

На правах рукописи



**СМИРНОВА Елена Леонидовна**

**ОБОСНОВАНИЕ РОЛИ КЛИНИКО-БИОХИМИЧЕСКИХ  
И МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ  
В ПРОГНОЗИРОВАНИИ ХАРАКТЕРА ТЕЧЕНИЯ  
ПРОФЕССИОНАЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ В ПОСЛЕКОНТАКТНОМ  
ПЕРИОДЕ**

14.02.04 – медицина труда

Автореферат  
диссертации на соискание ученой степени  
доктора медицинских наук

Москва – 2017

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Научные консультанты:** доктор медицинских наук, профессор  
**Потеряева Елена Леонидовна**

доктор медицинских наук, доцент  
**Максимов Владимир Николаевич**

**Официальные  
оппоненты:**

**Бабанов Сергей Анатольевич,**  
доктор медицинских наук, профессор/  
ФГБОУ ВО «Самарский государственный  
медицинский университет» Минздрава России,  
заведующий кафедрой профессиональных  
болезней и клинической фармакологии

**Сааркоппель Людмила Мейнхардовна**  
доктор медицинских наук, профессор/  
ФБУН «Федеральный научный центр гигиены им.  
Ф. Ф. Эрисмана» Роспотребнадзора, главный врач  
клиники, ведущий научный сотрудник  
неврологического отделения Института общей и  
профессиональной патологии

**Гришина Татьяна Ивановна**  
доктор медицинских наук, профессор/  
ФГБОУ ВО «Московский государственный  
медико-стоматологический университет им. А.И.  
Евдокимова» Минздрава России, профессор  
кафедры клинической иммунологии

**Ведущая организация:**

Федеральное государственное бюджетное  
научное учреждение «Восточно-Сибирский  
институт медико-экологических исследований»

Защита диссертации состоится «23» октября 2017 г. в 11.00 часов на заседании диссертационного совета Д 001.012.01 при ФГБНУ «Научно-исследовательский институт медицины труда» имени академика Н.Ф. Измерова по адресу: 105275 г. Москва, пр. Буденного, 31.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на официальном сайте ФГБНУ «НИИ МТ» - [www.niimt.ru](http://www.niimt.ru)

Автореферат разослан «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2017 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,  
доктор биологических наук, профессор

Рубцова Нина Борисовна

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность избранной темы

Проблема охраны здоровья работающего населения в настоящее время является приоритетной в сохранении трудового потенциала и создании условий для экономического развития страны. Важная роль среди факторов, влияющих на здоровье трудоспособного населения, принадлежит условиям труда [Прокопенко Л.В. и соавт., 2008; Измеров Н.Ф. и соавт., 2012, 2015; Бухтияров И.В. и соавт., 2015, 2017]. В этой связи одним из важных направлений медицины труда является изучение механизмов влияния на человека факторов окружающей и производственной среды и закономерностей формирования и течения профессиональных заболеваний как индикаторной патологии [Артамонова В.Г., 1996; Измеров Н.Ф., 2003, 2008; Потеряева Е.Л. и соавт., 2013, 2015; Измерова Н.И., 2015].

В настоящее время считается доказанным, что риск развития профессиональных заболеваний определяется не только интенсивностью воздействующих производственных факторов, но и индивидуальными особенностями организма работающих, которые обусловлены типом конституции, полом, возрастом [Никифорова Н.Г., 2002; Песков С.А., 2006; Пиктушанская И.Н. и соавт., 2008; Ермакова М.А., 2015].

Целый спектр современных исследований посвящен изучению вклада генетических факторов в формирование фенотипических особенностей развития и течения ряда профессиональных заболеваний [Кузьмина Л.П. и соавт., 2013, 2015, 2016; Шпагина Л.А. и соавт., 2014, 2015; Помыканова Ю.С., 2016; Долгих О.В. и соавт., 2016; Fan X.Y. et al., 2006; Zeyrek D. et al., 2008].

Концепция индивидуального риска нашла отражение в работах по изучению клинико-функциональных и клинико-патогенетических особенностей формирования и течения профессиональных заболеваний, в том числе у лиц с различной устойчивостью к воздействию производственных факторов [Измеров Н.Ф. и соавт., 2013; Сааркоппель Л.М. и соавт., 2017; Кудаева И.В. и соавт., 2017; Wang S.S. et al., 2011]. Особенности метаболического и генетического

статуса могут определять характер течения профессиональных заболеваний и эффективность восстановительного лечения в послеконтактном периоде [Быковская Т.Ю., Пиктушанская Т.Е., 2011, Яковлева Е.П. и соавт., 2011].

До настоящего времени остаются мало изученными клинико-биохимические и молекулярно-генетические аспекты основных форм профессиональных заболеваний в послеконтактном периоде.

Между тем, анализ ассоциаций клинико-биохимических, молекулярно-генетических маркеров и особенностей течения профессиональных заболеваний в послеконтактном периоде позволяет обосновывать и разрабатывать меры эффективного лечения, реабилитации и профилактики.

### **Степень разработанности темы диссертации**

Представленные в современной научной литературе результаты исследований о характере течения основных форм профессиональных заболеваний в послеконтактном периоде немногочисленны. В российских и зарубежных источниках имеются сведения о клинико-функциональных, гемодинамических и гормональных особенностях течения вибрационной болезни; встречаются работы, в которых указаны особенности течения пневмокониоза в послеконтактном периоде в зависимости от характера пылевого аэрозоля, инфекционных осложнений и функциональных нарушений со стороны бронхо-легочной системы.

Однако в литературе практически не освещены проблемы перекисного стресса и его мембранопатологических эффектов, изменений иммунологического статуса и метаболизма соединительной ткани в послеконтактном периоде как вибрационной болезни, так и пневмокониоза с учетом изучения генетических полиморфизмов. Сведения об изучении генетических полиморфизмов и их ассоциаций с клинико-метаболическими маркерами при ВБ и пневмокониозе в послеконтактном периоде, а также в зависимости от сроков развития заболеваний в литературе не встречаются.

Все это обосновывает актуальность и целесообразность комплексного исследования индивидуальных молекулярно-генетических и биохимических

маркеров для оценки их роли в формировании индивидуальной чувствительности к воздействию вибрации и пыли, а также риска неблагоприятного течения основных форм профессиональных заболеваний в послеконтактном периоде.

### **Цель исследования**

На основании клинико-биохимической и молекулярно-генетической характеристики основных форм профессиональных заболеваний обосновать прогностическую роль факторов индивидуального риска в формировании особенностей их течения в послеконтактном периоде.

### **Задачи исследования**

1. Выявить особенности клинико-функциональных проявлений вибрационной болезни в послеконтактном периоде.

2. Изучить биохимические маркеры перекисного стресса, функционального состояния клеточных мембран и метаболизма соединительной ткани у больных вибрационной болезнью в зависимости от сроков развития заболевания и длительности послеконтактного периода.

3. Выявить зависимость изменений биохимических маркеров перекисного стресса, соединительной ткани и характера течения вибрационной болезни в послеконтактном периоде от различных вариантов генотипов некоторых генов-кандидатов.

4. Выявить особенности клинико-функциональных проявлений пневмокониоза в послеконтактном периоде.

5. Оценить биохимические маркеры перекисного стресса, метаболизма соединительной ткани и системы иммунитета у больных пневмокониозом в послеконтактном периоде.

6. Определить ассоциации различных вариантов генотипов некоторых генов-кандидатов и характера течения пневмокониоза в послеконтактном периоде, состояние системы ПОЛ-АОЗ, метаболизма соединительной ткани и системы иммунитета.

7. На основании полученных результатов клинико-биохимических и

молекулярно-генетических исследований разработать алгоритм прогнозирования характера течения ведущих форм профессиональных заболеваний (вибрационной болезни и пневмокониоза) в послеконтактном периоде для использования в системе лечебно-реабилитационных и профилактических мероприятий.

### **Научная новизна**

Впервые проведено изучение различных вариантов генотипов по полиморфным вариантам rs11562975 гена TRPM8, rs1801133 (C677T) гена MTHFR, 4a/b гена NOS3, rs3864180 гена GPC5, rs35224060 гена SIRT1, гена ADRA2B у больных с различными сроками формирования вибрационной болезни.

Впервые изучена взаимосвязь показателей клеточного метаболизма с молекулярно-генетическими маркерами и их ассоциации со сроками развития вибрационной болезни.

Выявлен молекулярно-генетический маркер (носительство генотипа GC полиморфизма rs11562975 гена TRPM8), достоверно ассоциированный с ранними сроками развития вибрационной болезни. В диссертационной работе выявлены молекулярно-генетические маркеры (носительство генотипа C677C гена MTHFR, генотипа GG полиморфизма rs3864180 гена GPC5), достоверно ассоциированные с состоянием оксидативного стресса в послеконтактном периоде.

Выявлены маркеры (носительство генотипа AA полиморфизма rs3864180 гена GPC5), ассоциированные с низким риском развития ВБ. Также у носителей этого генотипа отмечался наименьший уровень сульфатированности ГАГ, что свидетельствует о низкой активности фибропластических процессов.

Впервые исследованы полиморфизмы гена CCR5, 4a/b гена NOS3, VNTR гена IL1RN, гена CASP8 и мутации Z и S в гене SERPINA1 у больных с различными сроками формирования пневмокониоза, выявлены генетические маркеры, ассоциированные с ранними сроками развития пневмокониоза и неблагоприятным течением в послеконтактном периоде.

В диссертационной работе впервые доказана роль генетического маркера (носительство генотипа DD гена CASP8) как прогностического фактора индивидуального риска развития пневмокониоза.

Установлено, что носительство генотипа 240/240 VNTR полиморфизма гена IL1RN является маркером раннего развития и прогрессирования пневмокониоза в послеконтактном периоде.

Доказано, что гетерозиготы 4a/4b гена NOS3 ассоциированы с низким риском развития пневмокониоза, а носительство генотипа II гена CASP8 ассоциировано с поздними сроками развития пневмокониоза.

Доказано, что у лиц с ранними сроками развития и вибрационной болезни, и пневмокониоза в послеконтактном периоде сохраняется дисбаланс в состоянии оксидантно-антиоксидантного статуса: высокий уровень показателей ПОЛ и низкая активность АОС.

У больных пневмокониозом выявлены признаки иммунодефицитного состояния (по показателям клеточного и гуморального иммунитета), ассоциированные с неблагоприятным течением пневмокониоза в послеконтактном периоде и его сочетанием с хроническим бронхитом в послеконтактном периоде.

Показано, что увеличение сульфатированности гликозаминогликанов является маркером прогрессирования пневмокониоза в послеконтактном периоде и ассоциировано с ранними сроками развития заболевания.

На основании комплексного изучения клинико-функциональных, биохимических, метаболических и молекулярно-генетических особенностей вибрационной болезни и пневмокониоза предложены алгоритмы прогнозирования характера течения этих заболеваний в послеконтактном периоде. При ВБ алгоритм включает определение показателей системы ПОЛ-АОС, деформируемости и АТФ-азной активности эритроцитов, НСТ-теста, метаболизма соединительной ткани и полиморфизмов генов TRPM8, MTHFR, GPC5. Для прогнозирования характера течения пневмокониоза в послеконтактном периоде предложен алгоритм, включающий определение

показателей системы ПОЛ-АОЗ, НСТ-теста, клеточного и гуморального иммунитета, метаболизма соединительной и полиморфизмов генов CASP8, IL1RN, NOS3.

### **Теоретическая и практическая значимость работы**

Предложены клинические, биохимические и молекулярно-генетические критерии прогрессирования основных форм профессиональных заболеваний (вибрационной болезни и пневмокониоза) в послеконтактном периоде для оптимизации диспансерного наблюдения и повышения эффективности лечебно-реабилитационных мероприятий. Предложенные критерии позволяют формировать группы пациентов с высоким и низким риском неблагоприятного течения основных форм профессиональных заболеваний (вибрационная болезнь и пневмокониоз) в послеконтактном периоде. Впервые доказанная в диссертационной работе роль клинико-биохимических и молекулярно-генетических маркеров в прогнозировании характера течения профессиональных заболеваний может быть использована для дифференцированных подходов к рациональному трудоустройству и индивидуализации лечебно-реабилитационных мероприятий в послеконтактном периоде для больных вибрационной болезнью и пневмокониозом.

### **Методология и методы диссертационного исследования**

Для достижения поставленной цели и решения задач выполнено сравнительное клиническое исследование в соответствии с принципами доказательной медицины. Методология диссертационной работы основана на ранее проведенных исследованиях. В диссертационной работе применялись общеклинические, биохимические, молекулярно-генетические (полиморфизм rs11562975 гена TRPM8, rs1801133 (C677T) гена MTHFR, 4a/b гена NOS3, rs3864180 гена GPC5, rs35224060 гена SIRT1, гена ADRA2B, гена CCR5, VNTR гена IL1RN, CASP8, мутации Z и S в гене SERPINA1), инструментальные и функциональные методы и стандартные методы статистической обработки данных.



### **Положения, выносимые на защиту**

1. Стойкость и выраженность клинико-функциональной симптоматики при ВБ в послеконтактном периоде ассоциированы с ранними сроками развития заболевания. Показатели системы ПОЛ-АОЗ, характеризующие сохраняющееся состояние перекисного стресса и низкую активность АОС, снижение функциональной активности эритроцитов и нарушение метаболизма соединительной ткани, являются информативными прогностическими лабораторными критериями неблагоприятного течения ВБ в послеконтактном периоде.

2. Прогрессирующее течение, развитие осложнений и выраженность клинико-функциональной симптоматики пневмокониоза в послеконтактном периоде ассоциировано с ранними сроками развития заболевания. Наиболее неблагоприятными прогностическими признаками прогрессирования пневмокониоза в послеконтактном периоде являются: активация процессов ПОЛ-АОЗ, снижение потенциала биоцидности нейтрофилов, увеличение сульфатированности гликозаминогликанов, снижение показателей клеточного и гуморального иммунитета.

3. Генетическими маркерами раннего развития и неблагоприятного течения вибрационной болезни в послеконтактном периоде является носительство генотипа GC полиморфизма rs11562975 гена TRPM8, генотипа C677C гена MTHFR, генотипа GG полиморфизма rs3864180 гена GPC5, достоверно ассоциировано с оксидативным стрессом. Носительство генотипа AA полиморфизма rs3864180 гена GPC5 ассоциировано с низким риском развития ВБ.

4. Носительство генотипа 240/240 VNTR полиморфизма гена IL1RN, генотипа DD гена CASP8 является прогностическим фактором индивидуального риска развития и прогрессирования пневмокониоза в послеконтактном периоде. Носительство генотипа II гена CASP8 и гетерозиготы 4a/4b гена NOS3 ассоциировано с низким риском развития пневмокониоза у рабочих пылеопасных профессий и прогрессированием этого

заболевания в послеконтактном периоде.

5. Применение комплексной модели прогнозирования неблагоприятного течения вибрационной болезни и пневмокониоза в послеконтактном периоде, включающей биологические и молекулярно-генетические маркеры, позволяет оптимизировать программы диспансерного наблюдения, лечебно-реабилитационных и профилактических мероприятий.

### **Степень достоверности**

Достоверность результатов исследования основана на комплексном обследовании 894 человек – больных профессиональными заболеваниями в послеконтактном периоде. Все обследованные – мужчины. Среди них: 677 человек – больные вибрационной болезнью (ВБ) и 217 человек – больные пневмокониозом. Группа контроля: 200 человек – здоровые доноры-мужчины.

В исследовании применялись апробированные молекулярно-генетические, лабораторные, функциональные и инструментальные методы.

Статистическая обработка полученных данных осуществлялась с использованием пакета прикладных программ Statistica 6.0. и Microsoft Excel версии 2000. При работе с базой данных проводилось определение средних арифметических значений ( $M$ ), стандартных ошибок средних арифметических ( $m$ ), стандартного отклонения, оценки значимости различий двух средних арифметических по критерию  $t$  Стьюдента. Для оценки степени связи между изучаемыми количественными признаками определялся коэффициент корреляции ( $r$ ). За достоверность различий принималось значение  $p < 0,05$ ; вероятность различий составляла 95 % и более. Для ряда показателей статистический анализ проводился с использованием пакета программ SPSS 11.5.

### **Апробация работы**

Результаты исследований были представлены и обсуждены на Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Связь заболевания с профессией с позиций доказательной медицины» (Казань, 2011); на Всероссийской научно-практической конференции «Инновационные

технологии в медицине труда» (Новосибирск, 2011); на 3-м съезде терапевтов Сибири и Дальнего Востока (Новосибирск, 2012); на 11-м Всероссийском конгрессе «Профессия и здоровье» (Москва, 2012); на Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Инновационные технологии в медицине труда и реабилитации» (Белокуриха, 2013); на 12-м Всероссийском конгрессе «Профессия и здоровье» (Москва, 2013); на Международной научно-практической конференции «Достижения и проблемы современной медицины» (Уфа, 2014); на 5-м съезде терапевтов Сибири и Дальнего Востока (Новосибирск, 2016); на Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы гигиены, профпатологии и медицинской реабилитации» (Новосибирск, 2016); на Всероссийской научно-практической конференции «Актуальные вопросы пульмонологии у работающего населения – инновации и перспективы» (Новосибирск, 2017).

Диссертационная работа апробирована на заседании проблемной комиссии «Экология, экологическая медицина, медицина труда» ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (Новосибирск, 2017).

Диссертация выполнена в соответствии с темой научно-исследовательской работы Новосибирского государственного медицинского университета, номер государственной регистрации 01201055769.

### **Внедрение результатов исследования**

Основные результаты исследований внедрены в практику работы клиники профессиональных заболеваний ФБУН «Новосибирский НИИ гигиены» Роспотребнадзора, отделения профпатологии МУЗ ГКБ № 2 г. Новосибирска, вошли в лекционный курс кафедры неотложной терапии с эндокринологией и профпатологией, кафедры госпитальной терапии и медицинской реабилитации ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России.

Результаты диссертационной работы легли в основу пособий для врачей «Система методов клинико-рентгенологического наблюдения за работающими

в условиях воздействия пылевого аэрозоля» (Москва, 2010); «Прогнозирование характера течения вибрационной болезни в послеконтактном периоде на основании оценки факторов индивидуального риска» (Москва, 2011) и методических рекомендаций «Прогнозирование характера течения пневмокониозов в послеконтактном периоде на основании оценки факторов индивидуального риска» (Москва, 2011), информационно-методических писем «Оптимизация диспансерного наблюдения больных вибрационной болезнью в послеконтактном периоде на основании молекулярно-генетических и биохимических маркеров» (Москва, 2017); «Молекулярно-генетические и биохимические маркеры особенностей течения основных форм профессиональных заболеваний (вибрационная болезнь, пневмокониоз) в послеконтактном периоде (Москва 2017).

### **Публикации**

По теме диссертации опубликовано 67 научных работ, в том числе 22 статьи – в журналах и изданиях из перечня российских рецензируемых научных журналов, в которых должны быть опубликованы основные результаты диссертаций на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук, из них после 2007 г. опубликовано 56 научных работ и 21 статья в журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ.

**Объем и структура диссертации.** Диссертация изложена на 320 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, характеристики материала и методов, 5 глав результатов собственных исследований, обсуждения результатов, заключения, выводов и практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы и списка иллюстративного материала. Список литературы представлен 553 источниками (430 отечественных и 123 зарубежных авторов). Полученные результаты проиллюстрированы с помощью 82 таблиц и 26 рисунков.

### **Личный вклад автора**

Разработка идеи, обоснование и постановка цели и задач исследования, сбор и анализ литературных данных, выбор методов и непосредственное

обследование больных вибрационной болезнью и пневмокониозом, систематизация и интерпретация результатов, формулировка выводов и практических рекомендаций выполнены лично автором.

## СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

**Характеристика больных и методы исследования.** Проведено комплексное обследование 894 человек – больных профессиональными заболеваниями в послеконтактном периоде. Все обследованные – мужчины. Среди них: 677 человек – больные вибрационной болезнью (ВБ) и 217 человек – больные пневмокониозом. Группа контроля: 200 человек – здоровые доноры-мужчины.

Обследование больных и оценка динамики их состояния в послеконтактном периоде с использованием архивного материала (амбулаторные карты, истории болезни и компьютерная база данных) проводились на базе клиники профессиональных заболеваний ФБУН «Новосибирский научно-исследовательский институт гигиены» Роспотребнадзора. Клинико-лабораторные исследования проводили совместно с доктором биологических наук, профессором Н. Г. Никифоровой.

Исследования гуморального и клеточного иммунитета проводили в лабораторных подразделениях ГБУЗ НСО «Государственный Новосибирский областной клинический диагностический центр» совместно с руководителем лабораторной службы доктором медицинских наук, профессором С. А. Песковым.

Молекулярно-генетические исследования проводили совместно с руководителем лаборатории молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний ФГБНУ «НИИ терапии и профилактической медицины» доктором медицинских наук В. Н. Максимовым. Для формирования группы контроля при проведении молекулярно-генетического исследования использованы данные, собранные в ходе работы по международному проекту НАPIEE (Health, Alcohol and Psychosocial factors In Eastern Europe) (руководители: доктор медицинских наук, профессор, академик РАН

Ю. П. Никитин и доктор медицинских наук, профессор С. К. Малютина).

Диагноз «вибрационная болезнь» устанавливали в соответствии с принятой классификацией и перечнем профессиональных заболеваний (приказ МЗиСР РФ № 417н от 27.04.2012; Национальное руководство по профпатологии, 2011). Диагноз «пневмокониоз» устанавливали в соответствии с принятой классификацией и перечнем профессиональных заболеваний (Классификация пневмокониозов: методические указания № 95/253, 1996 г.; приказ МЗиСР РФ № 417н от 27.04.2012; Федеральные клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике пневмокониозов, 2014; Профессиональные заболевания органов дыхания: национальное руководство, 2015).

От каждого обследованного было получено информированное согласие на участие в исследовании в соответствии с международными и отечественными этическими требованиями.

В зависимости от сроков развития заболевания больные ВБ были разделены на три группы: 1) заболевшие в ранние сроки контакта с фактором производственной вибрации (стаж работы в условиях воздействия производственной вибрации до 10 лет) – 174 человека (средний возраст –  $60,0 \pm 7,08$  года); 2) заболевшие в средние сроки (стаж работы в условиях воздействия производственной вибрации 11 – 15 лет) – 228 человек (средний возраст –  $58,2 \pm 8,15$  года); 3) заболевшие в поздние сроки (стаж работы в условиях воздействия производственной вибрации более 15 лет) – 275 человек (средний возраст –  $59,6 \pm 7,5$  года).

В зависимости от сроков развития заболевания все обследованные больные пневмокониозом были разделены на две группы: 1) заболевшие в ранние сроки производственного контакта с пылевым фактором (стаж работы в условиях воздействия промышленного аэрозоля до 15 лет) – 64 человека (средний возраст –  $56,6 \pm 3,5$  года); 2) заболевшие в поздние сроки (стаж работы в условиях воздействия промышленного аэрозоля более 15 лет) – 153 человека (средний возраст –  $58,1 \pm 2,54$  года).

В зависимости от продолжительности послеконтактного периода обследованные группы больных и с ВБ, и с пневмокониозом были разделены на три подгруппы: 1) лица в начале послеконтактного периода (на момент первичной диагностики ВБ либо пневмокониоза); 2) лица с продолжительностью послеконтактного периода до 5 лет (ранний послеконтактный период); 3) лица с продолжительностью послеконтактного периода в течение от 6 до 10 лет (поздний послеконтактный период).

Все больные пневмокониозом были также разделены на две группы в зависимости от прогрессирования или стабильного течения заболевания в послеконтактном периоде: 1) лица с прогрессированием пневмокониоза – 39 чел. (средний возраст –  $57,1 \pm 2,32$  года, средний стаж работы в контакте с пром. аэрозолям –  $23,6 \pm 6,29$  года); 2) лица со стабильным течением пневмокониоза – 178 чел. (средний возраст –  $58,0 \pm 3,2$  года, средний стаж работы в контакте с пром. аэрозолям –  $22,8 \pm 7,19$  года).

Наряду с прогрессированием пневмокониоза оценивались два варианта течения пневмокониоза в послеконтактном периоде: 1) лица при изолированном течении пневмокониоза – 130 чел. (средний возраст –  $57,5 \pm 3,12$  года, средний стаж работы в контакте с промышленным аэрозолям –  $23,0 \pm 6,91$  года); 2) лица при сочетании пневмокониоза с хроническим бронхитом в послеконтактном периоде – 87 чел. (средний возраст –  $58,0 \pm 1,94$  года, средний стаж работы в контакте с промышленным аэрозолям –  $23,9 \pm 7,18$  года).

Диагностику сопутствующих соматических заболеваний проводили в соответствии с современными критериями и классификацией МКБ-10. В обследование не включались пациенты при сопутствующей соматической патологии в стадии обострения и декомпенсации.

Дизайн исследования представлен на рисунках 1 и 2.

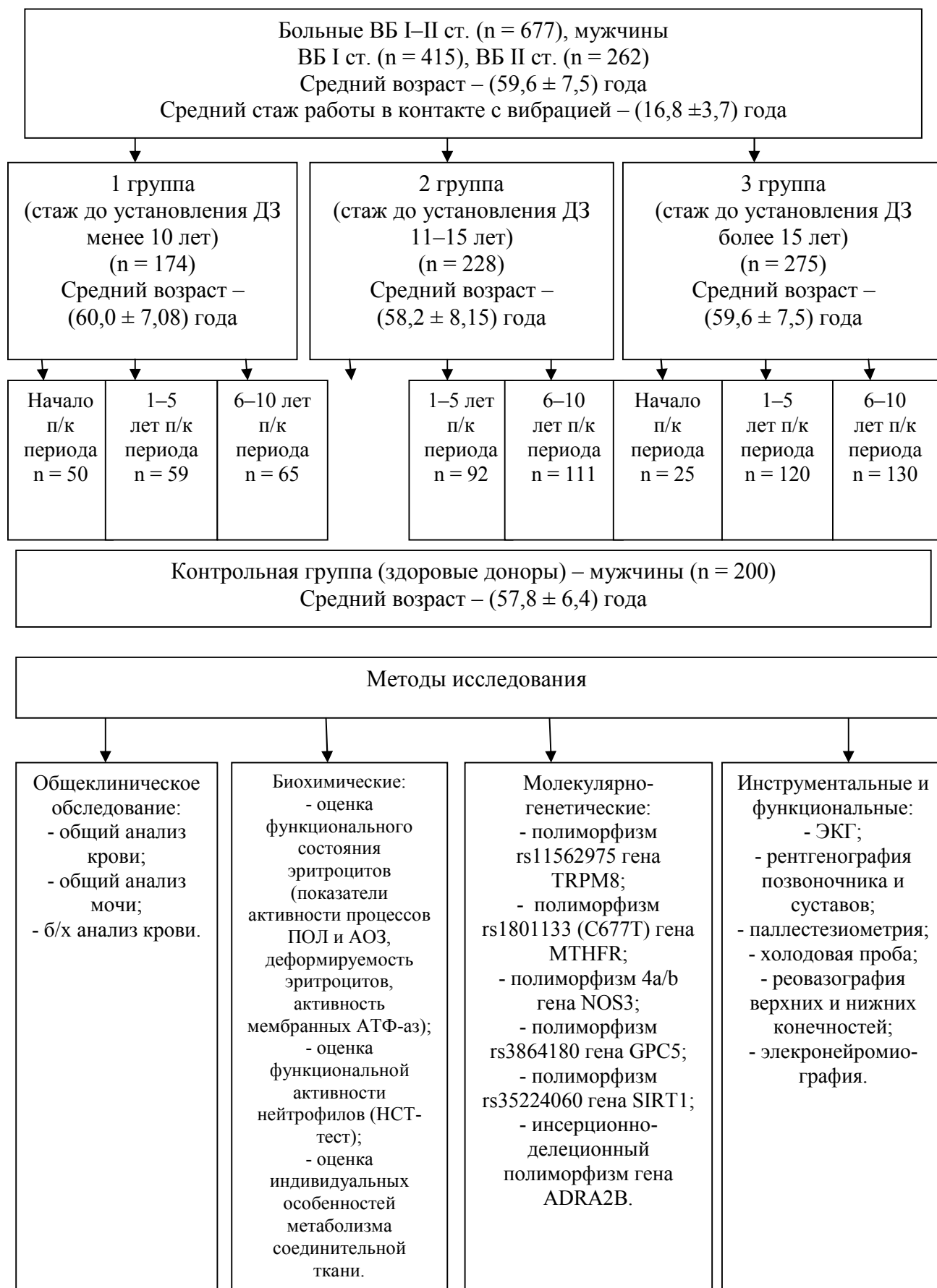


Рисунок 1 – Дизайн исследования больных ВБ



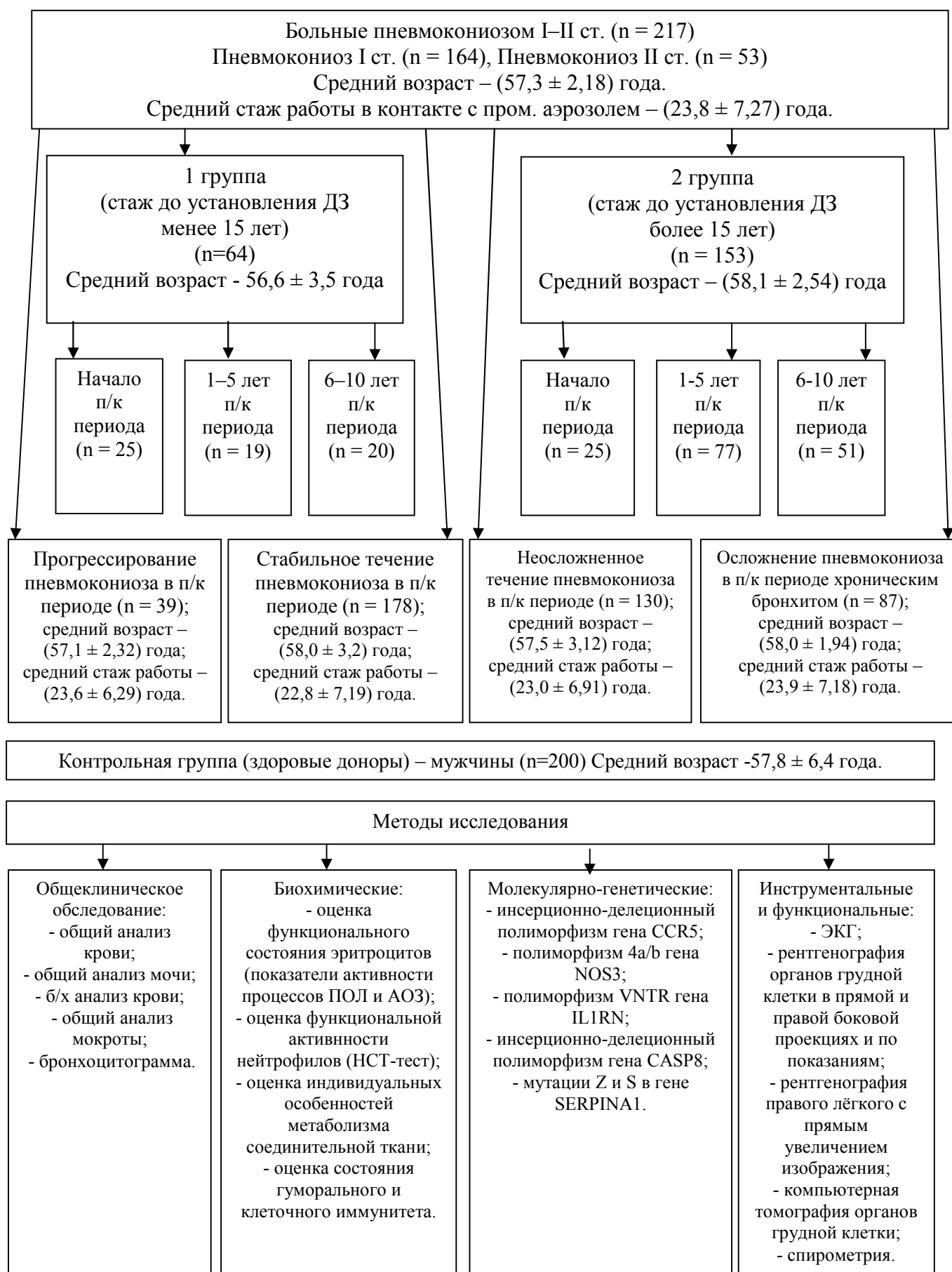


Рисунок 2 – Дизайн исследования больных пневмокониозом

**Условия труда.** Проведен анализ классов условий труда обследованных пациентов. Достоверных различий между группами больных с ранними и поздними сроками развития как ВБ, так и пневмокониоза получено не было. Также не обнаружено достоверных различий по классам условий труда в группах больных со стабильным и прогрессирующим течением пневмокониоза в послеконтактном периоде.

Больные ВБ были представлены следующими профессиональными группами: обрубщики, формовщики, горнорабочие очистного забоя (ГРОЗ), заточники, клепальщики, слесари-сборщики, водители карьерного большегрузного автотранспорта, машинисты бульдозеров, машинисты буровых станков, машинисты экскаваторов. Условия труда обследованных определялись наличием общей или локальной вибрации либо их сочетанием и рядом сопутствующих неблагоприятных факторов: интенсивным шумовым воздействием, статико-динамическими перегрузками, запыленностью воздуха рабочей зоны, неблагоприятным микроклиматом.

Больные пневмокониозом были представлены следующими специальностями: обрубщики, формовщики, заточники, клепальщики, чистильщики, огнеупорщики, токари, горнорабочие очистного забоя (ГРОЗ), проходчики, подземные машинисты, подземные электрослесари, взрывники. Во всех группах обследованных имелось превышение ПДК пыли на рабочих местах от 4 до 40 раз, а условия труда характеризовались рядом сопутствующих неблагоприятных факторов: вибрацией, шумовым воздействием, статико-динамическими перегрузками, неблагоприятным микроклиматом.

**Методы исследования.** Пациентам проведен комплекс медицинского обследования, который включал в себя: общеклиническое, лабораторное, инструментальное и функциональное обследование; специальные биохимические исследования (показатели активности перекисного стресса и его мембранопатических эффектов, в том числе деформируемости эритроцитов, активности мембранных АТФ-аз), оценка индивидуальных особенностей метаболизма соединительной ткани, состояния гуморального и клеточного

иммунитета); молекулярно-генетические исследования (полиморфизм rs11562975 гена TRPM8, полиморфизм rs1801133 (C677T) гена MTHFR, полиморфизм 4a/b гена NOS3, полиморфизм rs3864180 гена GPC5, полиморфизм rs35224060 гена SIRT1, инсерционно-делеционный полиморфизм гена ADRA2B, инсерционно-делеционный полиморфизм гена CCR5, полиморфизм VNTR гена IL1RN, инсерционно-делеционный полиморфизм гена CASP8, мутации Z и S в гене SERPINA1).

Статистическая обработка полученных данных осуществлялась по общепринятым методикам на компьютере Intel P-IV в среде Windows с использованием пакета прикладных программ Statistica 6.0. и Microsoft Excel версии 2007 и пакета программ SPSS 11.5.

## **РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ**

### **Клинико-функциональная характеристика обследованных лиц.**

При анализе клинико-функциональных особенностей течения ВБ в послеконтактном периоде отмечалось преимущественно стабильное течение заболевания (65,5 %). На момент первичной диагностики ВБ у больных, заболевших в ранние сроки контакта с фактором производственной вибрации, чаще встречался периферический ангиодистонический синдром (48%), тогда как в группе с поздними сроками развития заболевания наиболее часто диагностировался синдром вегетативно-сенсорной полинейропатии (56%). Обращает на себя внимание и тот факт, что сочетание синдромов в послеконтактном периоде встречалось у большего количества больных в группе с ранними сроками развития заболевания и составило в начале послеконтактного периода (первичная диагностика заболевания) - 12 %, а в позднем (6-10 лет отсутствия контакта с производственной вибрацией) – 24,6 %, по сравнению с 12 % и 13 % в группе больных с поздними сроками развития заболевания. Сочетание периферического ангиодистонического и синдрома вегетативно-сенсорной полинейропатии может расцениваться как вероятный неблагоприятный прогностический признак течения ВБ в послеконтактном периоде. В позднем послеконтактном периоде у больных ВБ

отмечалось увеличение частоты встречаемости вегетативно-сосудистых и трофических расстройств по сравнению с началом послеконтактного периода.

Прогрессирование пневмокониотического процесса в послеконтактном периоде у лиц с ранними сроками развития пневмокониоза отмечалось почти в 3 раза чаще, чем в группе с поздними сроками развития заболевания (34,5 % и 13,3 % соответственно;  $p < 0,01$ ). Сочетание пневмокониоза с хроническим бронхитом в послеконтактном периоде отмечено у 65 % больных в группе с ранними сроками развития заболевания, тогда как в группе с поздними сроками у 32,8 % ( $p < 0,01$ ). Появление и прогрессирование признаков ДН в послеконтактном периоде отмечалось у 47,9 % среди всех обследованных больных пневмокониозом. Причем в группе больных с ранними сроками развития заболевания ДН прогрессировала в два раза чаще, чем в группе больных с поздними сроками развития пневмокониоза (79,3 % и 38,2 % соответственно;  $p < 0,01$ ). В группах больных и с ранними, и с поздними сроками развития пневмокониоза были обнаружены признаки легочной гипертензии и дилатации правых отделов сердца (13,5 % и 8,5 % соответственно). По мере увеличения длительности послеконтактного периода частота встречаемости ХЛС нарастала и составила в начале послеконтактного периода – 3,1 %, через 1–5 лет отсутствия контакта с промышленным аэрозолем – 6,25 %, в позднем послеконтактном периоде – 9,4 %.

Таким образом, клинико-функциональные особенности течения и ВБ, и пневмокониоза в послеконтактном периоде определялись его продолжительностью и сроками развития заболевания.

**Характеристика биохимических показателей у больных вибрационной болезнью в послеконтактном периоде при ранних и поздних сроках развития заболевания.** В формировании нейрососудистых нарушений при вибрационной болезни большую роль играет перекисный стресс, который приводит к накоплению свободных радикалов с формированием системных мембранопатий с нарушением структурно-функциональных свойств эритроцитов, тромбоцитов, эндотелия сосудов [Герасименко О.Н. и соавт.,

2015; Зуева М.А. и соавт., 2015].

При сравнении показателей активности процессов ПОЛ (по уровню МДА, ДК, перекисей и 8-изопростана) у больных с ранними и поздними сроками развития заболевания было получено, что в начале послеконтактного и в раннем послеконтактном периодах уровни МДА были практически одинаковы у больных ВБ всех групп независимо от сроков формирования ВБ, при увеличении длительности послеконтактного периода сохранялись достоверно повышенными только у лиц, заболевших вибрационной болезнью в ранние сроки (стаж работы до развития ВБ менее 10 лет); (таблицы 1 и 2).

Таблица 1 – Состояние процессов ПОЛ-АОЗ у больных ВБ в послеконтактном периоде с ранними сроками развития заболевания

Показатель	Начало послеконтактного периода n = 50	1–5 лет после контакта n = 59	6–10 лет после контакта n = 65	p <sub>1-2</sub> <	p <sub>2-3</sub> <
МДА эритроцитов, мкМ/л эр	16,4 ± 0,59	14,9 ± 1,86	15,0 ± 1,85	0,05	н. д.
ДК эритроцитов, мкМ/л эр	64,3 ± 2,71	54,0 ± 1,25	54,5 ± 1,75	0,01	н. д.
Перекиси (Oxystat), мкМ/л	209,7 ± 32,6	125,8 ± 25,8	169,4 ± 21,4	0,01	0,01
8-изопростан, пг/мл	119,7 ± 22,7	69,53 ± 19,62	89,26 ± 15,7	0,01	0,01
Каталаза, Мкат/л	28,0 ± 1,00	28,7 ± 0,25	28,1 ± 0,28	н.д.	н.д.
SH-группы, мкМглу/г Нв	66,5 ± 3,36	55,2 ± 0,82	82,5 ± 0,86	0,001	0,0001
Глутатионпероксид аза 1, нг\мл	0,98 ± 0,03	0,52 ± 0,04	0,18 ± 0,06	0,001	0,001
Супероксиддисмута за Cu/ZnSOD), нг\мл	1,12 ± 0,03	0,61 ± 0,04	0,29 ± 0,06	0,001	0,001

Изучение показателей АОС в группах лиц с ранними и поздними сроками развития ВБ в разные сроки послеконтактного периода выявило ряд закономерностей. Каталазная активность после прекращения контакта восстанавливалась только у лиц, заболевших в поздние сроки, в то время как у заболевших в ранние сроки контакта с вибрацией она была снижена и

сохранялась на уровне начала послеконтактного периода. В то же время уровень SH-групп, достоверно снижаясь в первые годы послеконтактного периода у рано заболевших, достигал максимальных значений в более отдаленные сроки, в отличие от поздно заболевших. Уровни глутатионпероксидазы 1 и супероксиддисмутаза снижались в группах и рано, и поздно заболевших на протяжении всего послеконтактного периода (таблицы 1 и 2).

Таблица 2 – Состояние процессов ПОЛ-АОЗ у больных ВБ в послеконтактном периоде с поздними сроками развития заболевания

Показатель	Начало послеконтактного периода n = 25	1–5 лет после контакта n = 120	6–10 лет после контакта n = 130	p <sub>1-2</sub> <	p <sub>2-3</sub> <
МДА эритроцитов, мкМ/л эр	14,9 ± 0,36	15,7 ± 0,10	11,4 ± 0,10	н. д.	0,0001
ДК эритроцитов, мкМ/л эр	58,6 ± 2,26	83,2 ± 0,59	55,5 ± 0,57	0,0001	0,0001
Переокси (Oxystat), мкМ/л	205,5 ± 22,9	100,6 ± 21,4	65,4 ± 21,2	0,001	0,001
8-изопростан пг/мл	111,4 ± 20,1	72,63 ± 16,12	38,16 ± 12,4	0,001	0,001
Каталаза, Мкат/л	32,0 ± 2,05	25,3 ± 0,32	31,5 ± 0,28	0,0001	0,0001
SH-группы, мкМглу/г Нв	76,2 ± 3,35	88,4 ± 0,89	59,1 ± 0,75	0,001	0,0001
Глутатионпероксид аза 1, нг\мл	1,42 ± 0,6	0,58 ± 0,21	1,51 ± 0,11	0,001	0,001
Супероксиддисмутаза (Cu/ZnSOD), нг\мл	0,78 ± 0,06	0,54 ± 0,08	0,93 ± 0,09	0,001	0,001

Исследование функциональной активности нейтрофилов с помощью НСТ-теста у больных ВБ в послеконтактном периоде выявило, что показатели с-НСТ превышали норму в обеих группах обследованных, причем в группе с поздними сроками развития заболевания процент нейтрофилов, обладающих высокой биоцидностью, был выше и составил  $20,2 \pm 2,27$ , а в группе с ранними сроками -  $18,3 \pm 1,09$ . В этой же группе наибольшим был и-НСТ, а ИАН

наименьшим. Эти данные могут свидетельствовать о том, что у больных с поздними сроками развития ВБ происходит увеличение количества активных нейтрофилов при индукции продигозаном с одновременным снижением резерва их биоцидности, что может быть одним из факторов сохранения состояния перекисного стресса в послеконтактном периоде.

В контексте перекисного стресса и его системных мембранопатологических эффектов изучены показатели деформируемости эритроцитов и их общей АТФ-азной активности в послеконтактном периоде у лиц, заболевших ВБ в ранние и поздние сроки. В раннем послеконтактном периоде (до 5 лет) отмечалось улучшение деформационной способности эритроцитов в обеих группах. В более поздние сроки послеконтактного периода (6–10 лет) данный показатель в этих группах снижался.

В группе лиц с развитием ВБ в ранние сроки обнаружено снижение общей АТФ-азной активности эритроцитов в первые 5 лет послеконтактного периода до  $(155,43 \pm 14,5)$  мкгНФ/1гНв/1час против  $(378,4 \pm 47,1)$  мкгНФ/1гНв/1час ( $p < 0,0001$ ) в начале послеконтактного периода. Однако в группе лиц с длительностью послеконтактного периода 6–10 лет, общая АТФ-азная активность эритроцитов возрастала до  $(430,24 \pm 14,53)$  мкгНФ/1гНв/1час ( $p < 0,0001$ ). В группе поздно заболевших общая АТФ-азная активность эритроцитов в раннем послеконтактном периоде составила  $(180,33 \pm 15,00)$  мкгНФ/1гНв/1час по сравнению с группой больных в начале послеконтактного периода –  $(683,8 \pm 81,2)$  мкгНФ/1гНв/1час ( $p < 0,0001$ ). При увеличении сроков послеконтактного периода она возрастала до  $(938,81 \pm 25,0)$  мкгНФ/1гНв/1час.

Анализ показателей метаболизма соединительной ткани у больных ВБ показал, что во всех изучаемых группах отмечалось достоверное снижение ГАГ в раннем и позднем послеконтактном периодах по сравнению с его началом. Однако только в группе рано заболевших уровень сульфатированности ГАГ (по показателю отношения УК/ SГАГ) снижался в послеконтактном периоде и

составил в раннем послеконтактном периоде -  $(1,90 \pm 0,06)$  мг/л по сравнению с  $(1,68 \pm 0,38)$  мг/л в начале послеконтактного периода и  $(0,79 \pm 0,05)$  мг/л, в позднем послеконтактном периоде. Данная реакция может рассматриваться как адаптивно-компенсаторная. В группе поздно заболевших отмечалось снижение удельного веса УК и повышение доли СГАГ, обеспечивающих структурную стабильность СТ, что является отражением активных фибропластических процессов в послеконтактном периоде. При этом отношение УК/СГАГ, отражающее преобладание кислых либо сульфатированных ГАГ, достоверно снижалось в раннем послеконтактном периоде до  $(0,55 \pm 0,05)$  мг/л по сравнению с его началом  $(1,76 \pm 0,17)$  мг/л. В позднем послеконтактном периоде отношение УК/СГАГ вновь нарастало до  $(1,64 \pm 0,05)$  мг/л.

**Результаты изучения генетических полиморфизмов и их ассоциаций с клинико-биохимическими показателями у больных вибрационной болезнью в послеконтактном периоде.** В работе изучены различные варианты генотипов по полиморфным вариантам rs11562975 гена TRPM8, rs1801133 (C677T) гена MTHFR, 4a/b гена NOS3, rs3864180 гена GPC5, rs35224060 гена SIRT1, гена ADRA2B у больных с ранними и поздними сроками формирования вибрационной болезни.

Выявлен молекулярно-генетический маркер (носительство генотипа GC полиморфизма rs11562975 гена TRPM8), достоверно ассоциированный с ранними сроками развития вибрационной болезни. Оказалось, что генотип GC встречается значительно чаще в группе рано заболевших по сравнению с поздно заболевшими (40,9 % и 16,9 %, соответственно,  $p = 0,038$ ). Отношение шансов обнаружить носителя генотипа GC в группе рано заболевших лиц в 3,4 раза выше по сравнению с группой заболевших в поздние сроки контакта с производственной вибрацией (95 % ДИ 1,1–10,1); (таблица 3).



Таблица 3 – Частоты генотипов и аллелей полиморфизма rs11562975 гена TRPM8 у больных с ранними и поздними сроками развития ВБ

Генотипы	Вибрационная болезнь			
	поздно заболевшие		рано заболевшие	
	п	%	п	%
GG	49	83,1	13	59,1
GC	10	16,9	9	40,9
Двустор. тест Фишера	0,038			
Отношение шансов	3,4			
95 % ДИ ОШ	1,1–10,1			
<b>Аллели</b>	% (рано)		% (поздно)	
G	91,5		79,5	
C	8,5		20,5	
Двустор. тест Фишера	0,05			
Отношение шансов	2,8			
95 % ДИ ОШ	1,04–7,4			
Примечания: 1. ОШ – отношение шансов 2. ДИ – доверительный интервал				

С помощью непараметрических методов анализа у носителей разных генотипов полиморфизма rs11562975 гена TRPM8 сравнивали средние значения биохимических показателей. При сравнении средних уровней ряда показателей у носителей разных генотипов полиморфизма rs11562975 гена TRPM8 по некоторым из них обнаружены достоверные различия в тесте Манна – Уитни.

Так, достоверные различия были получены по показателям индуцированного НСТ-теста. Показатели и-НСТ-теста достоверно различались у носителей генотипов GG и GC полиморфизма rs11562975 гена TRPM8 и составили у носителей генотипа GG 21,40 % по сравнению с 33,00 % у носителей генотипа GC ( $p = 0,041$ ). Показатели ИАН в группе носителей генотипа GG составили 0,3335 по сравнению с 0,5167 в группе носителей генотипа GC ( $p = 0,038$ ).

В диссертационной работе выявлены молекулярно-генетические маркеры (носительство генотипа C677C гена MTHFR, генотипа GG полиморфизма rs3864180 гена GPC5), достоверно ассоциированные с состоянием оксидативного стресса в послеконтактном периоде. При сравнении средних уровней ряда изученных биохимических показателей у носителей разных

генотипов полиморфизма С677Т гена МТНFR обнаружены достоверные различия в тесте Крускала – Уоллиса по показателям с-НСТ-теста.

Процент активных нейтрофилов был наибольшим у носителей С677С генотипа и составил 18,19 % по сравнению с 9,00 % у носителей генотипа С677Т и 17,50 % у носителей генотипа Т677Т;  $p = 0,043$ . Следовательно, у носителей С677С генотипа сохраняется высокая биоцидность нейтрофилов и идет активная продукция АФК даже в отсутствии действия производственной вибрации, что может иметь прогнозное значение для течения ВБ в послеконтактном периоде.

При сравнении средних уровней ряда биохимических показателей у носителей разных генотипов полиморфизма rs3864180 гена GPC5 обнаружены достоверные различия в тесте Крускала – Уоллиса (таблица 4).

Таблица 4 – Средние уровни некоторых показателей у носителей разных генотипов полиморфизма rs3864180 гена GPC5

Показатели	Генотипы	N	Среднее	Станд. отклон.	Ст. ошибка среднего	95 % доверительный интервал	
МДА, мкМ/л эр	AA	4	14,7250	5,02286	2,51143	6,7325	22,7175
	AG	28	15,7821	7,83440	1,48056	12,7443	18,8200
	GG	21	19,8429	7,24090	1,58009	16,5468	23,1389
ДК, мкМ/л эр	AA	3	61,0333	11,03872	6,37321	33,6116	88,4550
	AG	29	47,3241	19,62989	3,64518	39,8573	54,7909
	GG	21	66,8976	26,12817	5,70163	55,0042	78,7910
УК, мг/л	AA	4	55,0250	35,22029	17,61015	1,0183	111,0683
	AG	14	17,7286	9,09357	2,43036	12,4781	22,9790
	GG	12	41,4833	18,88746	5,45234	29,4828	53,4839

Достоверные различия получены по уровням МДА и ДК в эритроцитах. Уровень продуктов ПОЛ оказался наибольшим у носителей генотипа GG полиморфизма rs3864180 гена GPC5. Уровень МДА у носителей генотипа GG составил 19,8429 мкМ/л эр по сравнению с носителями генотипа AA – 14,7250 мкМ/л эр и 15,7821 мкМ/л эр у носителей генотипа AG ( $p = 0,012$ ). Уровень ДК в эритроцитах у носителей генотипа GG составил 66,8976 мкМ/л эр по сравнению с носителями генотипа AA – 61,0333 мкМ/л эр и 47,3241 мкМ/л эр у

носителей генотипа AG ( $p = 0,004$ ).

Таким образом, у больных ВБ, носителей генотипа GG полиморфизма rs3864180 гена GPC5, в послеконтактном периоде активность процессов ПОЛ была выше, чем у носителей других генотипов.

У носителей разных генотипов полиморфизма rs3864180 гена GPC5 проведен анализ показателей метаболизма соединительной ткани. Достоверные различия получены по уровню урановых кислот (УК). У носителей генотипа AA он составил 55,0250 мг/л, генотипа AG – 17,7286 мг/л и генотипа GG – 41,4833 мг/л;  $p = 0,004$ . Низкий уровень УК с одновременным увеличением доли SГАГ у больных ВБ может свидетельствовать об активности фибропластических процессов в послеконтактном периоде.

Изучена частота встречаемости генотипов полиморфизма rs3864180 гена GPC5 (AA, AG, GG) в группе больных ВБ по сравнению с контролем. Так, генотип AA в группе больных ВБ встречался достоверно реже (в 7,3 %), чем генотип AG (в 50 %), и генотип GG (в 42,7 %) случаев по сравнению с группой контроля (19,5 %, 46,5 % и 34,0 % соответственно);  $p = 0,034$ .

Носительство генотипа AA можно считать условно протективным фактором в отношении развития ВБ – отношение шансов 0,3 (95 % ДИ 0,1 – 0,8;  $p = 0,012$ ). При сравнении групп рано и поздно заболевших по частотам генотипов и аллелей полиморфизма rs3864180 гена GPC5 достоверных различий не получено.

При сравнении групп больных ВБ с ранними и поздними сроками развития заболевания по частотам генотипов и аллелей I/D полиморфизма гена ADRA2B достоверных различий не получено. Однако выявлена тенденция к уменьшению частоты носительства генотипа II в группе с ранними сроками развития заболевания к действию производственной вибрации лиц по сравнению с поздно заболевшими (21,7 % и 39,7 % соответственно).

**Характеристика биохимических показателей у больных пневмокониозом в послеконтактном периоде при ранних и поздних сроках развития заболевания.** Активация процессов перекисного стресса имеет

существенное значение для патогенеза пневмокониоза. Изучение оксидантно-антиоксидантного статуса у больных пневмокониозом в послеконтактном периоде позволяет определить биохимические критерии риска прогрессирования заболевания.

Изучены показатели ПОЛ и АОЗ в группах больных с ранними и поздними сроками развития пневмокониоза в зависимости от длительности послеконтактного периода (таблицы 5 и 6).

Таблица 5 – Показатели процессов ПОЛ и АОЗ у больных с ранними сроками развития пневмокониоза в зависимости от длительности послеконтактного периода

Показатели	Начало послеконтактного периода n = 25	1–5 лет после контакта n = 19	6–10 лет после контакта n = 20	p <sub>1-2</sub> <	p <sub>2-3</sub> <
МДА, мкМ/л эр	19,9 ± 1,22	18,8 ± 2,73	21,7 ± 6,67	н. д.	н. д.
ДК, мкМ/л эр	79,5 ± 7,1	72,9 ± 9,83	76,5 ± 12,9	н. д.	н. д.
SH-группы, мкМ глу/г Нв	35,9 ± 0,82	62,1 ± 15,7	51,2 ± 7,96	0,05	0,05
Каталаза, Мкат/л	27,9 ± 1,3	39,9 ± 3,07	20,3 ± 2,69	0,05	0,05

Таблица 6 – Показатели процессов ПОЛ и АОЗ у больных с поздними сроками развития пневмокониоза в зависимости от длительности послеконтактного периода

Показатели	Начало послеконтактного периода, n = 25	1–5 лет после контакта n = 77	6–10 лет после контакта n = 51	p <sub>1-2</sub> <	p <sub>2-3</sub> <
МДА, мкМ/л эр	19,8 ± 1,98	15,5 ± 1,13	16,7 ± 2,37	0,01	н. д.
ДК, мкМ/л эр	65,8 ± 4,42	64,3 ± 2,71	58,6 ± 2,26	н. д.	н. д.
SH-группы, мкМ глу/г Нв	57,2 ± 6,26	66,5 ± 3,36	75,6 ± 4,47	н. д.	н. д.
Каталаза, Мкат/л	22,6 ± 2,4	37,4 ± 1,67	40,3 ± 3,56	0,05	н. д.

У больных пневмокониозом с ранними сроками формирования заболевания происходит снижение интенсивности процессов ПОЛ по уровню МДА и ДК в раннем послеконтактном периоде. Однако через 6–10 лет отсутствия контакта

активность процессов ПОЛ возрастает. В группе больных с поздними сроками развития пневмокониоза уровни продуктов ПОЛ в послеконтактном периоде прогрессивно снижаются. Наряду с этим, в группе лиц с ранними сроками развития пневмокониоза показатели активности системы АОЗ, снижающие уровень перекисного стресса, достоверно ниже по сравнению с группой больных с поздними сроками развития заболевания.

При прогрессировании пневмокониотического процесса интенсивность процессов ПОЛ возрастает с одновременным повышением активности системы АОЗ, очевидно, компенсаторного характера. При сочетании пневмокониоза с хроническим бронхитом в послеконтактном периоде повышается уровень ДК в эритроцитах, что может свидетельствовать о сохраняющейся активности перекисного стресса.

Результаты НСТ-тестирования показали, что индекс фагоцитоза (ИФ) в группе больных с ранними сроками развития заболевания составил -  $(26,4 \pm 0,45)$  опт. ед., а в группе с поздними сроками -  $(23,5 \pm 0,66)$  опт. ед. ( $p < 0,05$ ). При этом коэффициент функционально-метаболической активности (КФМА), отражающий реактивный потенциал нейтрофилов, в группе рано заболевших был ниже -  $(0,4 \pm 0,08)$  опт. ед., а в группе поздно заболевших -  $(0,54 \pm 0,04)$  опт. ед. ( $p < 0,05$ ). В послеконтактном периоде в группе больных с ранними сроками развития пневмокониоза показатель с-НСТ имел фазный характер: достоверно снижался в первые 5 лет  $(24,2 \pm 1,58)$ , а в более поздние сроки (через 6–10 лет) возрастал в среднем до  $(28,3 \pm 0,32)$ ;  $p < 0,05$ . В группе поздно заболевших достоверные различия получены по показателю с-НСТ между группами больных пневмокониозом в начале послеконтактного периода и через 5 лет  $(22,6 \pm 0,12)$  опт. ед. и  $(18,3 \pm 1,09)$  опт. ед. соответственно;  $p < 0,05$ ). В отдаленные сроки послеконтактного периода (6–10 лет) ИФ составил  $(20,2 \pm 2,27)$  опт. ед.

Полученные данные подтверждают тот факт, что комплексный подход к исследованию окислительного метаболизма нейтрофилов на основе НСТ-тестирования позволяет оценить реактивный потенциал биоцидности

нейтрофилов как один из факторов, поддерживающий состояние перекисного стресса в послеконтактном периоде.

С целью определения маркеров фибропластических процессов в послеконтактном периоде изучены показатели метаболизма соединительной ткани (СГАГ и УК) и их соотношение у больных с ранними и поздними сроками развития пневмокониоза.

Уровень СГАГ в группе с ранними сроками развития пневмокониоза составил  $(620,4 \pm 87,1)$  мг/л, а в группе с поздними -  $(344,0 \pm 72,4)$  мг/л. При этом уровень УК составил  $(427,5 \pm 94,8)$  мг/л и  $(804,9 \pm 134,1)$  мг/л соответственно;  $p < 0,01$ . В группе больных с ранними сроками развития заболевания отношение УК/СГАГ составило  $0,69 \pm 0,09$  по сравнению с  $2,34 \pm 0,32$  в группе больных с поздними сроками развития заболевания;  $p < 0,01$ . Изменение соотношения УК/СГАГ в сторону уменьшения косвенно свидетельствует об усилении фибропластических процессов. Указанные изменения могут свидетельствовать о более интенсивном фиброзировании легочной ткани у представителей первой группы в послеконтактном периоде. У больных с поздними сроками развития пневмокониоза, напротив, процессы фиброзирования в послеконтактном периоде протекают медленнее.

Эти же показатели изучали в группах больных со стабильным течением и с прогрессированием пневмокониотического процесса. Уровень СГАГ в группе лиц с прогрессированием пневмокониотического процесса составил  $(597,6 \pm 101,7)$  мг/л, а в группе со стабильным течением –  $(398,8 \pm 116,1)$  мг/л;  $p < 0,01$ . Уровень УК  $(597,6 \pm 101,7)$  мг/л и  $(537,9 \pm 91,3)$  мг/л соответственно;  $p > 0,05$ . Отношение УК/СГАГ в группе с прогрессированием составило  $0,74 \pm 0,09$  по сравнению с  $1,64 \pm 0,32$  в группе со стабильным течением пневмокониоза;  $p < 0,001$ .

Таким образом, снижение удельного веса УК у больных с прогрессированием пневмокониотического процесса и повышение доли СГАГ, обеспечивающих структурную стабильность соединительной ткани, являются

отражением активных фибропластических процессов, и, соответственно, показатель УК/СГАГ может отражать возможность прогрессирования пневмокониоза в послеконтактном периоде.

Изучен иммунный статус больных пневмокониозом в послеконтактном периоде. При анализе показателей гуморального звена иммунитета у больных пневмокониозом было выявлено достоверное снижение концентрации основных классов иммуноглобулинов в группах больных рано и поздно заболевших, в том числе по сравнению с контролем (таблица 7).

Таблица 7 – Содержание основных классов иммуноглобулинов у больных с ранними и с поздними сроками развития пневмокониоза

Показатель	Контроль n = 50	Стаж до установления диагноза		p <sub>2-3</sub> <
		менее 15 лет n = 39	более 15 лет n = 128	
IgA, г/л	3,47 ± 0,38	2,14 ± 0,28*	2,80 ± 0,27*	0,05
IgG, г/л	13,07 ± 0,8	11,4 ± 0,78*	11,71 ± 0,17*	н. д.
IgM, г/л	1,59 ± 0,8	1,34 ± 0,18*	1,41 ± 0,15*	н. д.
ЦИК, у.е.	51,3 ± 1,8	63,6 ± 3,8*	61,2 ± 2,8*	0,05
Примечание. * – различия достоверны в сравнении с контролем, p < 0,05				

Так, в группе с ранними сроками развития пневмокониоза IgA составил (2,14 ± 0,28) г/л, в группе больных с поздними сроками – (2,80 ± 0,27) г/л (P < 0,05), в группе контроля – (3,47 ± 0,38) г/л (p < 0,05). В группе рано заболевших IgG составил (11,4 ± 0,78) г/л, в группе поздно заболевших – (11,71 ± 0,17) г/л (различия между группами недостоверны) в группе контроля – (13,07 ± 0,8) г/л (p < 0,05). В группе рано заболевших IgM составил (1,34 ± 0,180) г/л, в группе поздно заболевших – (1,41 ± 0,15) г/л, в группе контроля – (1,59 ± 0,8) г/л (p < 0,05). Достоверные различия между группами рано и поздно заболевших были получены только по содержанию IgA.

Отмечалось статистически значимое увеличение, по сравнению с контролем, количества циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) у пациентов в обеих группах, причем более значительное в группе с ранними сроками развития заболевания. В группе рано заболевших оно составило (63,6 ± 3,8) у. е., а в группе поздно заболевших – (61,2 ± 2,8) у. е., в группе

контроля –  $(51,3 \pm 1,8)$  у. е. Известно, что ЦИК способны активировать систему комплемента и продукцию медиаторов воспаления как находясь в избыточном количестве в сыворотке крови, так и при фиксации в пораженных тканях. Поэтому более выраженное повышение ЦИК в группе рано заболевших можно расценивать как один из факторов риска прогрессирования заболевания в послеконтактном периоде.

При увеличении длительности послеконтактного периода тенденция к снижению основных классов иммуноглобулинов сохранялась, но различия между группами были недостоверны.

Достоверные различия были получены по содержанию основных классов иммуноглобулинов между группами больных пневмокопниозом и больных пневмокопниозом в сочетании с хроническим бронхитом. В группе больных пневмокопниозом IgA составил  $(2,96 \pm 0,18)$  г/л, в группе больных пневмокопниозом в сочетании с хроническим бронхитом –  $(2,12 \pm 0,1)$  г/л ( $p < 0,05$ ), в группе контроля –  $(3,47 \pm 0,38)$  г/л ( $p < 0,05$ ). В первой группе IgG составил  $(11,7 \pm 0,18)$  г/л, во второй группе –  $(10,1 \pm 0,14)$  г/л ( $p < 0,05$ ), в группе контроля –  $(13,07 \pm 0,8)$  г/л ( $p < 0,05$ ). В первой группе IgM составил  $(1,24 \pm 0,08)$  г/л, во второй группе –  $(1,16 \pm 0,05)$  г/л, в группе контроля  $(1,59 \pm 0,8)$  г/л ( $p < 0,05$ ).

Уровень ЦИК в первой группе составил  $(64,06 \pm 3,1)$  у. е., во второй –  $(65,2 \pm 2,6)$  у. е., в группе контроля –  $(51,3 \pm 1,8)$  у. е. ( $p < 0,05$ ).

**Результаты изучения генетических полиморфизмов и их ассоциаций с клиничко-биохимическими показателями у больных пневмокопниозом в послеконтактном периоде.** Изучены полиморфизмы гена CCR5, 4a/b гена NOS3, VNTR гена IL1RN, гена CASP8 и мутации Z и S в гене SERPINA1 у больных с ранними и поздними сроками формирования пневмокопниоза, а также в послеконтактном периоде, и при его прогрессировании.

Изучены частоты генотипов и аллелей 4a/b полиморфизма гена NOS3 (ген эндотелиальной синтазы оксида азота (NO)) в группах больных пневмокопниозом с ранними и поздними сроками развития заболевания, а также



в группах больных с прогрессированием и стабильным течением пневмокониоза в послеконтактном периоде. Радикальные свойства NO обеспечивают его способность реагировать со свободными радикалами (Сеитова Г.Н., 2004).

Частоты генотипов 4a/b полиморфизма гена NOS3 в контрольной группе находятся в равновесия Харди – Вайнберга ( $\chi^2 = 0,31$ ). При сравнении групп больных пневмокониозом с контролем, а также лиц с ранними и поздними сроками развития заболевания по частотам генотипов и аллелей полиморфизма 4a/b гена NOS3 достоверных различий не получено.

Достоверные различия получены между группами больных с прогрессированием и стабильным течением пневмокониоза в послеконтактном периоде. Так, оказалось, что гетерозиготы 4a/4b в группе больных с прогрессированием пневмокониоза встречаются в 2 раза реже, чем в группе больных со стабильным течением заболевания (23,5 % и 50 %,  $p = 0,040$ ). Отношение шансов для гетерозигот оказаться в группе с прогрессированием пневмокониоза составляет 0,32 (95 % ДИ 0,11–0,97).

Изучены частоты генотипов и аллелей VNTR полиморфизма гена IL1RN в группах больных пневмокониозом с ранними и поздними сроками развития заболевания и в группах больных с прогрессированием и стабильным течением пневмокониоза в послеконтактном периоде. Ген IL1RN (антагониста рецептора интерлейкина 1) отвечает за ингибирование IL1-альфа и IL1-бета. Как следствие, биологическая активность этих цитокинов нейтрализуется в физиологических и патофизиологических иммунных и воспалительных реакциях. При сравнении групп больных пневмокониозом с ранними и поздними сроками развития заболевания по частотам генотипов и аллелей VNTR полиморфизма гена IL1RN оказалось, что гомозиготы 240/240 в группе рано заболевших больных встречаются значительно чаще, чем в группе поздно заболевших (23,1 % и 4,2 %,  $p = 0,027$ ). При разделении группы больных пневмокониозом по признаку прогрессирования заболевания достоверных различий не получено, хотя имелась тенденция к накоплению носителей

гомозиготного генотипа 240/240 в группе с прогрессированием пневмокониотического процесса в послеконтактном периоде - 11,8 % против 3,7 % в группе без прогрессирования;  $p > 0,05$ .

Изучены частоты генотипов и аллелей I/D полиморфизма (rs3834129) гена CASP8 в группах больных пневмокониозом с ранними и поздними сроками развития заболевания и в группах больных с прогрессированием и стабильным течением пневмокониоза в послеконтактном периоде. Каспаза-8 (CASP8) играет важную роль во всех физиологических процессах, связанных с апоптозом, в том числе в клетках эпителия и эндотелия легочных альвеол (Яровая Г.А. и соавт., 2011).

Частоты генотипов I/D полиморфизма (rs3834129) гена CASP8 в контрольной группе находятся в равновесия Харди – Вайнберга ( $\chi^2 = 1,73$ ). При сравнении групп больных пневмокониозом и контрольной по частотам генотипов и аллелей I/D полиморфизма гена CASP8 получены достоверные различия. Отношение шансов обнаружить носителя генотипа DD в группе с пневмокониозом в 2,4 раза выше по сравнению с контролем (95 % ДИ 1,3–4,6;  $p = 0,011$ ). Следовательно, генотип DD полиморфизма гена CASP8 может являться генетическим фактором риска развития пневмокониоза у работников пылевых профессий.

При сравнении групп больных с ранними и поздними сроками развития пневмокониоза по частотам генотипов и аллелей I/D полиморфизма гена CASP8 достоверных различий не получено. Выявлена тенденция к уменьшению частоты носительства генотипа II в группе больных пневмокониозом с ранними сроками развития заболевания по сравнению с группой больных с поздними сроками (стаж работы в контакте с промышленным аэрозолем более 15 лет) развития пневмокониоза (21,7 % и 39,7 % соответственно);  $p > 0,05$ .

При сравнении средних уровней ряда показателей у носителей разных генотипов I/D полиморфизма гена CASP8 достоверные различия в тесте Крускалла – Уоллиса не обнаружены.

Таким образом, выявленные биохимические и молекулярно-генетические

маркеры отражают патогенетические особенности течения пневмокониоза в послеконтактном периоде. У лиц с ранними сроками развития заболевания риск развития осложнений и прогрессирования пневмокониотического процесса выше, чем у заболевших в поздние сроки.

На основании комплексного изучения клинико-функциональных, биохимических, метаболических, молекулярно-генетических особенностей профессиональных заболеваний (вибрационной болезни и пневмокониоза) разработаны и обоснованы алгоритмы прогнозирования характера их течения в послеконтактном периоде с целью оптимизации диспансерного наблюдения за больными и разработки дифференцированных лечебно-реабилитационных программ (рисунки 3 и 4).



Рисунок 3 – Алгоритм прогнозирования характера течения пневмокониоза в послеконтактном периоде с учетом сроков развития заболевания

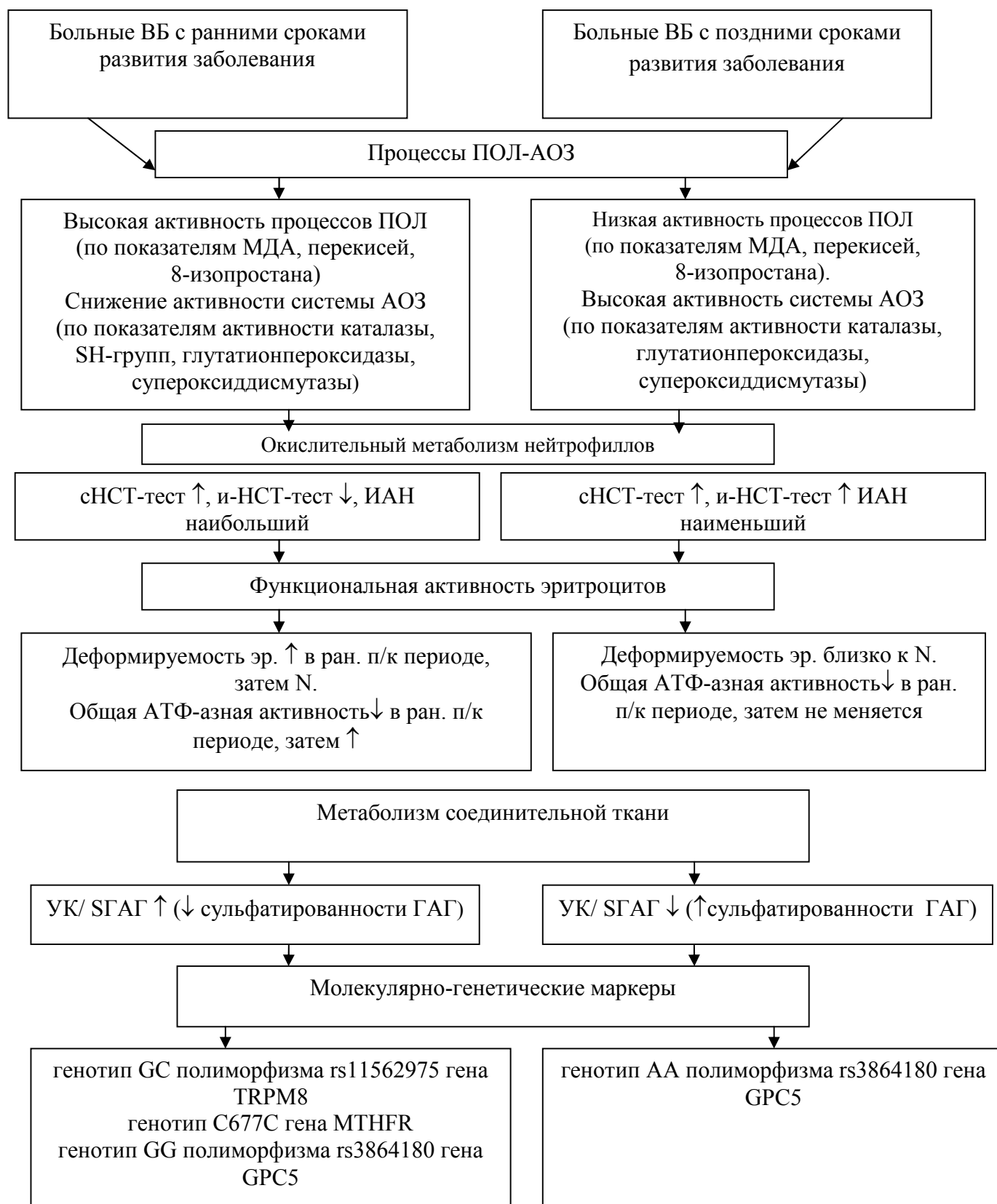


Рисунок 4 – Алгоритм прогнозирования раннего развития и неблагоприятного течения ВБ в послеконтактном периоде

## ВЫВОДЫ

1. На основании комплексного клинико-функционального обследования больных ВБ в послеконтактном периоде установлено, что у лиц с ранними сроками развития заболевания сочетание периферического ангиодистонического синдрома и синдрома вегетативно-сенсорной полинейропатии выявлялось достоверно чаще, а в позднем послеконтактном периоде увеличивалось в 2 раза (с 12 % до 24,6 %). У лиц с поздними сроками развития ВБ сочетание синдромов заболевания при увеличении длительности послеконтактного периода оставалось неизменным. Прогрессирование пневмокониоза в послеконтактном периоде, сочетание его с хроническим бронхитом, формирование ХЛС и ДН ассоциированы с ранними сроками развития заболевания.

2. При ВБ в послеконтактном периоде независимо от его длительности сохраняется высокая интенсивность процессов перекисного стресса (по показателям МДА, ДК, перекисей, 8-изопростана) у лиц с ранними сроками развития заболевания. У лиц, заболевших в поздние сроки контакта с производственной вибрацией, показатели деформируемости и АТФ-азная активность эритроцитов нормализуются в позднем послеконтактном периоде ВБ как при ранних, так и при поздних сроках развития заболевания.

3. В послеконтактном периоде у больных с ранними сроками развития ВБ уровень сульфатированности ГАГ достоверно снижается, при поздних сроках развития ВБ отмечается снижение удельного веса уроновых кислот и повышение доли сульфатированных ГАГ, обеспечивающих структурную стабильность соединительной ткани, что является отражением активных фибропластических процессов.

4. При ВБ молекулярно-генетическими маркерами, достоверно ассоциированными с оксидативным стрессом, ранними сроками развития и неблагоприятным течением заболевания в послеконтактном периоде, являются: носительство генотипа GC полиморфизма rs11562975 гена TRPM8, генотипа C677C гена MTHFR, генотипа GG полиморфизма rs3864180 гена GPC5.

Маркером, достоверно ассоциированным с устойчивостью к формированию ВБ, а также с низким уровнем активности фибропластических процессов в послеконтактном периоде, является носительство генотипа АА полиморфизма rs3864180 гена GPC5.

5. При пневмокониозе в послеконтактном периоде интенсивность процессов ПОЛ-АОЗ достоверно снижается в группах больных и с ранними, и с поздними сроками развития заболевания. У лиц с ранними сроками развития пневмокониоза истощение системы АОЗ (по уровню SH-групп и активности каталазы в эритроцитах) регистрируется уже в раннем послеконтактном периоде, тогда как у больных с поздними сроками развития заболевания эти процессы регистрируются в позднем послеконтактном периоде.

6. Информативным маркером прогрессирования пневмокониоза в послеконтактном периоде является увеличение биоцидности нейтрофилов. Спонтанная биоцидность нейтрофилов достоверно выше, а их реактивный потенциал достоверно ниже в группе больных с ранними сроками развития заболевания. При прогрессирующем течении пневмокониоза в послеконтактном периоде регистрируется увеличение показателя сульфатированности ГАГ (снижение отношения удельного веса УК к СГАГ до  $0,74 \pm 0,09$  при прогрессировании по сравнению с  $1,64 \pm 0,32$  при стабильном течении).

7. У больных пневмокониозом в послеконтактном периоде происходит истощение иммунологического гомеостаза. Достоверное снижение иммуноглобулинов классов А, G и М отмечено у больных как с ранними, так и с поздними сроками развития заболевания по сравнению с контролем. В группе больных с ранними сроками развития пневмокониоза уровень IgA ниже, а ЦИК выше по сравнению с поздно заболевшими (IgA –  $2,14 \text{ г/л} \pm 0,28 \text{ г/л}$  и  $2,80 \text{ г/л} \pm 0,27 \text{ г/л}$ ; ЦИК –  $63,6 \text{ у.е.} \pm 3,8 \text{ у.е.}$  и  $61,2 \text{ у.е.} \pm 2,8 \text{ у.е.}$  соответственно;  $p < 0,05$ ). Уровни иммуноглобулинов классов А и G достоверно выше у больных с изолированным течением пневмокониоза по сравнению с группой лиц с сочетанным течением пневмокониоза и хронического бронхита, что

может являться иммунологическим маркером неблагоприятного течения заболевания в послеконтактном периоде. Исследование цитокинового статуса (по уровню ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-2, ФНО- $\alpha$ , ИЛ-4 в сыворотке крови) выявило увеличение концентрации провоспалительных цитокинов, причем более значительное в группе лиц с ранними сроками развития пневмокониоза и прогрессированием заболевания в послеконтактном периоде.

8. Носительство генотипа 240/240 VNTR полиморфизма гена IL1RN, генотипа DD гена CASP8 является прогностическим фактором индивидуального риска раннего развития пневмокониоза и прогрессирования заболевания в послеконтактном периоде. Носительство генотипа II гена CASP8 и гетерозиготы 4a/4b гена NOS3 ассоциировано с прогрессированием пневмокониоза в послеконтактном периоде.

9. Роль клинико-биохимических и молекулярно-генетических маркеров в определении характера течения и вибрационной болезни, и пневмокониоза в послеконтактном периоде, доказанная в диссертационной работе впервые и положенная в основу прогностических алгоритмов, обосновывает их использование для индивидуализации лечебно-диагностических и профилактических программ.

### **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. Для практического использования в системе диспансерного наблюдения больных ВБ и больных пневмокониозом предложены прогностические алгоритмы оценки риска неблагоприятного течения заболеваний в послеконтактном периоде. Предложенные алгоритмы включают в себя комплекс клинико-биохимических и молекулярно-генетических маркеров, определяющих индивидуальный риск неблагоприятного прогноза в послеконтактном периоде, что позволяет оптимизировать лечебно-профилактические и реабилитационные программы с целью повышения их эффективности.

2. Прогностический алгоритм, рекомендованный для использования при ВБ, включает комплекс биомаркеров: показатели системы ПОЛ-АОЗ (МДА,

перекиси, 8-изопростан, активности каталазы, SH-группы, глутатионпероксидаза, супероксиддисмутаза), функциональной активности эритроцитов (деформируемость и АТФ-азная активность), окислительного метаболизма нейтрофилов (НСТ-тест), метаболизма соединительной ткани (уроновые кислоты, сульфатированные ГАГ), молекулярно-генетические маркеры (TRPM8, MTHFR и GPC5).

3. Для оценки риска прогрессирования пневмокониоза в послеконтактном периоде и возможности индивидуализации лечебно-профилактических мероприятий рекомендован алгоритм, включающий комплекс биохимических маркеров: показатели системы ПОЛ-АОЗ (МДА, ДК, активность каталазы, SH-группы), НСТ-теста, метаболизма соединительной ткани (уроновые кислоты, сульфатированные ГАГ), а также иммунологических маркеров (IgA, IgG, ЦИК, ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-2, ФНО- $\alpha$ , ИЛ-4). Для формирования групп риска неблагоприятного течения пневмокониоза в послеконтактном периоде рекомендуется включение в комплекс обследования больных пневмокониозом молекулярно-генетического тестирования генов IL1RN, CASP8 и NOS3.

4. Доказанная в диссертационной работе протективная роль носительства генотипа AA полиморфизма rs3864180 гена GPC5 в случае ВВ, носительство генотипа II гена CASP8 и гетерозиготы 4a/4b гена NOS3 в случае пневмокониоза определяет целесообразность использования данных молекулярно-генетических маркеров при экспертизе профпригодности в условиях воздействия производственной вибрации и пыли с целью эффективной профилактики профессиональных заболеваний.

#### **СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**

1. Цикаленко Е.А. Уровень экскреции с мочой гликозаминогликанов у рабочих пылеопасных профессий / Е.А. Цикаленко, С.А. Песков, Е.Л. Потеряева, Н.Г. Никифорова, Е.Л. Смирнова, М.В. Миронова // Профессия и здоровье: материалы 6-го всерос. конгр. - М., 2007. - С. 350-351.
2. Смирнова Е.Л. Индивидуальные особенности нарушений процессов перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты у больных вибрационной болезнью в послеконтактном периоде / Е.Л. Смирнова, Е.Л. Потеряева, Н.Г. Никифорова // Медицина труда : реализация



- глобального плана действий по здоровью работающих на 2008-2017гг. : материалы всерос. науч.-практ. конф. - М., 2008. - С. 301-302.
3. **Песков С.А. Значимость молекулярно-генетических маркеров для оценки индивидуального риска развития висцеропатий у рабочих пылеопасных профессий / С.А. Песков, Е.Л. Потеряева, А.Б. Масленников, Е.А. Цикаленко, Л.А. Андриенко, Е.Л. Смирнова // Медицина труда и промышленная экология. - 2008 - № 11 - С. 40-45.**
  4. Смирнова Е.Л. Деформируемость эритроцитов у больных с различной устойчивостью к воздействию производственной вибрации в послеконтактном периоде / Е.Л. Смирнова, Е.Л. Потеряева, Н.Г. Никифорова // Профессия и здоровье: материалы 7-го Всерос. конгр. - М., 2008. - С 317-319.
  5. Смирнова Е.Л. Индивидуальные особенности метаболических процессов в соединительной ткани больных вибрационной болезнью в послеконтактном периоде Е.Л. Смирнова, Е.Л. Потеряева, Н.Г. Никифорова Реализация глобального плана действий по здоровью работающих в Российской Федерации. Проблемы и перспективы : тез. докл. науч.-практ. конф. - М., 2009. - С. 164-165.
  6. Власов В.Г. Патоморфоз пневмокониозов в современных условиях / В.Г. Власов, И.И. Логвиненко, Е.Л. Потеряева, В.Я. Лаптев, Е.Л. Смирнова // Клинико-гигиенические и экспериментальные аспекты медицины труда : материалы 44-й науч.-практ. конф. «Гигиена, организация здравоохранения и профпатология». - Кемерово, 2009. - С. 18-20.
  7. Потеряева Е.Л. Использование молекулярно-генетического тестирования в определении риска развития пылевой патологии легких / Е.Л. Потеряева, С.А. Песков, А.Б. Масленников, Е.Л. Смирнова // «Нанотехнологии и наноматериалы в медицине труда и промышленной экологии. Проблемы и пути обеспечения безопасности»: Сб. докладов Пленума Научного совета по медико-экологическим проблемам здоровья работающих под редакцией академика РАМН Н.Ф. Измерова. М., 2009г. - С. 67-76.
  8. **Цикаленко Е.А. Биохимические и гемокоагуляционные критерии оценки риска развития нефропатии у рабочих пылеопасных профессий / Е.А. Цикаленко, С.А. Песков, Е.Л. Потеряева, А.Я. Поляков, Е.Л. Смирнова и др. // Медицина труда и промышленная экология - 2010. - № 1. – С. 27-31.**
  9. Потеряева Е.Л. Подходы к оценке индивидуального риска развития висцеропатий у рабочих пылеопасных профессий / Е.Л. Потеряева, С.А. Песков, Е.А. Цикаленко, О.Ю. Дорн, А.Б. Масленников, Е.Л. Смирнова и др. // Материалы Всероссийской научно-практической конференции «Производственно обусловленные нарушения здоровья работников в современных условиях» г. Шахты 20-21 мая 2010г. - С. 219-223.
  10. **Смирнова Е.Л. Индивидуальные особенности перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты у лиц с**

- вибрационной болезнью в послеконтактном периоде / Е.Л. Смирнова, Е.Л. Потеряева, Н.Г. Никифорова // Медицина труда и промышленная экология - 2010. - № 8. – С. 36-40.**
11. Смирнова Е.Л. Индивидуальные особенности перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты у лиц с вибрационной болезнью в послеконтактном периоде / Е.Л. Смирнова, Е.Л. Потеряева, Н.Г. Никифорова, Е.Ю. Радоуцкая // Материалы научно-практической конференции «Социально-гигиенический мониторинг и вопросы профпатологии в Сибирском федеральном округе» 14-15 октября 2010 г. Новосибирск. – Том 2. – С. 120-123.
  12. **Цикаленко Е.А. Биохимические и гемостокоагуляционные критерии оценки риска развития нефропатии от воздействия промышленных фиброгенных пылевых аэрозолей / Е.А. Цикаленко, С.А. Песков, А.Б. Масленников, Е.Л. Потеряева, Д.А. Ерзин, Е.Л. Смирнова // Бюллетень СО РАМН. - 2010. - Т. 30, № 3. - С. 152-157.**
  13. Власов В.Г. Клинико-рентгенологическая характеристика пневмокониозов на основных производствах Новосибирской области / В.Г. Власов, В.Я. Лаптев, Е.Л. Потеряева, И.И. Логвиненко, Е.Л. Смирнова // Материалы IX Всероссийского конгресса «Профессия и здоровье» и IV Всероссийского съезда врачей-профпатологов. Москва, 24-26 ноября 2010 г.- С. 111-113.
  14. Смирнова Е.Л. Клинико-функциональные особенности течения пневмокониозов в послеконтактном периоде / Е.Л. Смирнова, Е.Л. Потеряева, Н.Г. Никифорова, В.Г. Власов // Материалы IX Всероссийского конгресса «Профессия и здоровье» и IV Всероссийского съезда врачей-профпатологов. Москва, 24-26 ноября 2010 г.- С. 474-476.
  15. **Дорн О.Ю. Факторы риска в развитии гастропатий у рабочих пылеопасных профессий / О.Ю. Дорн, С.А. Песков, Е.Л. Потеряева, Е.А. Цикаленко, А.Б. Масленников, Е.Л. Смирнова и др. // Медицина труда и промышленная экология - 2011. - № 2. – С. 23-27.**
  16. Власов В.Г. Течение пневмокониозов у работников литейного и огнеупорного производства / В.Г. Власов, В.Я. Лаптев, Е.Л. Потеряева, И.И. Логвиненко, Е.Л. Смирнова // Материалы Всерос. научно-практич. конф. с международ. участием, 19-20 мая 2011 года, Казань / Под ред. акад. РАМН Н.Х. Амирова. – Казань: КГМУ, 2011. – С. 232-233.
  17. Смирнова Е.Л. Индивидуальные особенности перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты у больных пневмокониозом в послеконтактном периоде / Е.Л. Смирнова Е.Л., Е.Л. Потеряева, Н.Г. Никифорова, В.Г. Власов, С.А. Песков // Материалы Всерос. научно-практич. конф. с международ. участием, 19-20 мая 2011 года, Казань / Под ред. акад. РАМН Н.Х. Амирова. – Казань: КГМУ, 2011. – С. 343-344.
  18. **Смирнова Е.Л. Особенности метаболизма соединительной ткани у больных вибрационной болезнью в послеконтактном периоде / Е.Л.**

- Смирнова, Н.Г. Никифорова // Здравоохранение Российской Федерации – 2011. - №5. – С. 6.**
19. **Смирнова Е.Л. Состояние процессов перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты у больных вибрационной болезнью в различные сроки послеконтактного периода / Е.Л. Смирнова, Е.Л. Потеряева, Н.Г. Никифорова // Сибирское медицинское обозрение – 2011. - №4. – С. 16-19.**
  20. **Власов В.Г. Возможности использования современных методов лучевой диагностики в клинике пневмокониозов / В.Г. Власов, Е.Л. Потеряева, В.Я. Лаптев, И.И. Логвиненко, Е.Л. Смирнова Е.Л. // Материалы Всерос. научно-практич. конф. «Инновационные технологии в медицине труда» Новосибирск 29-30 сентября 2011 г. – Новосибирск. – С. 55-57.**
  21. **Песков С.А. Оценка персонифицированного риска и первичная профилактика производственно обусловленных заболеваний у рабочих пылеопасных профессий в условиях крупного регионального диагностического центра / С.А. Песков, Ю.И. Бравве, Е.Л. Потеряева, А.Б. Масленников, Н.Г. Никифорова, Е.Л. Смирнова // Материалы Всерос. научно-практич. конф. «Инновационные технологии в медицине труда» Новосибирск 29-30 сентября 2011 г. – Новосибирск. – С. 173-176.**
  22. **Смирнова Е.Л. Метаболизм соединительной ткани у больных с различными сроками формирования вибрационной болезни / Е.Л. Смирнова, Е.Л. Потеряева, Н.Г. Никифорова // Материалы Всерос. научно-практич. конф. «Инновационные технологии в медицине труда» - Новосибирск 29-30 сентября 2011 г. – Новосибирск. – С. 206-208.**
  23. **Власов В.Г. Возможности использования рентгенографии и компьютерной томографии высокого разрешения в клинике пневмокониозов / В.Г. Власов, В.Я. Лаптев, И.И. Логвиненко, Е.Л. Смирнова, Е.П. Бровченко, М.В. Миронова // Медицина труда и промышленная экология - 2011. - № 10. – С. 13-16.**
  24. **Смирнова Е.Л. Функциональное состояние эритроцитов и нейтрофилов у больных пневмокониозом с различной устойчивостью к действию пылевого фактора в послеконтактном периоде / Е.Л. Смирнова, Н.Г. Никифорова, В.Г. Власов, С.А. Песков // Медицина труда и промышленная экология - 2011. - № 10. – С. 16-19.**
  25. **Власов В.Г. Некоторые особенности формирования узловых форм силикозов / В.Г. Власов, В.Я. Лаптев, И.И. Логвиненко, Е.Л. Потеряева, Е.Л. Смирнова // Диагностическая и интервенционная радиология – 2011. – Т. 5. №2. – С. 107-108.**
  26. **Смирнова Е.Л. Состояние иммунного статуса у больных пневмокониозом в послеконтактном периоде / Е.Л. Смирнова, Е.Л. Потеряева, Н.Г. Никифорова, С.А. Песков, В.Г. Власов // Материалы X Всероссийского конгресса «Профессия и здоровье» Москва, 06-08 декабря 2011 г.- С. 458-460.**

27. Андриенко Л.А. Значимость мониторинга энергетического статуса лимфоцитов в медицине труда / Л.А. Андриенко, С.А. Песков, Е.Л. Смирнова, Г.П. Ивлева // *Материалы X Всероссийского конгресса «Профессия и здоровье»* Москва, 06-08 декабря 2011 г.- С. 25-27.
28. Власов В.Г. Роль КТВР в диагностике пневмокониозов и сопутствующей патологии органов дыхания / В.Г. Власов, Е.Л. Потеряева, И.И. Логвиненко, В.Я. Лаптев, Е.Л. Смирнова // *Материалы X Всероссийского конгресса «Профессия и здоровье»* Москва, 06-08 декабря 2011 г.- С. 105-107.
29. Власов В.Г. Целесообразность использования современных методов лучевой диагностики в клинике пневмокониозов / В.Г. Власов, Е.Л. Потеряева, И.И. Логвиненко, В.Я. Лаптев, Е.Л. Смирнова // *Материалы XLVII научно-практич. конф. с международным участием «Гигиена, организация здравоохранения и профпатология» и семинара «Актуальные вопросы современной профпатологии»* / Под ред. В.В. Захаренкова. – Кемерово: Примула, 2012. – С. 19-20.
30. Смирнова Е.Л. Оценка факторов индивидуального риска при прогнозировании характера течения пневмокониозов в послеконтактном периоде / Е.Л. Смирнова, Е.Л. Потеряева, Н.Г. Никифорова, С.А. Песков, В.Г. Власов // *Материалы XLVII научно-практич. конф. с международным участием «Гигиена, организация здравоохранения и профпатология» и семинара «Актуальные вопросы современной профпатологии»* / Под ред. В.В. Захаренкова. – Кемерово: Примула, 2012. – С. 59-62.
31. Смирнова Е.Л. Клинико-функциональные особенности течения вибрационной болезни в послеконтактном периоде / Е.Л. Смирнова, Е.Л. Потеряева, Н.Г. Никифорова // *Материалы X Всероссийского конгресса «Профессия и здоровье»* Москва, 27-29 ноября 2012 г.- С. 426-427.
32. Власов В.Г. Рентгенологические изменения при пневмокониозах в условиях современного производства / В.Г. Власов, В.Я. Лаптев, Е.Л. Потеряева, И.И. Логвиненко, Е.Л. Смирнова // *Материалы X Всероссийского конгресса «Профессия и здоровье»* Москва, 27-29 ноября 2012 г.- С. 426-427.
33. Андриенко Л.А. Мониторинг биоэнергетической активности митохондрий лимфоцитов в контексте профилактики производственного воздействия вибрации и пылевых аэрозолей / Л.А. Андриенко, С.А. Песков, Е.Л. Потеряева, Е.Л. Смирнова // *Материалы Всеросс. научно-практич. конф. врачей «Профилактика нарушений здоровья и экспертиза профпригодности работников в современных условиях»* Ростов-на-Дону, 4-5 октября 2012 г. – Ростов-на-Дону. – С. 29-31.
34. Смирнова Е.Л. **Индивидуальные особенности метаболизма соединительной ткани у больных вибрационной болезнью в послеконтактном периоде** / Е.Л. Смирнова, Е.Л. Потеряева, Н.Г. Никифорова // *Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра*

СОРАМН. – 2012. - № 5 (ч.2). – С. 60-63.

35. Песков С.А. Влияние наследственной компоненты на предрасположенность к висцеропатиям у рабочих пылеопасных профессий (на примере детекции полиморфизмов гена трансмембранного регуляторного белка CFTR) / С.А. Песков, Ю.И. Бравве, А.Б. Масленников, Е.Л. Потеряева, Е.Л. Смирнова, А.Я. Поляков, Н.Г. Никифорова // Медицина труда и промышленная экология - 2013. - № 1. – С. 25-30.
36. Андриенко Л.А. Мониторинг активности митохондриальной биоэнергетики лимфоцитов при воздействии вибрации и пылевых аэрозолей / Л.А. Андриенко, С.А. Песков, Е.Л. Потеряева, Е.Л. Смирнова, Н.Г. Никифорова // Материалы областной науч.-практич. конф. специалистов с высшим и средним медицинским образованием «Инновационное развитие многопрофильной клиники «80 лет на службе здоровья», апрель 2013 г. – Новосибирск. – 2013. – С. 5-6.
37. Песков С.А. Современные технологические возможности прогнозирования персонифицированного риска и первичной профилактики производственно обусловленных заболеваний / С.А. Песков, Ю.И. Бравве, Е.Л. Потеряева, А.Б. Масленников, Е.Л. Смирнова, Н.Г. Никифорова // Материалы областной науч.-практич. конф. специалистов с высшим и средним медицинским образованием «Инновационное развитие многопрофильной клиники «80 лет на службе здоровья», апрель 2013 г. – Новосибирск. – 2013. – С. 40-41.
38. Власов В.Г. Опыт использования компьютерной томографии органов грудной полости у пациентов с пневмокониозами / В.Г. Власов, А.П. Дергилев, Е.Л. Потеряева, Е.Л. Смирнова // Материалы Всеросс. научно-практич. конференции с международным участием «Инновационные технологии в медицине труда и реабилитации, 16-17 мая 2013 г. – Белокуриха. – С. 32-34.
39. Смирнова Е.Л. Состояние гуморального и клеточного иммунитета у больных пневмокониозом в послеконтактном периоде / Е.Л. Смирнова, Е.Л. Потеряева, Н.Г. Никифорова, С.А. Песков, В.Г. Власов // Материалы Всеросс. научно-практич. конференции с международным участием «Инновационные технологии в медицине труда и реабилитации, 16-17 мая 2013 г. – Белокуриха. – С. 137-138.
40. Смирнова Е.Л. Оценка показателей иммунного статуса больных с различным течением пневмокониоза в послеконтактном периоде / Е.Л. Смирнова, Е.Л. Потеряева, Н.Г. Никифорова, С.А. Песков, В.Г. Власов // Материалы XII Всероссийского конгресса «Профессия и здоровье» и V Всероссийского съезда врачей-профпатологов Москва, 27-30 ноября 2013 г.- С. 427-428.
41. Власов В.Г. Диагностические и прогностические возможности использования метода компьютерной томографии высокого разрешения при пневмокониозах / В.Г. Власов, А.П. Дергилев, Е.Л. Потеряева, Е.Л.

Смирнова // Материалы Республиканской научно-практической конференции с международным участием «Труд, экология и здоровье народа», 5-6 сентября 2013 г. – Караганда. – С. 269-271.

42. Смирнова Е.Л. Роль клеточных маркеров в формировании особенностей течения вибрационной болезни в послеконтактном периоде / Е.Л. Смирнова, Е.Л. Потеряева, Н.Г. Никифорова // Медицина и образование в Сибири (сетевое научное издание НГМУ) – 2013. - № 6.
43. Смирнова Е.Л. Метаболизм соединительной ткани у больных с различными сроками формирования вибрационной болезни в зависимости от длительности послеконтактного периода / Е.Л. Смирнова, Е.Л. Потеряева, Н.Г. Никифорова // Сборник статей Международной научно-практической конференции «Достижения и проблемы современной медицины» (г. Уфа, 19 февраля 2014 г.) / отв. ред. А.А. Сукиасян. – Уфа: РИЦ БашГУ, 2014. – С. 182-186.
44. Андриенко Л.А. Рискометрия при пылевом производственном воздействии / Л.А. Андриенко, С.А. Песков, Е.Л. Смирнова // Медицина и образование в Сибири (сетевое научное издание НГМУ). – 2014. - № 1.
45. Смирнова Е.Л. Роль гормональной регуляции в формировании особенностей течения вибрационной болезни в послеконтактном периоде / Е.Л. Смирнова, Е.Л. Потеряева, Н.Г. Никифорова // Материалы Всероссийской научно-практической конф. «Здоровье работающих: демографические, медицинские и социальные аспекты» (г. Новосибирск 9-10 июня 2014 г.) – 2014 г. – С.89-90.
46. Смирнова Е.Л. Роль процессов перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты в формировании особенностей течения вибрационной болезни в различные сроки послеконтактного периода / Е.Л. Смирнова, Е.Л. Потеряева, Н.Г. Никифорова // Справочник врача общей практики. – 2015. - № 3. – С. 25-30.
47. Смирнова Е.Л. Прогнозирование формирования и течения вибрационной болезни на основе изучения генно-метаболических маркеров / Е.Л. Смирнова, Е.Л. Потеряева, Н.Г. Никифорова // Медицина труда и промышленная экология. - 2015. - № 6. – С. 19-23.
48. Смирнова Е.Л. Анализ иммуногенетических показателей у больных пневмокониозом в послеконтактном периоде / Е.Л. Смирнова, Е.Л. Потеряева, Н.Г. Никифорова, С.А. Песков // Материалы Всероссийской научно-практической конф. с международным участием «Современные проблемы гигиены и медицины труда» (г. Уфа 22-23 сентября 2015 г.) – 2015 г. – С.429-433.
49. Смирнова Е.Л. Анализ генно-молекулярных маркеров у больных с различными сроками формирования вибрационной болезни / Е.Л. Смирнова, Е.Л. Потеряева, В.Н. Максимов, К.Н. Колесник, Н.Г.

- Никифорова // Медицина и образование в Сибири (сетевое научное издание НГМУ). – 2015. - № 6.**
50. Смирнова Е.Л. Показатели фактора роста эндотелия сосудов при различных генотипах полиморфизма -634 G/C гена VEGF у больных с разными сроками формирования вибрационной болезни / Е.Л. Смирнова, Е.Л. Потеряева, Н.Г. Никифорова, Т.И. Бекенева, Я.И. Онищук // Материалы научно-практической конф. врачей-профпатологов Урала, Сибири и Дальнего Востока (г. Новосибирск 24 сентября 2015 г.). – Новосибирск: Сибмедиздат НГМУ. – 2015. – С. 170-173.
51. **Шпагина Л.А. Актуальные проблемы пульмонологии в современной профпатологической клинике / Л.А. Шпагина, Е.Л. Потеряева, О.С. Котова, И.С. Шпагин, Е.Л. Смирнова // Медицина труда и промышленная экология. - 2015. - № 9. – С. 11-14.**
52. **Смирнова Е.Л. Роль провоспалительных цитокинов в формировании особенностей течения пневмокониозов в послеконтактном периоде / Е.Л. Смирнова, Е.Л. Потеряева, Н.Г. Никифорова, С.А. Песков // Медицина труда и промышленная экология. - 2015. - № 9. – С. 133-134.**
53. Смирнова Е.Л. Анализ иммуно-генетических показателей у больных пневмокониозом в послеконтактном периоде / Е.Л. Смирнова, Е.Л. Потеряева, Н.Г. Никифорова, С.А. Песков // Медицина труда и экология человека (сетевое издание). – 2015. - № 4. – С.199-203.
54. Смирнова Е.Л. Молекулярно-генетические особенности течения пневмокониозов в послеконтактном периоде в зависимости от сроков развития заболевания / Е.Л. Смирнова, Е.Л. Потеряева, В.Н. Максимов, К.Н. Колесник, Н.Г. Никифорова, С.А. Песков // Сборник статей Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы гигиены, профпатологии и медицинской реабилитации» 27-28 октября 2016 г. – Новосибирск: Изд.-полиграф. центр НГМУ. – 2016. – С. 125-130.
55. **Смирнова Е.Л. Прогностическая роль генетических маркеров в формировании особенностей течения пневмокониозов в послеконтактном периоде Е.Л. Смирнова, Е.Л. Потеряева, В.Н. Максимов, К.Н. Колесник, Н.Г. Никифорова, С.А. Песков // Медицина труда и промышленная экология. - 2016. - № 11. – С. 41-45.**
56. **Потеряева Е.Л. Роль индивидуальных факторов риска в формировании особенностей течения основных форм профессиональных заболеваний в послеконтактном периоде / Е.Л. Потеряева, Е.Л. Смирнова, В.Н. Максимов, К.Н. Колесник, Н.Г. Никифорова, С.А. Песков // Сибирский научный медицинский журнал. – 2017. - № 1. - С. 41-47.**

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ**

- АОЗ – антиоксидантная защита  
АОС – антиоксидантная система  
АФК – активные формы кислорода  
ВБ – вибрационная болезнь  
ГАГ – гликозаминогликаны  
ГРОЗ – горнорабочие очистного забоя  
ДЗ – диагноз  
ДК – диеновые конъюгаты  
ДН – дыхательная недостаточность  
МДА – малоновый диальдегид  
НСТ-тест – тест с нитросиним тетразолием  
ИАН – индекс активации нейтрофилов  
ИФ – индекс фагоцитоза  
КФМА - коэффициент функционально-метаболической активности  
ОАК – общий анализ крови  
ПОЛ – перекисное окисление липидов  
СТ – соединительная ткань  
УК – уроновые кислоты  
ФВД – функция внешнего дыхания  
ХЛС – хроническое легочное сердце  
ЦИК - циркулирующие иммунные комплексы  
СГАГ – сульфатированные гликозаминогликаны