

МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ РАЗВИТИЯ ПРОФЕССИОНАЛЬНОЙ ПЫЛЕВОЙ ПАТОЛОГИИ ЛЕГКИХ

В.В.Захаренков¹, Н.И.Панев¹, Н.Н.Михайлова¹, Л.Г.Горохова¹,
Д.В.Фоменко¹, М.С.Бугаева², Н.Н.Жданова², А.Г.Жукова¹

¹Научно-исследовательский институт комплексных проблем гигиены и профессиональных заболеваний

Сибирского отделения РАМН, 654041, г. Новокузнецк, ул. Кутузова, 23

²Кузбасская государственная педагогическая академия Минобрнауки РФ,
654027, г. Новокузнецк, пр-т Пионерский, 13

РЕЗЮМЕ

Изучены особенности развития профессиональной пылевой патологии лёгких в клинике и эксперименте. Выявлены метаболические изменения у шахтёров на стадии хронического проявления антракосиликоза: гиперхолестеринемия, дислипидемия, иммунные нарушения. В эксперименте у крыс вдыхание угольно-породной пыли сопровождается усилением синтеза защитных белков в лёгких: HIF-1α, HSP₇₂, HSP₇₃ и HOx-2. В биохимическом профиле легочной ткани крыс отмечено снижение уровня общего белка, магния, повышение активности аминотрансфераз. Результаты гистологических исследований легочной ткани показали, что уже на ранних сроках воздействия начинает происходить структурная реорганизация дыхательных путей. Полученные результаты свидетельствуют о необходимости органопротекторной профилактической поддержки организма непосредственно с момента воздействия на него угольно-породной пыли, которая должна включать противовоспалительные препараты на фоне достаточной белковой диеты.

Ключевые слова: профессиональные заболевания шахтёров, экспериментальный антракосиликоз, лёгочная ткань.

SUMMARY

MEDICAL AND BIOLOGICAL STUDY OF THE DEVELOPMENT OF OCCUPATIONAL DUST LUNG DISEASE

V.V.Zakharenkov¹, N.I.Panev¹, N.N.Mikhaylova¹,
L.G.Gorokhova¹, D.V.Fomenko¹, M.S.Bugaeva²,
N.N.Zhdanova², A.G.Zhukova¹

¹Research Institute for Complex Problems of Hygiene and Occupational Diseases under Siberian Branch of RAMS, 23 Kutuzova Str., Novokuznetsk, 654041, Russian Federation

²Kuzbass State Pedagogical Academy, 13 Pionerskiy Ave., Novokuznetsk, 654027, Russian Federation

The features of the development of professional dust lung disease have been studied clinically and experimentally. Metabolic changes have been identified in miners at the stage of chronic manifestations of anthracosilicosis: hypercholesterolemia, dyslipidemia, and immune disorders. In the rats under the experiment the inhaling of coal and rock dust is accompanied by the increased synthesis of protective proteins in the lungs: HIF-1α, HSP₇₂, HSP₇₃ and HOx-2. In the biochemical

profile of the lung tissue of rats there was a reduction in total protein, magnesium, and an increase of aminotransferases activity. Histological studies of lung tissue showed that even at the early stages of the impact of coal and rock dust effect a structural reorganization of the respiratory tract has been registered. These results indicate the need for preventive organoprotective support for the body from the moment of coal and rock dust exposure, which should include anti-inflammatory drugs and an adequate protein diet.

Key words: occupational diseases of miners, experimental anthracosilicosis, pulmonary tissue.

Использование ископаемых углей остается перспективным в связи с возрастающим потреблением энергоресурсов, ограниченностью запасов и относительно высокими ценами на нефть и газ. По данным Т.А.Савиновой, добыча их к 2030 году возрастёт в России на одну треть, что, безусловно, будет сопровождаться продолжением производственного загрязнения окружающей среды, негативно отражающейся на здоровье, прежде всего, самих шахтёров [3, 5, 10]. Уровень профессиональных и профессионально обусловленных заболеваний в угольной отрасли остается наиболее высоким и связан с комплексом негативных факторов, ведущим из которых является воздействие угольно-породной пыли (УПП) на органы дыхания работающих [6, 12]. В современной медицине особенно важно прогнозирование возможного возникновения, течения и исхода патологического процесса, что в полной мере относится и к основной профессиональной нозологии шахтёров – антракосиликозу (АС). Исследования ведущих профпатологов показали, что констатируемый на профосмотрах АС имеет, как правило, уже хроническую форму, необратимость которой делает особенно актуальной задачу выявления ранних проявлений профессиональной пылевой патологии легких (ППЛ) для проведения своевременных профилактических мероприятий [9, 11].

В этой связи, целью исследования явилось изучение особенностей начальной стадии развития профессиональной пылевой патологии лёгких в клинике и эксперименте.

Материалы и методы исследования

Проведено углубленное клинико-лабораторное обследование 687 шахтёров с ранее установленной ППЛ, в том числе 152 больных АС и 535 – хроническим пылевым бронхитом. Контрольную группу составили 187 шахтёров, не имеющих патологии органов дыхания.

Все обследованные лица дали информированное согласие на участие в исследовании, которое соответствовало этическим стандартам биоэтического комитета ФГБУ «НИИ КПППЗ» СО РАМН, разработанным в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2000 г. и «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утвержденными Приказом Минздрава РФ №266 от 19.06.2003 г.

Анализ крови шахтёров включал определение стандартными методами: содержания церулоплазмينا и гаптоглобина; состояния процессов свободнорадикального окисления липидов и антиоксидантной системы; оценку липидного профиля по уровню общего холестерина (ХС), триглицеридов (ТГ), ХС_{ЛПВП}. Уровень ХС_{ЛПНП} и ХС_{ЛПОНП} рассчитывался по формуле Фридвальда (W.T.Friedewald, 1972).

Для изучения ранних метаболических изменений в лёгочной ткани на вдыхание УПП было проведено 7 серий эксперимента, в которых использовано 360 взрослых белых лабораторных крыс-самцов массой 180–200 г. Животные были поделены на 2 равные группы – контрольную, не подвергавшуюся воздействию, и опытную. Поступление в организм УПП (марки газово-жирный) проводилось в интермиттирующем режиме. Необходимым условием затравки являлось равенство средневзвешенных концентраций УПП, которая составляла в среднем 50 мг/м³. Время нахождения в затравочной камере – 4 часа, 5 дней в неделю, с общей продолжительностью эксперимента 12 недель. Ингаляционный интермиттирующий способ затравки животных наиболее адекватен условиям шахто-угольного производства, где основным путем поступления пыли в организм являются органы дыхания.

Животные содержались в стандартных условиях вивария в соответствии с международными правилами «Guide for the Care and Use of Animals». Исследования проводились в соответствии с правилами Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и иных целей (Страсбург, 1986) и требованиями «Правил проведения работ с использованием экспериментальных животных» (приказ МЗ №755 от 12.08.1977 г.).

Для исследования легких выделяли ткань, которую замораживали в жидком азоте. Гомогенизирование проводили с помощью гомогенизатора Ultra-Turrax в течение 40 секунд в среде 50 mM Tris-HCl, 100 mM NaCl (pH 7,2 при 0°C) в соотношении ткань:среда, равном 1:6. В гомогенате легочной ткани определяли содержание общего белка, фосфора (P_{неорг}), магния (Mg²⁺), кальция (Ca²⁺), а также активность ферментов: аспаратаминотрансферазы (AST), аланинаминотрансферазы (ALT), гамма-глутамилтранспептидазы (γ-GT).

Уровень фактора транскрипции, индуцируемого гипоксией – HIF-1α, стресс-индуцибельного белка HSP₇₂, конституитивного белка HSP₇₃, гем-оксигеназы-2 (HOx-2) определяли методом Western-блот анализа с

использованием первых моноклональных антител к этим белкам (Stressgen, Канада) и вторых антител с пероксидазной меткой (Jackson Immuno Research). Детекцию проводили по хемилюминесценции с использованием реактивов ECL (Amersham) на рентгенографическую пленку (Kodak).

Методика гистологического исследования бронхов и лёгких животных была стандартной. Кусочки фиксировали 12% нейтральным формалином и проводили в парафине. Готовили срезы толщиной 5–7 мкм. Депарфинированные срезы окрашивали гематоксилином и эозином, пикрофуксином по Ван-Гизону, и далее исследовали с помощью световой микроскопии на «Nicon Eclipse E 200», с передачей цифрового изображения на монитор и обработкой с помощью программы «Bio Vision 4.0».

Церулоплазмин и гаптоглобин в плазме крови крыс определяли имунотурбидиметрическим методом на фотометре 5010 (Германия) с помощью наборов «Haptoglobin» и «Ceruloplasmin» производства «Sprinreact» (Испания).

Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью пакета программ STATISTICA 6.0. Для сравнения несвязанных групп при нормальном распределении признаков применяли t-критерий Стьюдента. Рассчитывали средние значения показателей (M) и стандартные ошибки среднего значения (±m). Различия между выборками считались достоверными при p≤0,05; p≤0,01.

Результаты исследования и их обсуждение

Метаболические нарушения, выявленные у шахтёров на стадии хронического проявления ППЛ, характеризовались гиперхолестеринемией, дислипидимией (повышение ХС_{ЛПНП}, снижение ХС_{ЛПВП}, повышение коэффициента атерогенности), гипертриглицеридемией (табл.1). У шахтёров с дыхательной недостаточностью на фоне ППЛ изменения липидного обмена носили более выраженный характер. Наблюдались изменения в иммунной системе: повышение уровня цитокинов (IL-2, IL-6, TNF-α), активация гуморального звена иммунитета с повышением уровня IgA, С-реактивного белка и гаптоглобина.

По понятным причинам проследить изменения непосредственно в ткани лёгкого при развитии ППЛ не представляется возможным. Однако это позволяют сделать экспериментальные модели. И, поскольку, ведущим фактором, вызывающим развитие АС у шахтёров, является воздействие угольной пыли, были изучены метаболические и морфологические изменения в лёгочной ткани животных в динамике УПП затравки. Ранее нами были получены биохимические изменения параметров крови в динамике развития экспериментального АС, аналогичные по своим тенденциям клиническим данным [7, 13].

Легкие наиболее уязвимы в отношении окислительного повреждения, и, как свидетельствуют результаты наших клинических и значительного количества исследований других авторов, одной из первых систем, обнаруживающих дисбаланс и признаки патологических

изменений при интенсивном пылевом воздействии, является система регулирования свободнорадикальных процессов. Основной путь эвакуации пылевых частиц из дыхательных путей – выведение их внутри макро-

фага (кониофага). Избыточная продукция кониофагом активных радикалов приводит к энергетической нестабильности и окислительной деструкции клеток [1, 8].

Таблица 1

Биохимические показатели крови у обследованных шахтёров ($M \pm m$)

Показатели	Группы обследованных шахтёров	
	Без патологии лёгких	С пылевой патологией легких
Триглицериды, ммоль/л	1,29±0,04	1,53±0,08*
Общий холестерин, ммоль/л	5,24±0,06	5,45±0,1*
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,36±0,06	3,57±0,08*
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,38±0,04	1,23±0,01
Коэффициент атерогенности	3,07±0,13	3,46±0,23
Эндогенная пероксидазная активность, Ед/л	4,38±0,33	6,8±0,52*
Церулоплазмин, мг/дл	21,79±0,55	30,28±1,04*
Гаптоглобин, мг/дл	82,26±3,33	102,63±2,75*
С-реактивный белок, мг/л	0,78±0,12	2,59±0,52*
Ig A, г/л	3,47±0,38	2,60±0,17*
Ig M, г/л	1,58±0,23	1,34±0,11
Ig G, г/л	11,40±0,70	13,01±0,35

Примечание: * – достоверное различие данных при $p \leq 0,05$.

Результаты представленного исследования свидетельствуют о том, что в лёгких в ответ на активацию свободнорадикальных процессов происходит усиление синтеза защитных белков: HIF-1 α , HSP₇₂, HSP₇₃ и HOx-2 (рис. 1). Активация синтеза белка HIF-1 α , участвующего в запуске механизма защиты ткани от стрессорных и гипоксических повреждений, происходит сразу на 3-и сутки затравки и сохраняется достоверно высокой на протяжении 3 недель. Увеличение уровня HSP₇₂ и HSP₇₃ на первой неделе эксперимента свидетельствует о преобладании в этот период стрессорного компонента.

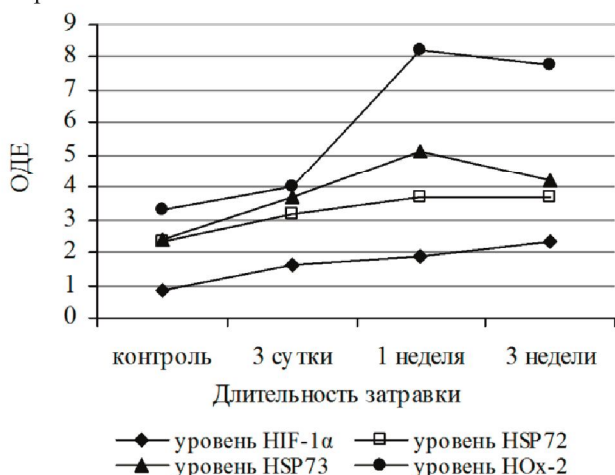


Рис. 1. Влияние вдыхания УПП на уровень защитных белков в легочной ткани крыс (ОДЕ – относительные денситометрические единицы).

На этом фоне, относительно отсроченное, но поступательное и с первой недели значительное повышение уровня HOx-2, свидетельствует о постепенном доминировании гипоксических проявлений, логичных при воздействии УПП на лёгкие – как первого органа-ми-

шени. Функции HOx-2 не ограничиваются только защитными свойствами при гипоксических состояниях. В основе этого процесса лежит необходимость поддержания в клетке определённого сбалансированного соотношения про- и антиоксидантов [4]. Так, в наших экспериментах показано увеличение уровня белков, участвующих в регуляции свободнорадикальных процессов в крови – церулоплазмينا и гаптоглобина. Их концентрация достигает максимума к концу 3 недели (гаптоглобин: контроль 40,06±4,0172 мг/дл, опыт 60,3±4,15 мг/дл, $p \leq 0,001$; церулоплазмин: контроль 10,13±1,04 мг/дл, опыт 16,3±0,72 мг/дл, $p \leq 0,001$) и снижается по мере хронизации воспалительного процесса.

Система про- и антиоксиданты сопряжена в тканях с общей ферментативной активностью, нарушение которой свидетельствует о начале патологических изменений. Нарушается интенсивность протекания практически всех обменных процессов и, прежде всего, энергетических. Изучение ферментативных процессов в тканях легких экспериментальных животных показало волнообразный характер ответной реакции на воздействие УПП. Уже к 3 суткам эксперимента было отмечено снижение в 2,5 раза активности AST – одного из основных ферментов, обеспечивающих синхронизацию энергетического и азотистого обменов. При гипоксии перенос электронов в дыхательной цепи и работа малат-аспартатного шунта ингибируются. В результате этого в цитозоле создаётся дефицит аспартата, что и приводит к снижению активности AST (табл. 2).

Активный синтез защитных белков к концу 1 недели воздействия УПП на организм позволяет сохранять биохимический гомеостаз в легких. Сохранение тканевого пула Рнеорг на физиологическом уровне в течение всего эксперимента свидетельствует о достаточности субстратов энергосинтеза в клетках легочной

ткани. Об активном использовании энергетического потенциала клеток на ранних сроках воздействия УПП свидетельствует снижение в гомогенате легких содержания Mg^{2+} , который способен уменьшать разобщение внутриклеточного «дыхания» и окислительного фос-

форилирования в митохондриях. В тоже время, изменение внутриклеточного соотношения Ca^{2+}/Mg^{2+} с преобладанием Ca^{2+} , приводит к активации Ca^{2+} -чувствительных протеаз и липаз, приводящих к повреждению мембран [14].

Таблица 2

Влияние вдыхания УПП на биохимический профиль легочной ткани крыс ($M \pm m$)

Показатели	Группы животных	3-и сутки заправки	1 неделя заправки	3 недели заправки
Активность AST, ЕА/г сыр. тк.	опыт	0,81±0,27*	1,73±0,16	2,27±0,13*
	контроль	1,89±0,11	1,8±0,14	1,75±0,09
Активность ALT, ЕА/г сыр. тк.	опыт	0,52±0,05	0,51±0,07	0,74±0,05*
	контроль	0,54±0,03	0,51±0,01	0,51±0,06
Активность γ -GT, ЕА/г сыр. тк.	опыт	5,7±1,27	10,6±1,74	2,45±2,45*
	контроль	7,3±0,29	7,0±0,64	7,3±0,61
Общий белок, мг/г сыр. тк.	опыт	179,1±6,27*	227,7±10,45	180,7±4,29**
	контроль	205,3±9,00	200,8±7,74	205,4±5,87
Ca^{2+} , мкмоль/г сыр. тк.	опыт	2,08±0,44	1,65±0,07*	2,64±0,11*
	контроль	2,16±0,13	2,02±0,12	2,16±0,07
Mg^{2+} , мкмоль/г сыр. тк.	опыт	0,97±0,06*	1,19±0,05	1,01±0,05**
	контроль	1,26±0,06	1,28±0,03	1,3±0,07
$P_{неорг.}$, мкмоль/г сыр. тк.	опыт	20,1±1,03	21,5±0,35	20,4±0,38
	контроль	21,1±0,77	20,9±0,32	21,1±0,43

Примечание: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$ – уровень статистической значимости различия показателей по сравнению с контрольной группой животных.

Продолжение заправки до 3 недель сопровождается изменением метаболической картины в легких экспериментальных животных. Отмечается снижение одного из основных гомеостатических показателей – концентрации общего белка в ткани, которое приводит к реципрокному повышению активности ALT (интенсификация глюкозо-аланинового шунта). Усиление индукции специфического белкового фактора, индуцируемого при гипоксии – HIF-1 α вызывает повышение активности AST, направленного на поддержание уровня белка. γ -GT транспортирует аминокислоты и пептиды в клетки, участвует в системе обезвреживания, а также в метаболизме биогенных аминов. Будучи мембрано-связанным и энергозависимым ферментом, является защитным от чужеродных соединений. Достоверное снижение в 3 раза активности данного фермента характеризует несостоятельность местной системы детоксикации и может являться маркером начала системного воспалительного ответа.

Гистологические исследования показали, что на ранних стадиях пневмокониотического процесса (1-3 недели заправки УПП) наблюдались явления альвеолита: в просвете альвеол обнаруживались скопления значительного количества макрофагов и в меньших количествах – гемосидерофагов, лимфоцитов и эозинофилов, также имелся белковый экссудат. Межальвеолярные перегородки были тонкие. В просветах многих бронхов имелось скопление УПП, но бронхи имели фестончатую поверхность за счет бронхоспазма. Бронхиальный эпителий сохранял признаки призматического респираторного типа. Утолщение сте-

нок бронхов и перибронхиального фиброза не было выявлено (рис. 2).

После 3-недельной заправки в легких развивались выраженные дистелектазы и резкое утолщение межальвеолярных перегородок, сохранялись признаки бронхоспазма; перибронхиальный фиброз был достаточно выраженным. Просветы бронхов содержали большое количество угольной пыли, в перибронхиальных лимфатических узлах отмечалась гиперплазия лимфоидных фолликул.

К концу 6 недели эксперимента в легких имелись манифестные диффузные склеротические изменения с обширными зонами ателектазов и дистелектазов. В периваскулярных и перибронхиальных пространствах отмечалось скопление угольной пыли с макрофагами, развитие склероза вокруг пылевых зон. К 12 неделе имелась выраженная картина сформировавшегося АС. В легочной ткани респираторная поверхность была уменьшена за счет формирования ателектазов и дистелектазов. Отмечено развитие зон пневмосклероза, а также диффузного интерстициального, периваскулярного и перибронхиального фиброза. Эпителий слизистой оболочки всех бронхов имел выраженные дегенеративные изменения. В перибронхиальных зонах имелся выраженный склероз, не приводящий к сдавлению расширенных просветов бронхов. Но, в зонах перибронхиального склероза, сдавливанию и частичной деформации подвергались мелкие бронхиальные артерии. В целом можно сказать, что развитие экспериментального АС указывало на существование стадийности в развитии пневмосклерозирующего про-

цесса, начинающегося с началом запыления. Активация макрофагов, фагоцитоз ими частиц пыли, развитие клеточных гранул предшествовали появлению фиброза в респираторной части легких, в воздухопроводящих путях и легочных сосудах. В бронхах развивался процесс, тождественный атрофической бронхопатии у

шахтеров. Как и у шахтеров, развитие изменений в респираторной, воздухопроводящей и гемодинамической структурах, совершались одновременно и носили не очаговый, а генерализованный для каждой структуры характер [2].

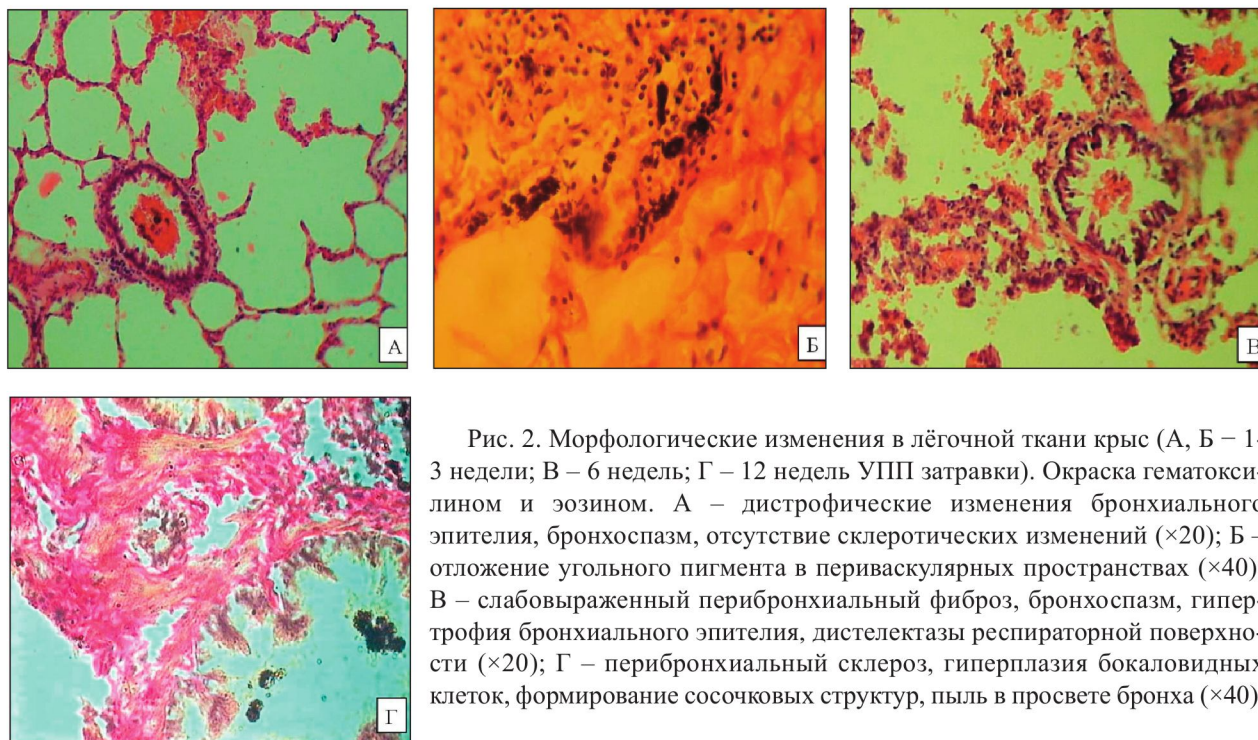


Рис. 2. Морфологические изменения в лёгочной ткани крыс (А, Б – 1-3 недели; В – 6 недель; Г – 12 недель УПП затравки). Окраска гематоксилином и эозином. А – дистрофические изменения бронхиального эпителия, бронхоспазм, отсутствие склеротических изменений ($\times 20$); Б – отложение угольного пигмента в периваскулярных пространствах ($\times 40$); В – слабовыраженный перибронхиальный фиброз, бронхоспазм, гипертрофия бронхиального эпителия, дистелектазы респираторной поверхности ($\times 20$); Г – перибронхиальный склероз, гиперплазия бокаловидных клеток, формирование сосочковых структур, пыль в просвете бронха ($\times 40$).

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о необходимости как можно ранней органопротекторной профилактической поддержки организма непосредственно с момента воздействия на него УПП, которая должна включать противовоспалительные и ферментативные препараты на фоне достаточной белковой диеты.

ЛИТЕРАТУРА

1. Хронический бронхит профессиональной этиологии: проблемы и перспективы (обзор литературы) / О.Н.Бачинский [и др.] // Медицина труда и промышленная экология. 2011. №12. С.32–38.
2. Патоморфологические изменения бронхов и сосудов системы лёгочной артерии на дорентгенологической стадии антракосиликоза у шахтёров / О.И.Бондарев [и др.] // Бюл. ВСНЦ. 2010. №4(74). С.79–85.
3. Хронический профессиональный бронхит у работников угледобывающих предприятий Кузбасса: роль эндогенных факторов / Н.И.Гафаров [и др.] // Медицина труда и промышленная экология. 2010. №3. С.37–40.
4. Специфичность компенсаторного синтеза защитных белков HIF-1A, HSP70, HOX-2 в зависимости от воздействия на организм различных производственных патогенетических факторов / А.Г.Жукова [и др.] // Фундаментальные аспекты компенсаторно-приспособительных процессов: материалы V всерос. науч.-практ. конф. с междунар. участием. Новосибирск, 2011. С.70–

71.

5. Захаренков В.В., Олещенко А.М., Михайлуц А.П. Гигиеническое обоснование оценки профессионального риска работающих при добыче угля открытым способом // Бюл. СО РАМН. 2006. №3. С.47–51.
6. Патоморфоз современных форм профессиональных заболеваний / Л.П.Кузьмина [и др.] // Медицина труда и промышленная экология. 2008. №6. С.18–24.
7. Клинико-экспериментальные исследования системных морфологических изменений в патогенезе пневмокониоза / Н.Н.Михайлова [и др.] // «Dny vedy-2012»: materiály VIII mezinárodní vedecko-praktická conference. Praha, 2012. Díl 71. S.61–66.
8. Нестеров Ю.В., Турченко Н.В. Структурные преобразования легочной ткани и свободнорадикальные процессы при гипоксическом и гипероксическом воздействиях на разных этапах постнатального онтогенеза // Естественные науки. 2012. №3(40). С.149–155.
9. Биохимические показатели сыворотки крови при сочетании атеросклероза с пылевой патологией легких / Н.И.Панёв [и др.] // Медицина труда и промышленная экология. 2006. №6. С.17–20.
10. Клинико-функциональные особенности заболеваний легких у работников бурогоугольного производства / Т.А.Савинова [и др.] // Бюл. физиол. и патол. дыхания. 2012. Вып.43. С.48–51.
11. Функциональное состояние эритроцитов и нейтрофилов у больных пневмокониозом с различной устойчивостью к действию пылевого фактора в постконтактном периоде / Е.Л.Смирнова [и др.] // Меди-

цина труда и промышленная экология. 2011. №10. С.16–19.

12. Клинико-экспериментальное исследование метаболических изменений организма при длительном вдыхании угольно-породной пыли / Д.В.Фоменко [и др.] // Бюл. СО РАМН. 2010. Т.30, №1. С.117–122.

13. Клинико-экспериментальные исследования метаболического ответа организма на хроническое воздействие угольно-породной пыли / Д.В.Фоменко [и др.] // Медицина труда и промышленная экология. 2011. №2. С.15–21.

14. Роль дефицита магния в патогенезе метаболического синдрома / А.М.Шилов [и др.] // Рус. мед. журн. 2008. №21. С.1439–1445.

REFERENCES

1. Bachinskiy O.N., Babkina V.I., Ivanov V.P., Trubnikova E.V., Polyakova N.V. *Meditsina truda i promyshlennaya ekologiya* 2011; 12:32–38.

2. Bondarev O.I., Mikhaylova N.N., Razumov V.V., Bugaeva M.S., Surkov A.M. *Byulleten' Vostochno-Sibirskogo nauchnogo tsentra – Bulletin of Eastern-Siberian Scientific Center* 2010; 4:79–85.

3. Gafarov N.I., Zakharenkov V.V., Panyov N.I., Bourdein A.V., Puzyrev V.P., Roudko A.A. *Meditsina truda i promyshlennaya ekologiya* 2010; 3:37–40.

4. Zhukova A.G., Mikhaylova N.N., Sazontova T.G., Fomenko D.V. *Materialy V Vserossiyskoy nauchno-prakticheskoy konferentsii «Fundamental'nye aspekty kompensatorno-prisposobitel'nykh protsessov»* (The reports of V All-Russian scientific-practical conference «Fundamental aspects of compensatory and adaptive processes»). Novosibirsk; 2011:70–71.

5. Zakharenkov V.V., Oleshchenko A.M., Mikhailuts A.P. *Byulleten' Sibirskogo otdeleniya Rossiyskoy akademii meditsinskikh nauk – Bulletin of Siberian Branch RAMS*

2006; 3:47–51.

6. Kuz'mina L.P., Izmerova N.I., Burmistrova T.B., Druzhinin V.N., Dueva L.A., Ivanova L.A., Lagutina T.N., Lipenetskaya T.D., Loshchilov Yu.L., Plyukhin A.E., Sviridov G.P., Sorkina N.S. *Meditsina truda i promyshlennaya ekologiya* 2008; 6:18–24.

7. Mikhaylova N.N., Gorokhova L.G., Kizichenko N.V., Prokop'ev Yu.A., Bugaeva M.S., Bondarev O.I. *VIII mezinárodní vedecko-praktická conference «Dny vedy-2012»* (The reports of VIII International scientific-practical conference «The Days of Science-2012»). Praha; 2012:61–66.

8. Nesterov Yu.V., Turchenko N.V. *Estestvennye nauki* 2012; 3:149–155.

9. Panyov N.I., Zakharenkov V.V., Epifantseva N.N., Tsai L.V., Beloglazov M.E., Safina V.P., Cerasimova G.A. *Meditsina truda i promyshlennaya ekologiya* 2006; 6:17–20.

10. Savinova T.A., Bashkatov V.A., Goryacheva S.A., Mishuk V.P. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniya – Bulletin physiology and pathology of respiration* 2012; 43:48–51.

11. Smirnova E.L., Nikiforova N.G., Vlasov V.G., Peskov S.A. *Meditsina truda i promyshlennaya ekologiya* 2011; 10:16–19.

12. Fomenko D.V., Ulanova E.V., Zoloeva P.V., Zakharenkov V.V., Burdein A.V., Panev N.I. *Byulleten' Sibirskogo otdeleniya Rossiyskoy akademii meditsinskikh nauk – Bulletin of Siberian Branch RAMS* 2010; 30(1):117–122.

13. Fomenko D.V., Gorokhova L.G., Panev N.I., Kazitskaya A.S., Bondarev O.I. *Meditsina truda i promyshlennaya ekologiya* 2011; 2:15–21.

14. Shilov A.M., Mel'nik M.V., Osiya A.O., Sviridova A.Yu., Gryaznov D.A. *Russkiy meditsinskiy zhurnal* 2008; 21:1439–1445.

Поступила 29.03.2013

Контактная информация

Василий Васильевич Захаренков,

доктор медицинских наук, профессор,

директор НИИ комплексных проблем гигиены и профессиональных заболеваний СО РАМН,

654041, г. Новокузнецк, ул. Кутузова, 23.

E-mail: zacharenkov@nvkz.kuzbass.net

Correspondence should be addressed to

Vasiliy V. Zakharenkov,

MD, PhD, Professor,

Director of Research Institute for Complex Problems of Hygiene and Occupational Diseases under SB RAMS,

23 Kutuzova Str., Novokuznetsk, 654041, Russian Federation.

E-mail: zacharenkov@nvkz.kuzbass.net