

www. cardioprogress.ru/downloads/c8m0i23/serdechno-sosudisty%20risk. pdf (accessed at 20.07.2017).

8. Meshchakova N.M., D'yakovich M.P., Shayakhmetov S.F. Evaluation of occupational risk in chemical production workers, with consideration of exposure toxic load. — Irkutsk: RIO NTs RVKh SO RAMN, 2013. — 19 p. (in Russian).

9. Rukavishnikov V.S., Kudaeva I.V., Shayakhmetov S.F., et al. Lipid metabolism under exposure to occupational factors. Textbook for doctors. — Irkutsk: Izd-vo IGMARO, 2014. — 76 p. (in Russian).

10. Rukavishnikov V.S., Lakhman O.L., Sosedova L.M., et al. Occupational neurointoxications: concepts and mechanisms of formation // Industr. med. — 2014. — 4. — P. 1–6 (in Russian).

11. Chazova I.E., Ratova L.G., Boytsov S.A. National recommendations on diagnosis and treatment of arterial hypertension. Sistemnye gipertenzii, 2010; 3: 5–26 (in Russian)

12. Conroy R.M., Pyorala K., Fitzgerald A.P. et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europa: the SCORE project // European Heart J. — 2003. — Vol. 24. — P. 987–1003.

13. Klein J.C., Crandall C.G., Brothers R.M. Carter J.R. Combined heat and mental stress alters neurovascular control in humans // J. of Applied Physiology. — 2010. — Vol. 109. — № 6. — P. 1880–1806.

14. Lund B.O., Miller D.M., Woods J.S. Studies on Hg(II)-induced H₂O₂ formation and oxidative stress in vivo and in vitro in rat kidney mitochondria // Biochemical Pharmacology. — 1993. — Vol. 45. — № 10. — P. 2017–2024.

15. Perk J., De Backer G., Gohlke H. European Guidelines of CVD prevention in clinical practice // European Heart Journal. — 2012. — Vol. 33. — P. 1635–1701.

Поступила 9.08.2017

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Кудаева Ирина Валерьевна (Kudaeva I.V.),
зам. дир. по науч. раб., зав. клинко-диагностич. лаб.
ФГБНУ ВСИМЭИ, д-р мед. наук, доц. E-mail: kudaeva_irina@mail.ru.

Дьякович Ольга Александровна (Dyakovich O.A.),
науч. сотр. лаб. иммуно-биохимич. и молекулярно-генетич. иссл. в гигиене ФГБНУ ВСИМЭИ, канд. биол. наук.
E-mail: dyakovich.olga@mail.ru.

Маснабиева Людмила Борисовна (Masnavieva L.B.),
ст. науч. сотр. лаб. иммуно-биохимич. и молекулярно-генетич. иссл. в гигиене ФГБНУ ВСИМЭИ, канд. биол. наук.
E-mail: masnavieva_luda@mail.ru.

Дьякович Марина Пинхасовна (Dyakovich M.P.),
вед. науч. сотр. лаб. эколого-гигиенич. исследований
ФГБНУ ВСИМЭИ; зав. каф. экономики, маркетинга и
психологии управления ФГБОУ ВО АрГТУ, д.б. д-р биол.
наук, проф. E-mail: marik914@rambler.ru.

Шаяхметов Салим Файзыевич (Shayakhmetov S.F.),
вед. науч. сотр. лаб. аналитич. экотоксикологии и биомониторинга ФГБНУ ВСИМЭИ, д-р мед. наук, проф.

УДК 613.6.027:616–092

Черняк Ю.И., Шевченко О.И., Лахман О.Л.

ПОЛИМОРФНЫЕ ЛОКУСЫ HSPA1 ГЕНОВ И БИОЛОГИЧЕСКИЙ ВОЗРАСТ У ЛИЦ, ПОДВЕРГШИХСЯ ХРОНИЧЕСКОМУ ВОЗДЕЙСТВИЮ ПАРОВ РТУТИ

ФГБНУ «Восточно-Сибирский институт медико-экологических исследований», 12а м/р, 3, г. Ангарск, РФ, 665827

Обследованы 98 бывших рабочих производства каустика, подвергшихся хроническому воздействию паров ртути, которые были распределены в две группы: 1-я (n=44) — не имеющих диагноза хроническая ртутная интоксикация (ХРИ), 2-я (n=54) — с установленным диагнозом ХРИ. С помощью ПЦР-ПДРФ анализа изучены полиморфные варианты генов HSPA1A (+190G/C), HSPA1B (+1267A/G) и HSPA1L (+2437T/C), программы «Диагностика старения: биовозраст» — определены биологический возраст (БВ) и выраженность старения (ВС), определяемая как разница между БВ и календарным возрастом (КВ). Выявлена повышенная частота GG-HSPA1B (+1267A/G) генотипа в группе пациентов с диагнозом ХРИ (p=0,011), отмечено увеличение БВ у носителей GG генотипов (p=0,042) по сравнению с остальными пациентами группы 2. Полученные результаты свидетельствуют о вовлеченности изученного полиморфного локуса (+1267A/G) гена HSPA1B в механизмы формирования и прогрессирования ХРИ и могут быть учтены для выработки персонализированных подходов к профилактике и лечению ХРИ.

Ключевые слова: ртуть; хроническое воздействие; хроническая ртутная интоксикация; белки теплового шока 70; полиморфизм генов; биологический возраст; темпы старения

Chernyak Yu.I., Shevchenko O.I., Lakhman O.L. **Polymorph loci HSPA1 of genes, and biologic age in individuals with chronic exposure to mercury vapors.** East-Siberian Institute of Medical and Ecological Research, 3, 12a m/r, Angarsk, Russian Federation, 665827

Examination covered 98 former workers of causticum production, with chronic exposure to mercury vapors, who were divided into 2 groups: first (n=44) — without chronic mercury intoxication diagnosis, second (n=54) — with chronic mercury intoxication diagnosis. Via PCR-PDRF analysis, the authors studied polymorph variants of genes HSPA1A (+190G/C), HSPA1B (+1267A/G) and HSPA1L (+2437T/C), "Ageing diagnosis: biologic age» program helped to assess biologic age and ageing intensity as difference between biologic age and calendar age. Findings are increased frequency of GG-HSPA1B (+1267A/G) genotype in the group with chronic mercury intoxication diagnosis (p=0.011), increased biologic age in GG genotype carriers (p=0.042), if compared to the rest of group 2. The results obtained prove involvement of the studied polymorph locus (+1267A/G) of HSPA1B gene into mechanisms of chronic mercury intoxication development and progression, and could be considered in elaboration of personified approaches to prevention and treatment of chronic mercury intoxication.

Key words: mercury; chronic exposure; chronic mercury intoxication; heat shock proteins 70; gene polymorphism; biologic age; ageing rate

Патофизиологические механизмы формирования и прогрессирования тяжелого органического поражения головного мозга у больных в отдаленном периоде ХРИ недостаточно изучены [2]. Выявление у пациентов с ХРИ очагов атрофии мозжечка, расцениваемых как признак нейродегенеративных процессов, обусловило интерес к белкам теплового шока (HSP), играющих ключевую роль в патогенезе различных нейродегенеративных заболеваний [11]. Было установлено, что генотипы CC-HSPA1A (+190G/C) и GG-HSPA1B (+1267A/G) имеют высокий предиктивный риск развития ХРИ, а ассоциация названных генотипов и их комбинации у пациентов с диагнозом ХРИ свидетельствовала о значимой роли HSPA1 (HSP70) генов в механизмах формирования и прогрессирования заболевания [5]. Вместе с тем имеются данные о том, что полиморфизм HSPA1L (+2437T/C) может влиять на шаперонную функцию HSP70, а носительство CC генотипа является неблагоприятным для продолжительности жизни человека [9]. Также была отмечена значимая ассоциация между уровнями HSP70 и выраженностью когнитивных нарушений у гериатрических пациентов [8]. Установлена связь старения и некоторых нейродегенеративных заболеваний с нарушением белкового гомеостаза или протеостаза [7].

Очевидно, что неблагоприятные факторы способны интенсифицировать возрастные процессы, обуславливая преждевременное старение и, как следствие, сокращение продолжительности жизни [1]. В результате проведенных исследований была выполнена количественная оценка процессов старения при профессиональных нейротоксикозах, показано ускорение темпов биологического старения у работников химических предприятий с установленным диагнозом ХРИ, подвергшихся воздействию паров металлической ртути [4]. При этом следует отметить отсутствие каких-либо данных об ассоциации полиморфных вариантов HSP генов с показателями преждевременного старения у данной категории больных, которые могли бы способствовать разработке дополнительных критериев оценки индивидуальной чувствительности организма и риска развития заболевания.

Цель работы — исследование зависимости интегральных показателей биологического старения от

носительства генотипов полиморфных локусов HSPA1A генов у бывших рабочих, подвергшихся хроническому воздействию паров металлической ртути.

Материал и методики. Проведено обследование 98 мужчин, занятых ранее в производстве каустика методом ртутного электролиза, которые более 10 лет (за исключением пяти человек) подвергались хроническому воздействию паров металлической ртути на двух предприятиях Восточной Сибири (в 1998 и 2006 гг. переведены на диафрагменную технологию). Обследуемые были распределены в две группы: группа 1 (n = 44) — контактировавшие с ртутью и не имеющие диагноза ХРИ, группа 2 (n = 54) — с установленным диагнозом ХРИ.

Забор образцов крови и исследования выполнены во время углубленных обследований в клинике ВСИМЭИ. От каждого человека было получено информированное согласие на участие в обследовании, одобренное в установленном порядке Комитетом по биомедицинской этике.

Для исследования полиморфных локусов генов HSPA1A (+190G/C, rs1043618), HSPA1B (+1267A/G, rs1061581) и HSPA1L (+2437T/C, rs2227956) использовали венозную кровь, полученную от обследованных по стандартной процедуре в вакутейнеры с K₃ ЭДТА. Кровь до выполнения анализов хранили при температуре -70 °С. ДНК выделяли с помощью комплекта реагентов «ДНК-сорб-В» (Институт эпидемиологии, Москва, Россия), затем последовательно выполняли ПЦР в амплификаторе «Терцик» («ДНК-Технология», Россия) и анализ полиморфизма длины рестрикционных фрагментов. Для генотипирования использовали праймеры, синтезированные фирмой «Медиген» (Новосибирск, Россия), эндонуклеазы рестрикции от «Fermentas»/«Thermo Scientific» (Литва). Структура праймеров, типы рестриктаз и условия проведения амплификации детально описаны в работе [6]. Электрофорез для HSPA1B и HSPA1L генов осуществлялся в 1,5% агарозном геле, для HSPA1A гена — в 7,5% полиакриламидном геле. Результаты реакций оценивались в проходящем УФ-свете после окрашивания этидиумом бромидом.

Определение интегральных показателей, характеризующих БВ, выполнялось с помощью программы

«Диагностика старения: биовозраст», параметры которой детально изложены нами ранее [4].

Статистический анализ выполнен с использованием пакета прикладных программ «Statistica 6.1» (StatSoft, USA) и программы SNPStats [10]. Использовался χ^2 -тест для проверки соответствия равновесию Харди-Вайнберга. Различия между группами по частотам аллелей и генотипов оценивались с помощью точного критерия Фишера (двусторонний тест), для количественных показателей — непараметрический U критерий Манна-Уитни. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. Результаты обследования представлены в табл. 1. Распределение частот

генотипов для изученных полиморфных вариантов генов в обеих группах соответствовало равновесию Харди-Вайнберга. Для полиморфного локуса *HSPA1B* (+1267A/G) выявлены значимые различия в группе пациентов с диагнозом ХРИ, выражающиеся повышенной частотой GG генотипа ($p=0,011$), а также G аллеля (на границе статистической значимости, $p=0,050$). Отметим, что GG генотип был обнаружен у 11 из 54 пациентов группы 2 (20%) и одного обследованного из группы 1 (2%), то есть 11 из 12 носителей данного генотипа имели диагноз ХРИ (97%). Для полиморфных локусов генов *HSPA1A* (+190G/C) и *HSPA1L* (+2437T/C) различия в распределении частот аллелей/генотипов не выявлены.

Таблица 1

Основные характеристики обследованных групп

Ген (полиморфный локус), аллели, генотипы*	Группа 1, n = 44	Группа 2, n = 54	P***
<i>HSPA1B</i> (+1267A/G)			
A	64 (73)	63 (58)	0,050
G	24 (27)	45 (42)	
AA	21 (48)	20 (37)	0,107
AG	22 (50)	33 (43)	0,310
GG	1 (2)	11 (20)	0,011
<i>HSPA1A</i> (+190G/C)			
G	64 (73)	66 (61)	0,096
C	24 (27)	42 (39)	
CC	3 (7)	8 (15)	0,336
GC	18 (41)	26 (48)	0,543
GG	23 (52)	20 (37)	0,155
<i>HSPA1L</i> (+2437T/C)			
T	68 (77)	86 (80)	0,728
C	20 (23)	22 (20)	
CC	2 (5)	2 (4)	1,000
TC	16 (36)	18 (33)	0,832
TT	26 (59)	34 (63)	0,835
Показатели**			
Календарный возраст, лет	49 (42–54)	52,5 (49–56)	0,001
Биологический возраст, лет	52,2 (43,8–59,3)	62,4 (56,1–70,7)	0,000
Выраженность старения, лет	2,85 (–1,7–9)	10,4 (6,4–17)	0,000
Стаж, лет	18 (13–23)	16 (11–21)	0,188

Примечания: результаты представлены в виде: * — абсолютных значений (%), ** — медианы (Me) и интерквартильного размаха (LQ-UQ), *** — различий по U критерию Манна-Уитни.

Таблица 2

Изученные показатели в зависимости от генотипа локуса (+1267) *HSPA1B* гена

Показатель, лет*	Генотип		P**
	GG группы 1 и 2, n = 12	AA+AG группа 2, n = 43	
Календарный возраст	54,5 (49–56,5)	52 (49–56)	0,369
Биологический возраст	70,5 (59,2–81,4)	60,6 (55,6–68,1)	0,042
Выраженность старения	18 (7,6–29,8)	10,2 (3,9–16,4)	0,078
Стаж	17,5 (13,5–22)	16 (11–20)	0,380

Примечания: результаты представлены в виде * — медианы (Me) и интерквартильного размаха (LQ-UQ), ** — различий по U критерию Манна-Уитни.

Обследованные группы существенно различались по КВ и БВ ($p=0,001$ и $p=0,000$ соответственно), выраженности старения ($p=0,000$), что проявлялось в их повышенных значениях у лиц группы 2 по сравнению с группой 1. Следует отметить, что изученные группы обследованных не отличались по стажу работы в контакте с парами ртути. Очевидно, что различия по КВ нивелируют значимость увеличения БВ и ВС в группе 2. При этом обращает на себя внимание обозначившийся факт, что если КВ и БВ превышали (по медиане) соответствующие показатели в группе 1 в 1,07 и 1,2 раза, то ВС — в 3,65 раза.

На следующем этапе были рассмотрены различия по связанным с биологическим возрастом показателям и стажем между группой носителей GG-HSPA1B (+1267A/G) генотипа, включая одного обследованного из группы 1, и пациентами с диагнозом ХРИ, после исключения из нее 11 индивидов (таблица 2). Проведенный анализ выявил у носителей GG генотипов увеличение БВ ($p=0,042$), а также тенденцию той же направленности для ВС ($p=0,078$). Принципиально то, что названные изменения отмечены на фоне отсутствия различий между группами по КВ и стажу.

Необходимо отметить, что в настоящем исследовании оценивались различия между двумя группами бывших рабочих, подвергшихся хроническому воздействию паров ртути, без установленного диагноза (группа 1) и с установленным диагнозом (группа 2) ХРИ. Учитывая предыдущий опыт работы с этой когортой, нельзя исключить, что у некоторых рабочих группы 1 возможно формирование ХРИ в будущем. Анализ полученных результатов выявил всего четыре носителя CC-HSPA1L (+2437T/C) генотипа (по два в каждой группе). Только к одному из них (группа 2) могут быть отнесены предположения, касающиеся неблагоприятных прогнозов на продолжительность жизни [9]: выраженность старения — 19,9 года при календарном возрасте 40 лет. Для остальных трех индивидов этот показатель имел следующие значения: -9,21, -7,3 и 0,18. Интересно, что во всех четырех случаях наблюдалось носительство сочетания CC-HSPA1L и AA-HSPA1B генотипов. К сожалению, имеющиеся данные не позволили рассмотреть различия для CC-HSPA1A (+190G/C) генотипа и сочетания двух гомозигот из редких аллелей (CC-HSPA1A и GG-HSPA1B), значимость которых была показана для большей выборки [5].

Обсуждая значимость полученных результатов, необходимо обратить внимание на некоторые ограничения. Прежде всего, к ним следует отнести: небольшое количество индивидов в группах; отсутствие группы сравнения из практически здоровых лиц, не имевших профессионального контакта со ртутью, которая могла бы позволить получить представление на уровне популяции об ассоциации носительства редкой гомозиготы GG с темпами старения; а также ряд других моментов, которым было уделено внимание в наших работах [3, 5]. Кроме того, в работе отсутствует анализ приоро-

ды выявленных различий от биомаркеров старения (физиологических показателей), который может быть предметом будущих исследований.

Таким образом, выявлена высокая частота GG-HSPA1B (+1267A/G) генотипа в группе пациентов с диагнозом ХРИ, а у носителей GG генотипов — увеличение биологического возраста по сравнению с остальными пациентами с данным заболеванием. Полученные результаты свидетельствуют о вовлеченности изученного полиморфного локуса HSPA1B гена в механизмы формирования и прогрессирования хронической ртутной интоксикации, могут быть учтены для выработки персонализированных подходов к профилактике и лечению ХРИ.

Выводы:

1. Исследование хронического воздействия парами металлической ртути на работающих выявило, что носительство гомозиготы по редкому аллелю GG полиморфного локуса HSPA1B (+1267A/G) не только ассоциирует с высоким риском развития ХРИ, но и характеризуется увеличением биологического возраста индивида.

2. Полученные результаты обосновывают целесообразность их проверки с привлечением экспонированных ртутью групп из различных популяций, в том числе с хронической ртутной интоксикацией.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ (см. REFERENCES стр. 5–11)

1. Кутакова Н.С., Шушкова Т.С., Юдина Т.В. Методология оценки темпов биологического старения в гигиенических исследованиях (обзор литературы) // Вестник РГМУ. — 2013. — № 5–6. — С. 59–63.

2. Лахман О.А., Катаманова Е.В., Константинова Т.Н. и др. Современные подходы к классификации профессиональной интоксикации ртутью // Экология человека. — 2009. — № 12. — С. 22–27.

3. Черняк Ю.И. Ассоциация полиморфных локусов генов HSPA1 с формированием хронической ртутной интоксикации // Экология человека. — 2016. — № 9. — С. 10–14.

4. Шевченко О.И., Катаманова Е.В., Лахман О.А. Темпы биологического старения и их взаимосвязь с нейropsychологическими особенностями у пациентов с профессиональными нейротоксикациями // Экол. чел. — 2017. — № 3. — С. 10–14.

REFERENCES

1. Kutakova N.S., Shushkova T.S., Yudina T.V. Methodology of evaluating biologic ageing speed in hygienic studies (review of literature) // Vestnik RGMU. — 2013. — 5–6. — P. 59–63 (in Russian).

2. Lakhman O.L., Katamanova E.V., Konstantinova T.N., et al. Contemporary approaches to classification of occupational mercury intoxication // Ekologiya cheloveka. — 2009. — 12. — P. 22–27 (in Russian).

3. Chernyak Yu.I. Association of polymorph loci of HSPA1A genes with chronic mercury intoxication development // Ekologiya cheloveka. — 2016. — 9. — P. 10–14 (in Russian).

4. Shevchenko O.I., Katamanova E.V., Lakhman O.L. Biologic ageing speed and its relations with neuropsychic features in patients with occupational neurointoxications // *Ekologiya cheloveka*. — 2017. — 3. — P. 10–14 (in Russian).
5. Chernyak Yu.I., Merinova A.P. HSP70 (HSPA1) polymorphisms in former workers with chronic mercury vapor exposure // *Int J Occup Med Environ Health*. — 2017. — 30 (1). — P. 77–85.
6. Li J.X., Tang B.P., Sun H.P. et al. Interacting contribution of the five polymorphisms in three genes of Hsp70 family to essential hypertension in Uygur ethnicity // *Cell Stress Chaperones*. — 2009. — 4. — P. 355–362.
7. López-Otín C., Blasco M.A., Partridge L. et al. The Hallmarks of aging // *Cell*. — 2013. — 153. — P. 1194–1217.
8. Njemini R., Bautmans I., Onyema O.O. et al. Circulating heat shock protein 70 in health, aging and disease // *BMC Immunol*. — 2011. — 12(24). — 8 p. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3074541/> (accessed 29.02.2015).
9. Singh R., Kølvrå S., Bross P. et al. Reduced heat shock response in human mononuclear cells during aging and its association with polymorphisms in HSP70 genes // *Cell Stress Chaperones*. — 2006. — 3. — P. 208–215.
10. Solé X., Guinó E., Valls J. et al. SNPStats: A web tool for the analysis of association studies // *Bioinformatics*. — 2006. — 22. — P. 1928–1929.
11. Turturici G., Sconzo G., Geraci F. Hsp70 and its molecular role in nervous system diseases // *Biochem Res Int*. — 2011. — 18 p. Available at: <https://www.hindawi.com/journals/bri/2011/618127/> (accessed 14.02.2015).

Поступила 9.08.2017

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

- Черняк Юрий Ильич (Chernyak Yu.I.),
вед. науч. сотр. лаб. иммуно-биохимич. и молекулярно-генетич. иссл. в гигиене ФГБНУ ВСИМЭИ, д-р биол. наук.
E-mail: yuri_chernyak@hotmail.com.
- Шевченко Оксана Ивановна (Shevchenko O.I.),
ст. науч. сотр. лаб. проф. и экологич. обусловленной патологии ФГБНУ ВСИМЭИ, канд. биол. наук. E-mail: oich68@list.ru.
- Лакман Олег Леонидович (Lakhman O.L.),
врио дир. ФГБНУ ВСИМЭИ, проф. РАН, д-р мед. наук, проф. E-mail: lakhman_o_l@mail.ru.

УДК 613.63: 614.71

Мещакова Н.М.¹, Лемешевская Е.П.², Шаяхметов С.Ф.^{1,3}, Журба О.М.¹

ГИГИЕНИЧЕСКИЙ МОНИТОРИНГ ОСНОВНЫХ НЕБЛАГОПРИЯТНЫХ ФАКТОРОВ В ПРОИЗВОДСТВАХ ВИНИЛХЛОРИДА И ПОЛИВИНИЛХЛОРИДА В ВОСТОЧНОЙ СИБИРИ

¹ФГБНУ «Восточно-Сибирский институт медико-экологических исследований», м/р 12а, 3, г. Ангарск, РФ, 665827;²ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет», ул. Красного восстания, 2, г. Иркутск, РФ, 664003;³Иркутская государственная медицинская академия — филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава РФ, м/р Юбилейный, 100, г. Иркутск, РФ, 664049

В статье дана гигиеническая оценка основных неблагоприятных факторов в производствах винилхлорида (ВХ) и поливинилхлорида (ПВХ), представлены данные по ретроспективной оценке загрязненности воздуха рабочей зоны ВХ и 1,2 дихлорэтаном за многолетний период наблюдений. Показано значительное улучшение гигиенической обстановки на указанных производствах, в частности, существенное снижение концентраций вредных веществ и пыли полимера в воздухе рабочей зоны за счет модернизации оборудования, совершенствования технологического процесса.

Ключевые слова: производства винилхлорида и поливинилхлорида; условия труда; ретроспективная оценка химического фактора

Meshchakova N.M.¹, Lemeshevskaya E.P.², Shayakhmetov S.F.^{1,3}, Zhurba O.M.¹ **Hygienic monitoring of major hazards in vinyl chloride and polyvinyl chloride production in East Siberia.** ¹East-Siberian Institute of Medical and Ecological Research, 3, 12a m/r, Angarsk, Russian Federation, 665827; ²Irkutsk State Medical University, 2, Krasnogo Vosstaniya str., Irkutsk, Russian Federation, 664003; ³Irkutsk State Medical Academy — Branch of Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, 100, Yubileiniy m/d, Irkutsk, Russian Federation, 664049