao, Xian-Da Lin, Li-Jun Cheng, Begench Ovyakulov, Bo-Bei Chen, and Ke-Yang Chen. "A Cross-Sectional Survey on Occupational Stress and Associated Dyslipidemia among Medical Staff in Tertiary Public Hospitals in Wenzhou, China." *Brain and Behavior* n/a, no. n/a: e02014.
501. Zhang, Li, Quan Zhou, Li Hua Shao, Jun Wen, and Jun Xia. "Association of Carotid Atherosclerosis with White Matter Hyperintensity in an Asymptomatic Japanese Population: A Cross-Sectional Study." [In eng]. *Frontiers in cardiovascular medicine* 8 (2021): 665573-73.
502. Zhang, M., J. Gao, B. Xie, H. K. F. Mak, and R. T. F. Cheung. "Evaluation of the Cognitive Performance of Hypertensive Patients with Silent Cerebrovascular Lesions." [In eng]. *J Vis Exp*, no. 170 (Apr 23 2021).
503. Zhao, Yu, Zunyu Ke, Wenbo He, and Zhiyou Cai. "Volume of White Matter Hyperintensities Increases with Blood Pressure in Patients with Hypertension." [In eng]. *The Journal of international medical research* 47, no. 8 (2019): 3681-89.
504. Zhu, Shuhan, Leslie A. McClure, Helena Lau, Jose R. Romero, Carole L. White, Viken Babikian, Thanh Nguyen, et al. "Recurrent Vascular Events in Lacunar Stroke Patients with Metabolic Syndrome and/or Diabetes." [In eng]. *Neurology* 85, no. 11 (2015): 935-41.
505. Zhu, Wenhao, Hao Huang, Shiqi Yang, Xiang Luo, Wenzhen Zhu, Shabei Xu, Qi Meng, et al. "Cortical and Subcortical Grey Matter Abnormalities in White Matter Hyperintensities and Subsequent Cognitive Impairment." *Neuroscience Bulletin* 37, no. 6 (2021): 789-803.
506. Zhu, Yi-Cheng, Carole Dufouil, Christophe Tzourio, and Hugues Chabriat. "Silent Brain Infarcts: A Review of Mri Diagnostic Criteria." *Stroke* 42, no. 4 (2011): 1140-45.
507. Zhuang, Feng-Juan, Yan Chen, Wen-Bo He, and Zhi-You Cai. "Prevalence of White Matter Hyperintensities Increases with Age." [In eng]. *Neural regeneration research* 13, no. 12 (2018): 2141-46.

## 12. Публикации и научни прояви, свързани с дисертационния труд

### Публикации:

1. **Владина Димитрова-Кирилова**, Александра Янкова, Димитринка Росенова, Михаел Цалта-Младенов, Веселинка Несторова, Влияние на режима на труд върху рисковите фактори за мозъчно-съдова болест-обзор; Варненски медицински форум, Vol 11, No 2 (2022)
2. **Владина Димитрова- Кирилова**, Александра Янкова, Димитринка Росенова, Михаел Цалта-Младенов, Веселинка Несторова, Асимптомни исхемични

нарушения на мозъчното кръвообръщение и когниция, Варненски медицински форум, Vol 12, No 1 (2023)

3. Михаел Цалта-Младенов, **Владина Димитрова- Кирилова**, Дарина Георгиева-Христова, Силва Андонова, Проучване на рисковия профил на пациенти с остър мозъчен инсулт, хоспитализирани във Втора неврологична клиника, УМБАЛ „Св. Марина“, Варненски медицински форум, т. 8, , брой 1, Варна 2019г.

### Научни прояви:

1. **В. Димитрова- Кирилова**, В. Несторова, А. Янкова, Д. Росенова, М.Цалта-Младенов, С. Андонова; Ролята на професионалния стрес при асимптомни исхемични нарушения на мозъчното кръвообращение. Юбилейна научна конференция МУ Пловдив; 2020
2. М. Цалта-Младенов, **В. Димитрова**, А. Янкова, Р. Фучиджиева, Д. Георгиева-Христова, С. Андонова; Мозъчно-съдови рискови фактори и оценка на релативния риск от исхемичен инсулт, XIX национален конгрес по неврология с международно участие- октомври- ноември 2020г, к.к Зл. Пясъци, България.
3. **В. Димитрова**, М. Цалта-Младенов, А. Янкова, Д. Георгиева , С. Андонова. Съдови рискови фактори за неспецифични хиперинтензни лезии на бялото мозъчно вещество при асимптомни пациенти в Североизточна България.; 1. XIX национален конгрес по неврология с международно участие- октомври- ноември 2020г, к.к Зл. Пясъци, България
4. Цалта-Младенов М., **Димитрова В.**, Янкова А., Фучиджиева Р., Георгиева-Христова Д., Андонова С., “Мозъчно-съдови рискови фактори и оценка на релативния риск от исхемичен инсулт”, XIX Национален Конгрес по Неврология с международно участие, 29.10-01.11.2020, Българска Неврология, 2020, том 21, допълнение 3, стр. 17.
5. Фучиджиева, П. Николай, М. Цалта, **В. Димитрова**, Д. Георгиева, С. Андонова, „Възстановяване на афазията и двигателния дефицит при пациенти с проведена интравенозна тромболиза за периода 2017-2019г.“, XIX Национален Конгрес по Неврология с международно участие, 29.10-01.11.2020, Българска Неврология, 2020, том 21, допълнение 3, стр. 22.

### 13. Приложения

степен	изменения
0	липсват
1 (лека)	Пунктиформени хиперинтензни фокуси
2 (умерена)	Множествени хиперинтензни фокуси, с начало на конфлуиране в отделни зони
3 (тежка)	Значителни по площ, конфлуиращи хиперинтензни зони

Приложение 1: Скала на Fazekas

# The Workplace Stress Scale™

Copyright © The Marlin Company, North Haven, CT, and the American Institute of Stress, Yonkers, NY

*Directions: Помислете за настоящата си работа, колко често посочените по-долу твърдения описват как се чувствате??*

	Никога	Рядко	Понякога	Често	Много често
A. Условията в работа са неприятни, а понякога дори опасни	1	2	3	4	5
B. Чувствам, че работата ми действа негативно на физическото и емоционалното ми здраве	1	2	3	4	5
C. Имам прекалено много неща за вършене и/или много неразумни крайни срокове	1	2	3	4	5
D. Чувствам затруднения да изразя своето мнение или чувства относно работните условия пред моите ръководители	1	2	3	4	5
E. Чувствам, че работата пречи на семейството ми или на личния ми живот	1	2	3	4	5
F. Имам добър контрол или принос върху работните ми задължения.	5	4	3	2	1
G. Получавам добро признание или бонус при добре свършена работа	5	4	3	2	1
H. Имам възможност да използвам своите способности и таланти в голяма степен на работа	5	4	3	2	1

## Приложение 2: The WorkPlace Stress Scale

<b>ТЕСТ ЗА ОЦЕНКА НА КОГНИТИВНИТЕ ФУНКЦИИ МОНРЕАЛ</b>		<b>Име:</b>					
		<b>Образование:</b>		<b>Дата на раждане: Дата:</b>			
		<b>Пол:</b>					
<b>Визуално-пространствени/ Екзекутивни функции</b> 		<b>Прерисувайте куба</b> 		<b>Нарисувайте часовник (единайсет и десет)</b>  <b>Контур Цифри Стрелки</b>		<b>Точки</b>	
						<b>/5</b>	
<b>Наименуване</b> 						<b>/3</b>	
<b>Памет:</b> Прочетете думите. Да се повторят от пациента. Да се направят 2 опита дори и първият опит да е успешен. Опит за припомняне след 5 мин.			лице	кади фе	църква	маргаритка	червено
		1					
		2					
<b>Внимание:</b> Прочетете редот числа (1 символ/сек.) Повтаряне в прав ред		2 1 8 4 5					
Повтаряне В обратен ред		7 4 2				<b>/2</b>	
<b>Прочетете буквите.</b> Пациентът трябва да посочва всяка буква А. Допуска се 1 грешка. <b>Ф Б А С М Н А А Ж К Л В А Ф А К Д Е А А А Ж А М О Ф А А В</b>						<b>/1</b>	
<b>Последователно изваждане на 7.</b> Начало – 100: 93 86 79 72 65 Брой верни изваждания: 4 или 5 - 3 т.; 2 или 3 - 2 т.; 1 - 1 т.; 0 - 0т.						<b>/3</b>	
<b>Език:</b> Повтаряне на: 1. Знам само, че Иван е този, който ще помага днес. 2. Котката винаги се криеше под дивана, когато в стаята бяха кучетата.						<b>/2</b>	
<b>Гладкост:</b> Да се изброят възможно най-голям брой думи за 1 мин., които започват с М__ (≥11 думи)						<b>/1</b>	
<b>Обобщение:</b> Търсене на общо между предмети, пр: банан – портокал = плодове Влак – велосипед Часовник – линия за чертане						<b>/2</b>	
подказване		категория	лице	кадифе	църква	маргаритка	червено
		избор от изброени					
							<b>/5</b>
<b>Ориентация</b>	Дата	Месец	Година	Ден	Болница	Град	<b>/6</b>
<b>Провел теста:</b>				<b>ОБЩО:</b> /30 + 1т. при ≤ 12 г. образование. Норма: ≥ 26/30			

**Приложение 3: Montreal cognitive assessment (MoCA)**

## PATIENT HEALTH QUESTIONNAIRE - 9 (PHQ-9)

Колко често се чувствахте притеснени от следните проблеми през последните две седмици?	Никога	Само отделни дни	Повече от половината време	Почти всеки ден
Нисък интерес или липса на удоволствие от дейности	0	1	2	3
Не се чувствахте добре, бяхте депресирани, имахте чувство за безнадежност	0	1	2	3
Имахте проблеми със заспиване, събуждахте се често или спяхте прекалено дълго	0	1	2	3
Чувствахте се уморени или имахте малко енергия	0	1	2	3
Имахте лош апетит или ядохте прекалено много храна	0	1	2	3
Чувствахте се като грешка или, че сте провалили себе си и семейството	0	1	2	3
Имахте проблеми с концентрацията, напр. при четене или гледане на телевизия	0	1	2	3
Движехте се или говорехте прекалено бавно? Или нпротив-бяхте притеснени, неуморни и се движехте повече от обикновено	0	1	2	3
Мислехте ли, че е по-добре да сте мъртви или на раните себе си по някакъв начин	0	1	2	3

**Срещнахте ли проблеми и до колко тези проблеми затрудняваха изпълнението на работните Ви задължения, да се грижите на дома си или да общувате с други хора?**

Нямах никакви затруднения	Имах малки затруднения	Имах големи затруднения	Бях изключително затруднен

**Приложение 4: PHQ-9 (Скала за оценка на депресивни симптоми)**



### 3 Вредни навици

#### 3.1 Тютюнопушене

##### 3.1.1 Пушите ли към настоящия момент?

- Да → *Посочете брой години.....*
- Не, но съм бивш пушач → *посочете брой години.....*
- Никога не съм пушил

##### 3.1.2 Брой цигари дневно?

- Под 5 бр.
- Между 5 и 10бр.
- Между 10 и 20бр.
- Над 20 бр.

##### 3.1.3 Живеете ли в момента с пушач?

- Да
- Не

##### 3.1.4 Пушат ли колегите Ви в помещението, в което работите?

- Да
- Не

#### 3.2 Алкохол

##### 3.2.1 Приемате ли алкохол?

- Да, ежедневно  
*Моля, посочете средно количество:*  
*Вино, бира.....мл/дн*  
*„Твърд“ алкохол.....мл/дн*
- Да, понякога  
*Моля, посочете средно количество:*  
*Вино, бира.....мл/седмично*  
*„твърд“ алкохол.....мл/седмично*
- Не приемам
- В миналото приемах, но към настоящия момент не приемам

### 4. Свободно време

#### 3.1 Как прекарвате основната част от свободното си време?

- Работа
- Спорт
- Разходка сред природата
- Пред телевизора
- „на маса“
- В домакинска работа
- Друго.....

#### 3.2 Смятате ли, че сте подложени на вредни вещества през свободното си време или занимания с Вашето хоби?

- Да → *Посочете вид:.....*
- Не
- Не съм запознат

### 4 Професионален маршрут

#### 4.1 Моля посочете общия брой години на трудовия Ви стаж:

- Под 5 год.
- Между 5 и 10год.
- Между 10 и 20год.
- Между 20 и 30 год.
- Между 30 и 40год
- Над 40год.

### 5. Настояща месторабота

#### а. Моля, посочете вида на заеманата длъжност:

- Ръководител → *посочете длъжност.....*
- Работник → *посочете длъжност.....*

#### 5.2 Моля, посочете от колко години заемате настоящата си длъжност: ..... години и ..... месеца

#### 5.3 Моля, посочете режима Ви на труд:

- Дневен
- Нощен
- Сменен

#### 5.4 Моля, посочете продължителността на работния Ви ден:

- 4 часа
- 8 часа
- 12 часа
- Над 12 часа
- Ненормирано работно време



5.5 Моля, посочете вида на вашата трудова дейност:

- Предимно физически труд  
*Ако изберете този отговор, моля посочете степента на Вашето физическо натоварване?*
  - Тежко
  - Средно
  - Леко
- Предимно умствен труд

5.6 Моля опишете вашия работен процес:

Местоположение	<input type="checkbox"/> На открито <input type="checkbox"/> На закрито-офис <input type="checkbox"/> На закрито → посочете.....
Работна поза	<input type="checkbox"/> Седнал <input type="checkbox"/> Изправен <input type="checkbox"/> Принудителна поза → посочете..... <input type="checkbox"/> Разнообразна
Работни движения	<input type="checkbox"/> Еднообразни <input type="checkbox"/> Разнообразни
Норма за изпълнение	<input type="checkbox"/> Да <input type="checkbox"/> не

5.7 Подложени ли сте на стрес на работното място?

- Да, през повече от 50% от работния ден
- Да, през по- малко от 50% от работния ден
- Не

5.8 На кои фактори смятате, че се дължи стреса на работното Ви място

- |  |   |
|--|---|
| <input type="checkbox"/> Прекалено работно натоварване           | <input type="checkbox"/> Безинтересна работа  |
| <input type="checkbox"/> Твърде малко работно натоварване        | <input type="checkbox"/> Липса на контрол   |
| <input type="checkbox"/> Конфликти с подчинени                   | <input type="checkbox"/> Страх от уволнение   |
| <input type="checkbox"/> Конфликти с колеги на лична основа      | <input type="checkbox"/> Разминаване между изискванията спрямо Вас и Вашите възможности |
| <input type="checkbox"/> Конфликти с колеги, свързани с работата | <input type="checkbox"/> Недостатъчно обучение  |
| <input type="checkbox"/> Липса на комуникация с ръководители     | <input type="checkbox"/> Твърде голям обем информация                                   |
| <input type="checkbox"/> Липса на подкрепа от ръководството      | <input type="checkbox"/> Неяснота какво точно се изисква от Вас                         |
| <input type="checkbox"/> Неудовлетвореност от заплащане          | <input type="checkbox"/> Невъзможност за вземане на самостоятелни решения               |
|  | <input type="checkbox"/> Друго.....   |
|  | <input type="checkbox"/> Конфликти с клиенти  |
|  | <input type="checkbox"/> Конфликти с институции   |

6.9 Присъстват ли следните вредни вещества във Вашата работна среда?

6.9.1 Тежки метали /напр. олово, живак, кадмий и др./

- Да  
*Ако отговорът е „Да“, моля посочете вид .....*
- Не
- Не съм запознат

6.9.2 Органични разтворители /напр. бензин, бензол, анилин и др./

- Да  
*Ако отговорът е „Да“, моля посочете вид .....*
- Не
- Не съм запознат

6.9.3 Газове /напр. въглероден оксид, азотен оксид и др./

- Да  
*Ако отговорът е „Да“, моля посочете вид .....*
- Не
- Не съм запознат

6.9.4 Пластмаси или смоли

- Да  
*Ако отговорът е „Да“, моля посочете вид .....*
- Не
- Не съм запознат

6.9.5 Пестициди / съединения за борба с вредители/

Да

Ако отговорът е „Да“, моля посочете вид .....

Не

Не съм запознат

6.9.6 Високи нива на прах

Да

Ако отговорът е „Да“, моля посочете вид .....

Не

Не съм запознат

6.9.7 Високи нива на шум

Да

Не

Не съм запознат

6.9.8 Вибрации

Да

Не

Не съм запознат

4.9.9 Други вредности.....

## Приложение 5: Анкетна карта