

АНАЛИЗ ГЕННО-МОЛЕКУЛЯРНЫХ МАРКЕРОВ У БОЛЬНЫХ С РАЗЛИЧНЫМИ СРОКАМИ ФОРМИРОВАНИЯ ВИБРАЦИОННОЙ БОЛЕЗНИ

[Е. Л. Смирнова^{1,2}, Е. Л. Потеряева^{1,2}, В. Н. Максимов^{1,3}, К. Н. Колесник^{1,3},
Н. Г. Никифорова^{1,2}](#)

¹ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава
России (г. Новосибирск)

²ФБУН «Новосибирский научно-исследовательский институт гигиены»
Роспотребнадзора (г. Новосибирск)

³ФГБНУ «Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины»
(г. Новосибирск)

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, I/D полиморфизма (rs28365031) гена ADRA2B и VNTR (4b/4a) полиморфизма в 4-м интроне гена NOS3 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.

Смирнова Елена Леонидовна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры неотложной терапии с эндокринологией и профпатологией ФПК и ППВ ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет», старший научный сотрудник отдела «Медицина труда» ФБУН «Новосибирский НИИ гигиены», контактный телефон: 8 (383) 343-44-25, e-mail: sovetmedin@yandex.ru

Потеряева Елена Леонидовна — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой неотложной терапии с эндокринологией и профпатологией ФПК и ППВ ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет», руководитель отдела «Медицина труда» ФБУН «Новосибирский НИИ гигиены», контактный телефон: 8 (383)222-26-01, e-mail: sovetmedin@yandex.ru

Максимов Владимир Николаевич — доктор медицинских наук, профессор кафедры медицинской генетики и биологии ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет», заведующий лабораторией молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний ФГБНУ «НИИ терапии и профилактической медицины», e-mail: medic11@mail.ru

Колесник Ксения Николаевна — ординатор 2-го года ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет», младший научный сотрудник лаборатории молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний ФГБНУ «НИИ терапии и профилактической медицины», контактный телефон: 8 (383) 264-25-16, e-mail: ksenya-kolesnik@mail.ru

Никифорова Наталья Германовна — доктор биологических наук, профессор, заведующий кафедрой гигиены и экологии ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет», старший научный сотрудник отдела «Медицина труда» ФБУН «Новосибирский НИИ гигиены», контактный телефон: 8 (383) 343-44-25, e-mail: sovetmedin@yandex.ru

Введение. Исследование влияния вибрации на организм работающих сохраняет медико-социальную значимость. Вибрационная болезнь (ВБ), имея значительный удельный вес в структуре профессиональной патологии, является полисиндромным заболеванием со стойкими клиническими проявлениями, часто приводящими к утрате профессиональной трудоспособности и инвалидизации больных [1, 7].

В настоящее время считается доказанным, что риск развития профессиональных заболеваний зависит не только от интенсивности воздействующих профессионально-производственных факторов, но и от индивидуальных особенностей организма работающих [3, 5]. Индивидуальная реактивность определяется наследственностью, конституцией, полом, возрастом, влиянием среды.

В последние годы достигнуты серьезные результаты в области клинической генетики: разработаны новые методы ранней диагностики, лечения и профилактики наследственных и врожденных болезней, появляются новые сведения о роли наследственных факторов в этиологии и патогенезе различных заболеваний [4, 8].

Целый спектр современных исследований посвящен изучению вклада генетических факторов в формирование фенотипических особенностей развития и течения ряда профессиональных заболеваний [2, 6, 9]. Анализ ассоциаций генетических маркеров с профессиональными заболеваниями позволяет выявлять среди работающих группы лиц повышенного риска и разрабатывать меры эффективной профилактики.

Вместе с тем, изучение молекулярно-генетических маркеров формирования профессиональных заболеваний, особенностей их течения в послеконтактном периоде остается актуальной задачей медицины труда.

Цель исследования: изучение молекулярно-генетических маркеров у больных ВБ в зависимости от сроков формирования заболевания для прогностической оценки его течения в послеконтактном периоде.

Материал и методики. Проведено обследование 331-го мужчины. Из них 81 человек — больные ВБ, трудоустроенные (1-я группа), 50 человек — рабочие, имеющие контакт

с вибрацией (2-я группа), 200 человек — группа контроля (3-я группа). Контрольная группа (подобранная по полу и возрасту) была сформирована на основе популяционной выборки 45—69-летних жителей Октябрьского и Кировского районов г. Новосибирска (9400 человек), которая была собрана НИИ терапии СО РАМН в ходе работы по международному проекту HAPIEE (Health, Alcohol and Psychosocial factors In Eastern Europe).

Средний возраст в группе с ВБ составил $59,6 \pm 7,5$ года. Средний стаж работы в контакте с вибрацией составил $16,8 \pm 3,7$ года.

Профессиональный состав 1-й и 2-й групп был идентичен и представлен рабочими, контактирующими как с локальной, так и с общей вибрацией.

Обследованные 1-й группы были разделены на 2 подгруппы в зависимости от сроков развития ВБ: заболевшие в ранние сроки (до 15 лет работы в условиях производственной вибрации — «неустойчивые») и заболевшие в поздние сроки (через 15 и более лет работы в условиях производственной вибрации — «устойчивые»).

Для верификации диагноза ВБ использованы общеклинические, функциональные, инструментальные, лабораторные методы исследований.

Выделение ДНК из венозной крови проводилось методом фенол-хлороформной экстракции. В анализ были взяты следующие генетические маркеры: rs11562975 гена TRPM8, rs1801133 (C677T) гена MTHFR, I/D полиморфизм (rs28365031) гена ADRA2B и VNTR (4b/4a) полиморфизм в 4-м интроне гена NOS3. Генотипирование выполнялось в лаборатории молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний НИИТПМ по опубликованным методикам.

Состояние окислительного метаболизма (ОМ) нейтрофилов оценивали с помощью НСТ-теста: процент активных клеток и индекса активации нейтрофилов (ИАН) в спонтанном (с-НСТ) и индуцированном зимозаном (и-НСТ) НСТ-тесте.

Статистический анализ проводился с использованием пакета программ SPSS 11.5. Первым этапом определяли частоты генотипов и аллелей изучаемых однонуклеотидных полиморфизмов (ОНП) в 1-3-й группах, потом оценивали соответствие частот генотипов равновесию Харди-Вайнберга в контрольной группе (по критерию хи-квадрат). Сравнение результатов НСТ-теста у носителей разных генотипов проводили с помощью теста Крускала-Уоллиса, достоверность различий между двумя генотипическими классами дополнительно проверяли с помощью теста Манна-Уитни для двух независимых выборок. Ассоциация ОНП с факторами риска проверялась с помощью таблиц сопряжённости с использованием критерия хи-квадрат по Пирсону. В случае четырёхпольных таблиц сравнение выборок по частотам генотипов и аллелей применяли точный двусторонний критерий Фишера. Относительный риск заболевания по конкретному аллелю или генотипу вычисляли как отношение шансов.

Результаты и обсуждение. Выбор молекулярно-генетических маркеров для прогностической оценки формирования и особенностей течения ВБ обусловлен патогенезом заболевания. Доказано, что в патогенезе ВБ важную роль играют 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. В генезе сосудистых поражений от воздействия вибрации

рассматриваются многофакторные изменения, в том числе и ОМ.

При контакте с вибрацией отмечается снижение температурной, болевой и вибрационной чувствительности.

В адаптации человека к температуре внешней среды важная роль принадлежит терморецепторам, являющимся первичным звеном термочувствительности. У человека клонированы несколько генов, кодирующих рецепторы, охватывающие широкий диапазон температур. При сравнении группы больных ВБ с контролем по частотам генотипов и аллелей полиморфизма rs11562975 гена TRPM8 достоверных различий не получено (табл. 1). Хотя имеется тенденция к накоплению носителей генотипа GC в группе с ВБ.

Таблица 1

Частоты генотипов и аллелей полиморфизма rs11562975 гена TRPM8 в контрольной группе и в группе с ВБ

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

Примечание: ОШ — отношение шансов, ДИ — доверительный интервал

На следующем этапе анализа мы разделили группу с ВБ на «устойчивых» и «неустойчивых» лиц. 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 носителя 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 табл. 2.

Таблица 2

Частоты генотипов и аллелей полиморфизма rs11562975 гена TRPM8 в группе с ВБ

Генотипы	Вибрационная болезнь			
	Устойчивые		Неустойчивые	
Генотипы	n	%	n	%
GG	49	83,1	13	59,1
GC	10	16,9	9	40,9

Двустор. тест Фишера	0,038	
ОШ	3,4	
95 % ДИ ОШ	1,1-10,1	
Аллели	%	%
G	91,5	79,5
C	8,5	20,5
Двустор. тест Фишера	0,05	
ОШ	2,8	
95 % ДИ ОШ	1,04-7,4	

Примечание: ОШ — отношение шансов, ДИ — доверительный интервал

Изучение состояния ОМ нейтрофилов проводили с помощью НСТ-теста. До 90 % биоцидности зависит от активных форм кислорода (АФК). Нитросиний тетразолий (НСТ) перехватывает электроны, освобожденные при окислении, и превращается из желтой растворимой формы в растворимый темно-синий диформаза. Диформаза откладывается в тех лейкоцитах, которые активно вырабатывают АФК, т. е. обладают высокой биоцидностью.

Показатели биоцидности нейтрофилов у больных ВБ с различными сроками развития заболевания представлены в табл. 3.

Таблица 3

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

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

Примечание: * — $p < 0,001$ по сравнению с группой сравнения

Результаты с-НСТ-тестирования больных с различными сроками развития ВБ в целом показали, что процент активных клеток и ИАН в этих группах в послеконтактном 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 $25,0 \pm 4,0$ 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 ОМ нейтрофилов происходит более интенсивно (по показателям индуцированного НСТ-теста). Повышение ОМ нейтрофилов приводит к развитию патологического процесса в микроциркуляторном русле при вибрационном воздействии.

Таблица 4

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

Показатели	Генотипы	N	Среднее	Станд. отклон.	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

Замена нуклеотида цитозина (С) в позиции 677 на тимидин (Т) гена MTHFR приводит к изменению функции фермента с нарушением реметилирования гомоцистеина в метионин и развитием стойкой умеренной гипергомоцистеинемии. Гомоцистеин обладает выраженным цитотоксическим и атерогенным действием.

При изучении частот генотипов и аллелей полиморфизма rs1801133 (С677Т) 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 табл. 5 и 6.

Таблица 5

Частоты генотипов и аллелей полиморфизма С677Т гена MTHFR в контрольной группе и в группе с ВБ

Генотипы	Контроль		ВБ	
	n	%	n	%
C677C	102	51,0	33	40,7
C677T	79	39,5	41	50,6
T677T	19	9,5	7	8,6
Достоверность различий	0,226			
Аллели	%		%	
C	70,8		66,0	
T	29,2		34,0	
Двустор. тест Фишера	0,312			
ОШ	1,2			
95 % ДИ ОШ	0,8-1,8			

Таблица 6

Частоты генотипов и аллелей полиморфизма C677T гена MTHFR в группе с ВБ

Генотипы	Устойчивые		Неустойчивые	
	n	%	n	%
C677C	25	42,4	8	36,4
C677T	29	49,2	12	54,5
T677T	5	8,5	2	9,1
Достоверность различий	0,886			
Аллели	%		%	
C	66,9		63,6	
T	33,1		36,4	
Двустор. тест Фишера	0,712			
ОШ	1,2			
95 % ДИ ОШ	0,6-2,4			

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.

Таблица 7

Средние уровни показателей с-НСТ теста у носителей разных генотипов C677T полиморфизма гена MTHFR

Показатели	Генотипы	N	Среднее	Станд. отклон.	Ст. ошибка среднего.	95 % доверительный интервал	
с-НСТ-тест, %	C677C	16	18,19	12,544	3,136	11,50	24,87
	C677T	11	9,00	6,325	1,907	4,75	13,25
	T677T	4	17,50	7,767	3,884	5,14	29,86

У обладателей генотипа C677C отмечается наибольший процент активных нейтрофилов в спонтанном НСТ-тесте, что свидетельствует об активном избыточном образовании активных форм кислорода и окислительном стрессе.

Таким образом, генотип C677C полиморфизма C677T гена MTHFR можно считать неблагоприятным генетическим маркером риска развития и течения ВБ в послеконтактном периоде.

Достоверных различий по частотам аллелей и генотипов I/D полиморфизма (rs28365031) гена ADRA2B и VNTR (4b/4a) полиморфизма в 4-м интроне гена NOS3 между сравниваемыми группами не получено. Отсутствовали значимые различия и по результатам НСТ-теста у носителей разных генотипов.

Выводы

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

3. У обладателей генотипа GC полиморфизма rs11562975 гена TRPM8 активация ОМ нейтрофилов происходит более интенсивно (по показателям индуцированного НСТ-теста), что приводит к повышению ОМ нейтрофилов и является неблагоприятным прогностическим признаком течения ВБ в послеконтактном периоде.
4. Генотип С677С полиморфизма С677Т гена MTHFR у больных ВБ ассоциирован с окислительным стрессом и является маркером неблагоприятного течения ВБ в послеконтактном периоде.
5. Не обнаружено ассоциации I/D полиморфизма гена ADRA2B и полиморфизма 4b/4a гена NOS3 с ВБ.

Список литературы

1. Бабанов С. А. Вибрационная болезнь. Основы профилактики / С. А. Бабанов, Е. В. Воробьева // Охрана труда и техника безопасности на промышленных предприятиях. — 2010. — № 5. — С. 16-20.
2. Иммунологические и генетические маркеры воздействия ароматических углеводов на работающих / О. В. Долгих [и др.] // Медицина труда и пром. экология. — 2012. — № 12. — С. 30-33.
3. Кирьяков В. А. Профессиональный риск болезней костно-мышечной системы у рабочих горно-обогатительных комбинатов / В. А. Кирьяков, А. В. Сухова // Медицина труда и пром. экология. — 2015. — № 9. — С. 68.
4. Корецкая Н. А. Целесообразность исследования уровня экспрессии генов матричной металлопротеиназы 1, ТИМП1 и цистатина С в биоптатах бронхов при воспалительных заболеваниях легких / Н. А. Корецкая, Г. А. Ткачев // Молекулярная диагностика : сб. тр. / Под ред. В. И. Покровского. — Т. 2. — М. : ООО «Изд-во МБА». — 2014. — С. 244-245.
5. Морозова О. А. Научное обоснование системы прогнозирования факторов риска развития, клинического течения и исходов силикоза у работников черной металлургии : автореф. дис. ... канд. мед. наук / О. А. Морозова. — Новокузнецк, 2013. — 42 с.
6. Роль генетических факторов в развитии профессиональной обструктивной болезни легких / Л. А. Паначева [и др.] // Медицина труда и пром. экология. — 2014. — № 3. — С. 35-39.
7. Реализация основ теории сенсорного конфликта при разработке новых методов профилактики, диагностики и лечения больных с профзаболеваниями, вызванными воздействием физических факторов / В.С. Рукавишников [и др.] // Материалы XI Всероссийского конгресса «Профессия и здоровье». — М., 2012. — С. 400-402.
8. Шабалкин И. П. Нарушения молекулярно-клеточных механизмов и патологические процессы в организме / И. П. Шабалкин, Е. Ю. Григорьева, М. В. Гудкова. — М. : Изд-во РАМН, 2014. — 120 с.
9. К вопросу об использовании генетических критериев в профессиональном отборе трудовых ресурсов на нефтепромыслах Сибири / Е. В. Ямковая [и др.] // Экология человека. — 2013. — № 10. — С. 3-8.

ANALYSIS OF GENE AND MOLECULAR MARKERS AT PATIENTS WITH VARIOUS TERMS OF FORMATIONS OF VIBRATORY DISEASE

[*E. L. Smirnova^{1,2}, E. L. Poteryaeva^{1,2}, V. N. Maksimov^{1,3}, K. N. Kolesnik^{1,3}, N. G. Nikiforova^{1,2}*](#)

¹*SBEI HPE «Novosibirsk State Medical University of Ministry of Health» (Novosibirsk)*

²*FBSE «Novosibirsk SRI of Hygiene» Rospotrebnadzor (Novosibirsk)*

³*FSBSE «Scientific Research institute of therapy and preventive medicine» (Novosibirsk)*

The analysis of gene and molecular and biochemical markers of a forwardness and the adverse course of vibratory disease in the postcontact period is submitted. Results of studying of frequencies of genotypes and alleles of polymorphism of rs11562975 of TRPM8 gene, rs1801133 (C677T) of MTHFR gene, I/D of polymorphism (rs28365031) of ADRA2B gene and VNTR (4b/4a) of polymorphism are presented in the 4th intron of NOS3 gene at patients with early and late terms of development of vibratory disease. The analysis of biocidal indicators of neutrophils depending on terms of formation of vibratory disease for the purpose of a prognostic assessment of a course of the disease in the postcontact period is carried out.

Keywords: vibratory disease, occupational diseases, gene and molecular markers.

About authors:

Smirnova Elena Leonidovna — candidate of medical science, assistant professor of emergent therapy chair with endocrinology and occupational pathology of FAT & PDD at SBEI HPE «Novosibirsk State Medical University of Ministry of Health», senior research associate of «Occupational medicine» department FBSE «Novosibirsk SRI of Hygiene», contact phone: 8 (383) 343-44-25, e-mail: sovetmedin@yandex.ru

Poteryaeva Elena Leonidovna — doctor of medical science, professor, head of emergent therapy chair with endocrinology and occupational pathology of FAT & PDD at SBEI HPE «Novosibirsk State Medical University of Ministry of Health», principal of «Occupational medicine» department FBSE «Novosibirsk SRI of Hygiene», contact phone: 8 (383) 222-26-01, e-mail: sovetmedin@yandex.ru

Maksimov Vladimir Nikolaevich — doctor of medical sciences, professor of medical genetics and biology chair at SBEI HPE «Novosibirsk State Medical University of Ministry of Health», head of laboratory of molecular and genetic researches of therapeutic diseases at FSBE «SRI of therapy and preventive medicine» SB RAMS, e-mail: medik11@mail.ru

Kolesnik Ksenia Nikolaevna — hospital physician of the 2nd year of study at SBEI HPE «Novosibirsk State Medical University of Ministry of Health», junior researcher of laboratory of molecular and genetic researches of therapeutic diseases at FSBSE «Scientific Research institute of therapy and preventive medicine», contact phone: 8 (383) 264-25-16, e-mail: ksenya-kolesnik@mail.ru

Nikiforova Natalia Germanovna — doctor of biological science, professor, head of hygiene

and ecology chair at SBEI HPE «Novosibirsk State Medical University» of Ministry of Health», senior research associate of «Occupational medicine» department FBSE «Novosibirsk SRI of Hygiene», contact phone: 8 (383) 222-26-01, e-mail: sovetmedin@yandex.ru

List of the Literature:

1. Babanov S. A. Vibratory disease. Prophylaxis bases / S. A. Babanov, E. V. Vorobyova // Labor protection and safety measures at the industrial enterprises. — 2010. — N 5. — P. 16-20.
2. Immunologic and genetic markers of influence of aromatic hydrocarbons on working / O. V. Dolgikh [et al.] // Medicine of work and ind. bionomics. — 2012. — N 12. — P. 30-33.
3. Kiryakov V. A. Professional risk of illnesses of osteomuscular system at working mining and processing works / V. A. Kiryakov, A. V. Sukhova // Medicine of work and ind. bionomics. — 2015. — N 9. — P. 68.
4. Koretsky N. A. Practicability of research of level of expression in genes of matrix metalproteinase 1, TIMP1 and cystatin C in pioptates of bronchi at inflammatory diseases of lungs / N. A. Koretskaya, G. A. Tkachyov // Molecular diagnostics : collection of works / Under the editorship of V. I. Pokrovsky. — Vol. 2. — M. : JSC Publishing House of MBA. — 2014. — P. 244-245.
5. Morozova O. A. Scientific justification of system of forecasting of risk factors of development, a clinical course and outcomes of asilicosis at workers of ferrous metallurgy : theses. ... cand. of medical science / O. A. Morozova. — Novokuznetsk, 2013. — 42 P.
6. A role of genetic factors in development of professional obstructive pulmonary disease / L. A. Panacheva [et al.] // Medicine of work and ind. bionomics. — 2014. — N 3. — P. 35-39.
7. Realization of bases of the theory of the sensory conflict when developing new methods of prophylaxis, diagnostics and treatment of patients to the occupational diseases caused by influence of physical factors / V. S. Rukavishnikov [et al.] // Materials XI of the All-Russian congress «A profession and health». — M., 2012. — P. 400-402.
8. Shabalkin I. P. Disturbances of molecular and cellular mechanisms and pathological processes in organism / I. P. Shabalkin, E. Y. Grigorieva, M. V. Gudkova. — M. : Publishing house of the Russian Academy of Medical Science, 2014. — 120 p.
9. To a question of use of genetic criteria in professional selection of a manpower on oil fields of Siberia / E. V. Yamkovaya [et al.] // the Bionomics of the person. — 2013. — N 10. — P. 3-8.