

Статья поступила в редакцию 19.02.2020 г.

Смирнова Е.Л., Потеряева Е.Л., Максимов В.Н., Несина И.А.  
ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России,  
ФБУН «Новосибирский НИИ гигиены» Роспотребнадзора,  
НИИ терапии и профилактической медицины – филиал ИЦиГ СО РАН,  
г. Новосибирск, Россия

## КОНЦЕПЦИЯ ИНДИВИДУАЛЬНОГО РИСКА В ФОРМИРОВАНИИ И ОСОБЕННОСТЯХ ТЕЧЕНИЯ ВИБРАЦИОННОЙ БОЛЕЗНИ

Представлен анализ генно-молекулярных и биохимических маркеров раннего развития и неблагоприятного течения вибрационной болезни в послеконтактном периоде. Приведены результаты изучения частот генотипов и аллелей полиморфизма rs11562975 гена TRPM8, rs1801133 (C677T) гена MTHFR у больных с ранними и поздними сроками развития вибрационной болезни. Проведен анализ показателей биоцидности нейтрофилов в зависимости от сроков формирования вибрационной болезни с целью прогностической оценки течения заболевания в послеконтактном периоде.

**Ключевые слова:** вибрационная болезнь; профессиональные заболевания; генно-молекулярные маркеры.

**Smirnova E.L., Poteryaeva E.L., Maksimov V.N., Nesina I.A.**

Novosibirsk State Medical University, Ministry of Health of Russia,  
Novosibirsk Research Institute of Hygiene,  
Research Institute of Internal and Preventive Medicine – branch of Institute of Cytology and Genetics, Novosibirsk,  
Russia

### THE CONCEPT OF INDIVIDUAL RISK IN THE FORMATION AND FEATURES OF THE COURSE OF VIBRATION DISEASE

The analysis of gene-molecular and biochemical markers of early development and adverse course of vibration disease in the post-contact period is presented. The results of studying the frequencies of genotypes and alleles of the rs11562975 polymorphism of the TRPM8 gene, rs1801133 (C677T) of the MTHFR gene in patients with early and late development of vibration disease are presented. The analysis of indicators of neutrophil biocidity depending on the timing of the formation of vibration disease for the purpose of predicting the course of the disease in the post-contact period.

**Key words:** vibration disease; occupational diseases; genetic and molecular markers.

Одним из актуальных направлений медицины труда является изучение закономерностей и механизмов влияния на человека факторов окружающей и производственной среды, формирования и течения профессиональных заболеваний как индикаторной патологии [1, 2].

Исследование влияния вибрации на организм сохраняет медико-социальную значимость, несмотря на некоторое снижение уровней воздействия вредных производственных факторов на работников. Вибрационная болезнь (ВБ) имеет значительный удельный вес в структуре профессиональной заболеваемости, является полисиндромным заболеванием, в развитии которого задействованы разнообразные патогенетические механизмы. Клинические проявления стойкие и часто приводят к утрате трудоспособности и инвалидности больных [3, 4].

В настоящее время считается доказанным, что риск развития профессиональных заболеваний зависит не только от интенсивности воздействующих факторов, но и от индивидуальных особенностей организма работающих [5, 6]. Индивидуальная

реактивность определяется наследственностью, конституцией, полом, возрастом, влиянием среды.

В последние годы сделаны серьезные достижения в области клинической генетики: разработаны новые методы ранней диагностики, лечения и профилактики наследственных и врожденных болезней. С каждым годом появляются новые сведения о роли наследственных факторов в этиологии и патогенезе различных заболеваний [7, 8].

Целый спектр современных исследований посвящен изучению вклада генетических факторов в формирование фенотипических особенностей развития и течения ряда профессиональных заболеваний [9-12]. Анализ ассоциаций генетических маркеров с профессиональными заболеваниями позволяет выявить среди работающих группы лиц повышенного риска к отдельным заболеваниям и разрабатывать меры своевременной профилактики.

Однако, изучение генно-молекулярных маркеров развития и течения профессиональных заболеваний в послеконтактном периоде остается актуальной задачей. Лица, имеющие индивидуальную неодинаковую чувствительность к факторам производствен-

#### Корреспонденцию адресовать:

СМИРНОВА Елена Леонидовна,  
630091, г. Новосибирск, Красный пр-т, д. 52,  
ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России.  
Тел: +7-913-737-60-82. E-mail: smelel@mail.ru

#### Информация для цитирования:

Смирнова Е.Л., Потеряева Е.Л., Максимов В.Н., Несина И.А. Концепция индивидуального риска в формировании и особенностях течения вибрационной болезни // Медицина в Кузбассе. 2020. №1. С. 35-41.

DOI: 10.24411/2687-0053-2020-10006

ной среды отличаются по метаболическому статусу в период восстановления после ухода из профессии. Анализ генетических и биохимических маркеров позволит прогнозировать характер течения вибрационной болезни в послеконтактном периоде для разработки схем наблюдения и реабилитации.

**Цель исследования** – провести анализ генетических маркеров у больных с разными сроками формирования вибрационной болезни для прогнозирования течения заболевания в послеконтактном периоде.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для достижения поставленной цели было проведено обследование 331 мужчины, средний возраст которых составил  $48,8 \pm 7,7$  лет. Среди них: 81 человек больные ВБ с различными сроками развития заболевания, 200 человек – группа контроля (здоровые доноры) и 50 человек – группа сравнения (рабочие, имеющие контакт с вибрацией). Стаж работы в контакте с вибрацией колебался от 7 до 32 лет (средний стаж  $16,8 \pm 3,7$  лет). Лица, контактирующие с локальной вибрацией, представлены следующими профессиональными группами: обрубщики, формовщики, горнорабочие очистного забоя (ГРОЗ), заточники, клепальщики, слесари-сборщики. Работающие в контакте с общей вибрацией: водители карьерного большегрузного автотранспорта, машинисты бульдозеров, машинисты буровых станков, машинисты экскаваторов.

Обследованные больные вибрационной болезнью были разделены на две группы в зависимости от индивидуальной чувствительности к воздействию производственной вибрации (по срокам развития вибрационной болезни): заболевшие в ранние сроки (до 15 лет работы в условиях производственной вибрации – «неустойчивые») и заболевшие в поздние сроки (через 15 лет и более работы в условиях производственной вибрации – «устойчивые»).

Для анализа генетических маркеров изучали частоты генотипов и аллелей полиморфизма rs11562975 гена TRPM8, rs1801133 (C677T) гена MTHFR.

Состояние окислительного метаболизма нейтрофилов оценивалось нами с помощью НСТ-теста, а именно процента активных клеток и индекса активности нейтрофилов (ИАН) в спонтанном (с-НСТ)

и индуцированном зимозаном (и-НСТ) НСТ-тесте.

Экстракция ДНК из венозной крови проводилась методом фенол-хлороформной экстракции. Генотипирование делеционного полиморфизма генов проводили через амплификацию соответствующего локуса гена и анализ длины ПЦР продуктов.

Статистический анализ проводился с использованием пакета программ SPSS 11.5.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Важное значение в патогенезе ВБ имеют сосудистые нарушения, связанные с прямым повреждающим действием вибрации на сосуды, их микротравматизацией, активацией ренин-ангиотензин-альдостероновой системы с формированием нейрогуморальных, нейрогормональных и рефлекторных нарушений, которые приводят к микроциркуляторным, метаболическим и гипоксическим расстройствам. При контакте с вибрацией отмечается снижение температурной, болевой и вибрационной чувствительности.

В адаптации человека к температуре внешней среды важная роль принадлежит терморцепторам, являющимся первичным звеном термочувствительности. У человека клонированы несколько генов, кодирующих рецепторы, охватывающие широкий диапазон температур.

При изучении полиморфизма rs11562975 гена TRPM8 было получено, что в группе больных ВБ преобладал генотип GG и встречался в 76,5 %, генотип GC – в 23,5 %, а генотип CC отсутствовал.

Частоты генотипов в контрольной группе соответствуют равновесию Харди-Вайнберга ( $\chi^2 = 0,11$ ).

При сравнении группы больных ВБ с контролем по частотам генотипов и аллелей полиморфизма rs11562975 гена TRPM8 достоверных различий не получено (табл. 1).

На следующем этапе анализа мы разделили группу с вибрационной болезнью на «устойчивых» лиц и «неустойчивых». Оказалось, что генотип GC встречается значительно чаще в группе лиц с ранними сроками развития заболевания, по сравнению с устойчивыми (40,9 % и 16,9 %, соответственно,  $p = 0,038$ ). Отношение шансов обнаружить носите-

### Сведения об авторах:

СМИРНОВА Елена Леонидовна, доктор мед. наук, доцент, профессор кафедры неотложной терапии с эндокринологией и профпатологией, ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России; профессор, отдел образования, НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН, г. Новосибирск, Россия.

E-mail: smelel@mail.ru

ПОТЕРЯЕВА Елена Леонидовна, доктор мед. наук, профессор, зав. кафедрой неотложной терапии с эндокринологией и профпатологией, ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России; гл. науч. сотрудник, отдел гигиенических исследований, ФБУН «Новосибирский НИИГ» Роспотребнадзора, г. Новосибирск, Россия. E-mail: ngi@niig.su

МАКСИМОВ Владимир Николаевич, доктор мед. наук, зав. лабораторией молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний, НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН, г. Новосибирск, Россия. E-mail: niitpm.office@gmail.com

НЕСИНА Ирина Алексеевна, доктор мед. наук, профессор, кафедра неотложной терапии с эндокринологией и профпатологией, ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России; ведущий науч. сотрудник, отдел гигиенических исследований, ФБУН «Новосибирский НИИГ» Роспотребнадзора, г. Новосибирск, Россия. E-mail: ngi@niig.su

ля генотипа GC в группе подверженных лиц в 3,4 раза выше, по сравнению с группой устойчивых (95% ДИ 1,1-10,1). Данные представлены в таблице 2.

Изучение состояния окислительного метаболизма нейтрофилов проводили с помощью НСТ-теста. До 90 % биоцидности зависит от активных форм кислорода (АФК). Нитросиний тетразолий (НСТ)

**Таблица 1**  
Частоты генотипов и аллелей полиморфизма rs11562975 гена TRPM8 в контрольной группе и в группе с вибрационной болезнью

**Table 1**

**Frequencies of genotypes and alleles of the TRPM8 gene polymorphism rs11562975 in the control group and in the group with vibration disease**

Генотипы	Контроль		ВБ	
	n	%	n	%
GG	168	84,0	62	76,5
GC	31	15,5	19	23,5
CC	1	0,5		
Достоверность различий, p			0,241	
Аллели	%		%	
G	91,8		88,3	
C	8,2		11,7	
Двусторонний тест Фишера			0,201	
Отношение шансов			1,5	
95% ДИ ОШ			0,8-2,7	

**Примечание (Note):** ОШ – отношение шансов (odds ratio), ДИ – доверительный интервал (confidence interval).

**Таблица 2**  
Частоты генотипов и аллелей полиморфизма rs11562975 гена TRPM8 в группе с вибрационной болезнью

**Table 2**

**Frequencies of genotypes and alleles of the rs11562975 polymorphism of the TRPM8 gene in the group with vibration disease**

Генотипы	Вибрационная болезнь			
	Устойчивые		Неустойчивые	
	n	%	n	%
GG	49	83,1	13	59,1
GC	10	16,9	9	40,9
Двусторонний тест Фишера			0,038	
Отношение шансов			3,4	
95 % ДИ ОШ			1,1-10,1	
Аллели	%		%	
G	91,5		79,5	
C	8,5		20,5	
Двусторонний тест Фишера			0,05	
Отношение шансов			2,8	
95% ДИ ОШ			1,04-7,4	

**Примечание (Note):** ОШ – отношение шансов (odds ratio), ДИ – доверительный интервал (confidence interval).

#### Information about authors:

SMIRNOVA Elena Leonidovna, doctor of medical sciences, docent, professor of the department of emergency therapy with endocrinology and occupational pathology, Novosibirsk State Medical University; professor, department of education, Research Institute of Internal and Preventive Medicine – branch of Institute of Cytology and Genetics, Novosibirsk, Russia. E-mail: smelel@mail.ru

POTERYAEVA Elena Leonidovna, doctor of medical sciences, professor, head of the department of emergency therapy with endocrinology and occupational pathology, Novosibirsk State Medical University; chief researcher, department of hygienic research, Novosibirsk Research Institute of Hygiene, Novosibirsk, Russia. Email: ngi@niig.su

МАКСИМОВ Vladimir Nikolaevich, doctor of medical sciences, head of the laboratory of molecular genetic studies of therapeutic diseases, Research Institute of Internal and Preventive Medicine – branch of Institute of Cytology and Genetics, Novosibirsk, Russia. Email: niitpm.office@gmail.com

NESINA Irina Alekseevna, doctor of medical sciences, professor, department of emergency therapy with endocrinology and occupational pathology, Novosibirsk State Medical University; leading researcher, department of hygienic, Novosibirsk Research Institute of Hygiene, Novosibirsk, Russia. Email: ngi@niig.su

перехватывает электроны, освободившиеся при окислении, и превращается из желтой растворимой формы в растворимый темно-синий диформазан. Диформазан откладывается в тех лейкоцитах, которые обладают высокой биоцидностью.

Показатели биоцидности нейтрофилов у больных ВБ с различными сроками развития заболевания представлены в таблице 3. Результаты с-НСТ-тестирования больных с различными сроками развития ВБ в целом показали, что процент активных клеток и ИАН в этих группах в после-контактном периоде достоверно не отличались, однако показатели во всех группах превышали норму (с-НСТ 10-12 %) и прослеживалась тенденция к увеличению первого у больных с развитием ВБ в поздние сроки. Кроме того, именно в этой группе отмечен наиболее низкий ИАН в и-НСТ-тесте:  $0,25 \pm 0,002$  по сравнению с  $0,41 \pm 0,06$  ( $p < 0,001$ ) у больных ВБ на момент первичной диагностики и  $0,39 \pm 0,02$  с развитием ВБ в ранние сроки. Снижение ИАН в группе больных с поздними сроками развития ВБ может свидетельствовать о низкой резервной возможности клеток при ответе на стимулирующее воздействие.

Достоверные отличия были получены и при проведении и-НСТ. Так в группе больных в период первичной диагностики он составил  $25,0 \pm 4,00$  по сравнению с  $38,6 \pm 1,57$  ( $p < 0,001$ ) у больных с поздними сроками развития заболевания.

При сравнении средних уровней ряда показателей у носителей разных генотипов полиморфизма rs11562975 гена TRPM8, обнаружены достоверные

различия в тесте Манна–Уитни по и-НСТ ( $p = 0,041$ ) и ИАН и-НСТ ( $p = 0,038$ ), (табл. 4).

Полученные данные свидетельствуют о том, что у обладателей генотипа GC активация окислительного метаболизма (ОМ) нейтрофилов происходит более интенсивно (по показателям индуцированного НСТ-теста). Повышение ОМ нейтрофилов приводит к развитию патологического процесса в микроциркуляторном русле при вибрационном воздействии.

В результате проведенного молекулярно-генетического тестирования в структуре четвертого экзона гена MTHFR типированы аллели 677C и 677T, а также все три возможных генотипа. Замена нуклеотида цитозина (C) в позиции 677 на тимидин (T) приводит к нарушению реметилирования гомоцистеина в метионин и развитию стойкой умеренной гипергомоцистеинемии. Гомоцистеин обладает выраженным цитотоксическим и атерогенным действием.

При изучении частот генотипов и аллелей полиморфизма rs1801133 (C677T) гена MTHFR достоверных отличий между группами контроля и больных ВБ получено не было. Также не было получено достоверных отличий между группами «устойчивых» и «неустойчивых» больных. Данные представлены в таблицах 5 и 6.

При сравнении средних уровней ряда показателей у носителей разных генотипов полиморфизма C677T гена MTHFR, обнаружены достоверные различия в тесте Крускала–Уоллиса по показателям с-НСТ-теста ( $p = 0,043$ ) (табл. 7).

У обладателей генотипа C677C отмечается наибольший процент активных нейтрофилов в спонтан-

Таблица 3

Показатели окислительного метаболизма нейтрофилов в послеконтактном периоде у больных с разными сроками формирования ВБ

Table 3

Indicators of oxidative metabolism of neutrophils in the post-contact period in patients with different periods of VB formation

Группа обследованных	Период контакта с вибрацией n = 50	Больные ВБ «неустойчивые»	Больные ВБ «устойчивые»
		n = 22	n = 59
сНСТ, %	$16,0 \pm 3,61$	$18,3 \pm 1,09$	$20,2 \pm 2,27$
с-НСТ-тест, ИАН	$0,31 \pm 0,13$	$0,30 \pm 0,02$	$0,31 \pm 0,02$
и-НСТ, %	$25,0 \pm 4,00$	$24,2 \pm 1,58$	$38,6 \pm 1,57^*$
и-НСТ-тест, ИАН	$0,41 \pm 0,06$	$0,39 \pm 0,02$	$0,25 \pm 0,002^*$

Примечание: \* –  $p < 0,001$  по сравнению с группой сравнения.

Note: \* –  $p < 0,001$  compared to the comparison group.

Таблица 4

Средние уровни показателей и-НСТ теста у носителей разных генотипов полиморфизма rs11562975 гена TRPM8

Table 4

Average levels of I-nst test scores in carriers of different genotypes of the rs11562975 polymorphism of the TRPM8 gene

	Генотипы	N	Среднее	Стандартное отклонение	Ст. ошибка среднего	95% доверительный интервал	
и-НСТ-тест, %	GG	20	21,40	5,698	1,274	18,73	24,07
	GC	6	33,00	11,713	4,782	20,71	45,29
и-НСТ-тест, ИАН	GG	17	0,3335	0,07314	0,01774	0,2959	0,3711
	GC	6	0,5167	0,19633	0,08015	0,3106	0,7227

ном НСТ-тесте, что свидетельствует об активном избыточном образовании активных форм кислорода и окислительном стрессе.

Таким образом, генотип С677С полиморфизма С677Т гена МТНFR можно считать неблагоприятным генетическим маркером риска развития и течения вибрационной болезни в послеконтактном периоде.

## ВЫВОДЫ:

1. Генотип GG полиморфизма rs11562975 гена TRPM8 является маркером риска развития вибра-

ционной болезни, а раннее развитие заболевания ассоциировано с генотипом GC полиморфизма rs11562975 гена TRPM8.

2. Исследование функциональной активности нейтрофилов с помощью НСТ-теста у больных ВБ в послеконтактном периоде показало, что показатели с-НСТ превышали норму во всех группах обследованных, причем в группе с поздними сроками развития заболевания процент нейтрофилов, обладающих высокой биоцидностью, был наибольшим. В этой же группе наибольшим был и и-НСТ, а ИАН – наименьшим. Полученные данные могут свидетельствовать о том, что в послеконтактном

Таблица 5

Частоты генотипов и аллелей полиморфизма С677Т гена МТНFR в контрольной группе и в группе с вибрационной болезнью

Table 5

Frequencies of genotypes and alleles of the С677Т polymorphism of the МТНFR gene in the control group and in the group with vibration disease

Генотипы	Контроль		ВБ	
	n	%	n	%
С677С	102	51,0	33	40,7
С677Т	79	39,5	41	50,6
Т677Т	19	9,5	7	8,6
Достоверность различий	0,226			
Аллели	%		%	
С	70,8		66,0	
Т	29,2		34,0	
Двусторонний тест Фишера	0,312			
Отношение шансов	1,2			
95% ДИ ОШ	0,8-1,8			

Таблица 6

Частоты генотипов и аллелей полиморфизма С677Т гена МТНFR в группе с вибрационной болезнью

Table 6

Frequencies of genotypes and alleles of the С677Т polymorphism of the МТНFR gene in the group with vibration disease

Генотипы	Устойчивые		Неустойчивые	
	n	%	n	%
С677С	25	42,4	8	36,4
С677Т	29	49,2	12	54,5
Т677Т	5	8,5	2	9,1
Достоверность различий	0,886			
Аллели	%		%	
С	66,9		63,6	
Т	33,1		36,4	
Двусторонний тест Фишера	0,712			
Отношение шансов	1,2			
95% ДИ ОШ	0,6-2,4			

Таблица 7

Средние уровни показателей с-НСТ теста у носителей разных генотипов С677Т полиморфизма гена МТНFR

Table 7

Average levels of C-nst test scores in carriers of different С677Т genotypes of the МТНFR gene polymorphism

Генотипы	N	Среднее	Стандартное отклонение	Ст. ошибка среднего.	95% доверительный интервал	
с-НСТ-тест, %						
С677С	16	18,19	12,544	3,136	11,50	24,87
С677Т	11	9,00	6,325	1,907	4,75	13,25
Т677Т	4	17,50	7,767	3,884	5,14	29,86

периоде у больных с поздними сроками развития ВБ происходит увеличение количества активных нейтрофилов при индукции продигозаном с одновременным снижением резерва их биоцидности.

3. У обладателей генотипа GC полиморфизма rs11562975 гена TRPM8 активация окислительного метаболизма нейтрофилов происходит более интенсивно (по показателям индуцированного НСТ-теста), что приводит к повышению окислительного метаболизма нейтрофилов и является неблагоприятным прогностическим признаком течения ВБ в послеконтактном периоде.

4. Генотип C677C полиморфизма C677T гена MTHFR у больных ВБ ассоциирован с окислительным стрессом и является маркером неблагоприятного течения ВБ в послеконтактном периоде.

#### Информация о финансировании и конфликте интересов

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES:

1. Kiryakov VA, Sukhova AV. Professional risk of diseases of the musculoskeletal system in workers of mining and processing plants. *Russian Journal of Occupational Health and Industrial Ecology*. 2015; 9: 68. Russian (Кирияков В.А., Сухова А.В. Профессиональный риск болезней костно-мышечной системы у рабочих горно-обогатительных комбинатов // Медицина труда и промышленная экология. 2015. № 9. С. 68.)
2. Zakharenkov VV, Viblaya IV. Preservation of labor potential-the basis of state policy in the Siberian region. *Russian Journal of Occupational Health and Industrial Ecology*. 2016; 5: 3-6. Russian (Захаренков В.В., Виблая И.В. Сохранение трудового потенциала – основа государственной политики в Сибирском регионе // Медицина труда и промышленная экология. 2016. № 5. С. 3-6.)
3. Kardash OF, Rybina TM, Sushinskaya TM, Korda AV, Courage IA. Screening assessment of the impact of industrial vibration on the vascular system of workers. *Russian Journal of Occupational Health and Industrial Ecology*. 2015; 9: 65-66. Russian (Кардаш О.Ф., Рыбина Т.М., Сушинская Т.М., Корда А.В., Кураш И.А. Скрининговая оценка воздействия производственной вибрации на сосудистую систему работников // Медицина труда и промышленная экология. 2015. № 9. С. 65-66.)
4. Nopershina OP, Lagutina GN, Kuzmina LP, Skrypnik OV, Ryabinina SN, Lagutina AP. Contemporary approach to evaluation of sensory disorders in polyneuropathy due to vibration. *Russian Journal of Occupational Health and Industrial Ecology*. 2016; 6: 37-42. Russian (Непершина О.П., Лагутина Г.Н., Кузьмина Л.П., Скрипник О.В., Рябинина С.Н., Лагутина А.П. Современный подход к оценке сенсорных нарушений при полинейропатии вибрационного генеза // Медицина труда и промышленная экология. 2016. № 6. С. 37-42.)
5. Shabalkin IP, Grigoriev EYu, Gudkova MV. Violations of molecular cellular mechanisms and pathological processes in the body. М., 2014. 120 p. Russian (Шабалкин И.П., Григорьев Е.Ю., Гудкова М.В. Нарушения молекулярно-клеточных механизмов и патологические процессы в организме. М., 2014. 120 с.)
6. Yakovleva NV, Gorblyansky YY, Piktushanskaya TE. Factors forecasting risk of lumbosacral radiculopathy and comorbid diseases development in coal miners. *Russian Journal of Occupational Health and Industrial Ecology*. 2016; 9: 23-27. Russian (Яковлева Н.В., Горблянский Ю.Ю., Пиктушанская Т.Е. Факторы прогнозирования риска развития пояснично-крестцовой радикулопатии и коморбидных заболеваний у шахтеров-угольщиков // Медицина труда и промышленная экология. 2016. № 9. С. 23-27.)
7. Koretskaya NA, Tkachev GA. Expediency of studying the level of expression of matrix metalloproteinase 1, TIMP 1, and cystatin C genes in bronchial biopsies in inflammatory lung diseases. In: *Molecular diagnostics. Collection of works* / ed by VI Pokrovsky. Vol. 2. М., 2014. P. 244-245. Russian (Корецкая Н.А., Ткачев Г.А. Целесообразность исследования уровня экспрессии генов матриксной металлопротеиназы 1, ТИМП1 и цистатина С в биоптатах бронхов при воспалительных заболеваниях легких // Молекулярная диагностика. Сб. трудов / под ред. В.И. Покровского. Т.2. М., 2014. С. 244-245.)
8. Kuzmina LP, Izmerova NI, Kolyaskina MM. The role of polymorphic interleukin-4, -10 genes and tumor necrosis factors-alpha in the pathogenesis of professional allergodermatoses. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2015; 6: 758-760. Russian (Кузьмина Л.П., Измерова Н.И., Коляскина М.М. Роль полиморфных генов интерлейкина-4, -10 и факторов некроза опухоли-альфа в патогенезе профессиональных аллергодерматозов // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2015. № 6. С. 758-760.)
9. Dolgikh OV, Starkova KG, Krivtsov AV., Bubnova OA. Variability of immunoregulatory and genetic markers in the conditions of combined influence of factors of the production environment. *Hygiene and Sanitation*. 2016; 1: 45-48. Russian (Долгих О.В., Старкова К.Г., Кривцов А.В., Бубнова О.А. Вариабельность иммунорегуляторных и генетических маркеров в условиях комбинированного воздействия факторов производственной среды // Гигиена и санитария. 2016. № 1. С. 45-48.)
10. Shpagina LA, Gerasimenko ON, Drobyshev VA, Chachibaya ZK. Polymorphism of genes of endothelial dysfunction and systemic hemostasis in patients with vibration disease in combination with arterial hypertension. *Medicine and Education in Siberia*. 2015; 1: 11-15. Russian (Шпагина Л.А., Герасименко О.Н., Дробышев В.А., Чачибая З.К. Полиморфизм генов эндотелиальной дисфункции и системного гемостаза у больных

вибрационной болезнью в сочетании с артериальной гипертензией // Медицина и Образование в Сибири. 2015. № 1. С. 11-15.)

11. Sauni R. et al. Work disability after diagnosis of hand-arm vibration syndrome. *International Archives of Occupational and Environmental Health*. 2015; 88: 1061-1068.
12. Voelter-Mahiknecht S, Rossbach B, Schleithoff C, et al. Sirtuin 1 single nucleotide polymorphism (A2191G) is a diagnostic marker for vibration-induced white finger disease. *Clin. Epigenetics*. 2012; 1(4): 18.

