

УДК 613.634; 616.248

Васильева О.С.¹, Кузьмина Л.П.^{2,3}, Коляскина М.М.^{2,3}

ПРОФЕССИОНАЛЬНАЯ БРОНХИАЛЬНАЯ АСТМА ОТ ВОЗДЕЙСТВИЯ АЭРОЗОЛЕЙ ПОЛИВИНИЛХЛОРИДА: ФЕНОТИПЫ ЗАБОЛЕВАНИЯ

¹ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, ул. Островитянова, 1, Москва, Россия, 117997;

²ФГБНУ «Научно-исследовательский институт медицины труда имени академика Н.Ф. Измерова», пр-т Буденного, 31, Москва, Россия, 105275;

³ФГАОУ ВО «Первый московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, ул. Трубецкая, 8/2, Москва, Россия, 119991

Введение. Механизм развития профессиональной бронхиальной астмы (ПБА) от воздействия аэрозолей поливинилхлорида (ПВХ) до конца не ясен. Многогранность свойств компонентов, входящих в состав аэрозолей ПВХ, указывает на возможность развития ПБА у рабочих с участием как неиммунных, так и иммунных механизмов.

Цель исследования — изучение клинических и молекулярно-генетических особенностей формирования ПБА на рабочем месте мясоупаковщиков.

Материалы и методы. Проведено обследование 113 работников мясокомбината мужского и женского пола. Выявлена группа лиц (48 человек), имевших ежедневный контакт с токсико-аллергенными аэрозолями, которые в виде дыма выделялись в рабочую зону от расплавленной ПВХ — пленки в процессе упаковки мясной продукции. Всем обследованным были проведены клинико-функциональные исследования бронхолегочной системы и молекулярно-генетические исследования: выявление гипосекреторных аллелей гена α -1ИП; определение полиморфизма генов GSTM1 и GSTT1.

Результаты и обсуждение. Исследование показало, что экспозиция продуктов деградации ПВХ вызывает раздражение и сенсибилизацию дыхательных путей, видимых слизистых и кожных покровов. У лиц, проработавших 5–10 лет, выявлены обратимые обструктивные нарушения вентиляции легких с гиперчувствительностью бронхов (ГЧБ) к производственным факторам (30 человек) и симптомами БА (18 человек) иммунного и неиммунного генеза. Определены фенотипы БА: профессиональная — иммунная и неиммунная (11 человек) и агравированная условиями труда (7 человек). Установлено, что индивидуальными факторами риска развития ПБА у мясоупаковщиков являются: наличие гипосекреторного RmZ варианта гена α -1ИП и делеция генов глутатион-S-трансферазы (GSTM1 0/0 и GSTT1 0/0). Полученные данные свидетельствуют о том, что астма мясоупаковщиков является мультифакторным заболеванием.

Выводы: Анализ профанамнеза и профмаршрута, физикальных изменений и нарушения ФВД свидетельствуют о результате ежедневного раздражающего и сенсибилизирующего воздействия токсических паров, присутствующих на рабочем месте. Выявленные особенности развития БА позволили выделить разные фенотипы заболевания: истинная ПБА, иммунная (аллергической), неиммунная, БА, агравированная условиями труда. Выявленные связи между гипосекреторными вариантами α 1-ИП, носительством нулевых аллелей генов глутатион-S-трансферазы (GSTM1 и GSTT1), развитием ПБА и степенью ее тяжести, указывают на то, что астма упаковщиков является мультифакторным заболеванием.

Ключевые слова: аэрозоли поливинилхлорида; профессиональная бронхиальная астма мясоупаковщиков; фенотипы; мультифакторное заболевание

Для цитирования: Васильева О.С., Кузьмина Л.П., Коляскина М.М. Профессиональная бронхиальная астма от воздействия аэрозолей поливинилхлорида: фенотипы заболевания. *Мед. труда и пром. экол.* 2018. 12: 14–18. <http://dx.doi.org/10.31089/1026-9428-2018-12-14-18>

Для корреспонденции: Коляскина Мария Михайловна, ст. науч. сотр. лаб. медико-биологических исследований ФГБНУ «НИИ МТ», препод. каф. мед. труда, авиац., космич. и водолазн. медицины ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России, канд. мед. наук. E-mail: biochimiamt@mail.ru

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Olga S. Vasilyeva¹, Lyudmila P. Kuzmina^{2,3}, Maria M. Kolyaskina^{2,3}

OCCUPATIONAL BRONCHIAL ASTHMA CAUSED BY EXPOSURE TO POLYVINYL CHLORIDE: PHENOTYPES OF THE DISEASE

¹Pirogov Russian National Research Medical University, 1, Ostrovitianov str., Moscow, Russia, 117997;

²Izmerov Research Institute of Occupational Health, 31, Budennogo Ave., Moscow, Russia, 105275;

³I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, 8/1, Trubetskaya str., Moscow, Russia, 119991

Introduction. Mechanism underlying development of occupational bronchial asthma (OA) caused by exposure to polyvinyl chloride (PVC) aerosols is not completely clear. Complex properties of PVC aerosols components indicate possible development of OA among workers via both non-immune and immune mechanisms.

Objective is to study clinical and genetic characteristics of occupational bronchial asthma development at meat packers' workplace.

Materials and methods. Examination covered 113 male and female meat-processing plant workers. A group (48 people) appeared to have daily contact with toxic-allergenic aerosols which were released as a smoke into the working area from molten PVC membrane during the meat products packing. All the examinees underwent clinical and functional tests of bronchopulmonary system and molecular genetic studies: identification of hyposecretory alleles of α -1IIP gene; determination of genetic polymorphism of GSTM1 and GSTT1.

Results and discussion. The study proved that exposure to PVC degradation products causes irritation and sensitization of the respiratory tract, visible mucous membranes and skin. The examinees with 5–10 years of service demonstrated reversible obstructive pulmonary ventilation disorders with bronchial hypersensitivity to occupational factors (30 people) and symptoms of bronchial asthma (18 people) of immune and non-immune origin. The asthma phenotypes were determined: occupational — immune and non-immune (11 people) and aggravated by work conditions (7 people). The study proved that individual risk factors of occupational bronchial asthma in meat-packers are: hyposecretory PiMZ variant of $\alpha 1$ -PI gene and deletion of glutathione-S-transferase genes (GSTM1 and GSTT1). The findings prove that meatpackers' asthma is a multifactorial disease.

Conclusion. Hyposecretory alleles of $\alpha 1$ -PI gene appeared to participate in occupational bronchial asthma development. Identified relationships between hyposecretory variants of $\alpha 1$ -PI gene, null alleles of glutathione-S-transferase genes (GSTM1 and GSTT1) carriage, occupational bronchial asthma development and severity suggest that meat-packers' asthma is a multifactorial disease. This could be an explanation of various phenotypes of occupational bronchial asthma. Problem of occupational bronchial asthma development due to influence of PVC pyrolysis products necessitates further wide clinical, hygienic and molecular genetic studies.

Keywords: polyvinyl chloride aerosols; occupational asthma of meat packers; phenotypes; multifactorial disease

For citation: Vasilyeva O.S., Kuzmina L.P., Kolyaskina M.M. Occupational bronchial asthma caused by exposure to polyvinyl chloride: phenotypes of the disease. *Med. truda i prom. ekol.* 2018. 12: 14–18. <http://dx.doi.org/10.31089/1026-9428-2018-12-14-18>

For correspondence: Maria M. Kolyaskina, senior researcher of Laboratory of Medical and Biological Research, IRIOH; lecturer, Department of Occupational Medicine, Aviation, Space and Diving Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Cand. Med. Sci. E-mail: biochimiamt@mail.ru

Sponsorship: The study had no sponsorship.

Conflict of interests: The authors declare no conflict of interests.

Введение. Одной из причин роста первичных случаев БА среди лиц трудоспособного возраста является ежедневный контакт с аэрозолями токсико-аллергенного действия на рабочем месте. Согласно международной статистике, БА, связанная с условиями труда, составляет от 7,5 до 15% всех ежегодно зарегистрированных первичных случаев астмы [1,2]. В настоящее время во всем мире принята единая классификация клинических фенотипов БА, развитие которой прямо или косвенно обусловлено экспозицией аллергенов и воздушных загрязнителей на рабочем месте.

Наряду с профессиональной астмой (ПА) большое внимание привлекает к себе так называемая «астма, aggravated условиями труда», то есть астма, имевшая место в анамнезе, течение которой усугубляется под воздействием профессиональных факторов [3,4].

В настоящее время насчитывается более 300 агентов высокой (ВММ) и низкой молекулярной массы (НММ), которые способны вызвать развитие БА на рабочем месте.

Среди факторов риска ПБА присутствует экспозиция ПВХ материалов, в состав которых входят вещества НММ, обладающие раздражающим, токсическим и аллергенным свойствами. Это — диоксины, цианиды, моно- и дифталаты и др. Особое место среди них занимают фталаты — эфиры фталевой кислоты, способные вызвать местные и системные гиперчувствительные реакции. Изделия из ПВХ повсеместно используются в бытовых и производственных условиях. Одним из путей экспозиции этого вещества является широко распространенный производственный процесс обертки и упаковки пищевых продуктов, в частности, мясных, путем нагревания ПВХ-пленки до температуры плавления (пиролизиса) от 76° до 150°С. Впоследствии выделяется едкий, раздражающий дым, содержащий токсические вещества, частицы которого проникают глубоко в дыхательные пути, вызывая раздражение и сенсибилизацию [5–8].

Патогенные свойства фталатов подтверждены экспериментальными и клинико-иммунологическими исследованиями, проведенными в последние десятилетия зарубежными авторами [9,10]. В результате ингаляции аэрозолей пиролизиса пластиковых материалов у рабочих с высокой частотой развивались респираторные и внелегочные сим-

птомы: кашель с мокротой, лихорадочные состояния, боли в грудной клетке, эпизоды затрудненного дыхания, миалгии, артралгии, плохое общее самочувствие. У группы экспонированных лиц выявлены сниженные показатели FEV1 и FEF50 после рабочей смены. Риск развития симптомов астмы среди этих лиц был достоверно выше, чем у других работников [OR — 8,6 (95% CI, 1.3–56.7)]. Серия проведенных экспериментальных анализов *in vitro* показала, что низкие концентрации ингаляционных фталатов приводят к активации иммунной системы, в то время как высокие дозы оказывают подавляющий эффект. Углубленное изучение условий труда оберточников готовой мясной продукции и полуфабрикатов показало присутствие в рабочей зоне дыхания не только паров ПВХ, но и дыма, выделяющегося от наклеивания торговой марки (лейбла) в нагретом состоянии [11].

По данным литературных источников, ежедневный контакт в течение 4–6 часов с ПВХ-аэрозолями даже в небольших концентрациях может привести к развитию БА. Это заболевание было впервые обнаружено европейскими авторами среди мясоупаковщиков в 1973 г. и получило название «meat wrapper's asthma».

Механизм развития «meat wrapper's asthma» до конца не ясен. Многогранность свойств компонентов, входящих в состав аэрозолей ПВХ, указывает на возможность развития ПБА у рабочих с участием как неиммунных, так и иммунных механизмов [12]. В отечественной литературе, к сожалению, сведения о проведенных исследованиях в данной области отсутствуют.

Риск развития ПБА, как и любого другого заболевания, связан не только с воздействием неблагоприятных факторов, но и с индивидуальной чувствительностью организма, в том числе и состоянием механизмов индивидуальной защиты [13–15,17]. К последним относится функциональное состояние генов глутатион-S-трансферазы (GST). В здоровом организме гены GST, в частности, GSTM1 и GSTT1, осуществляют защитную функцию от воздействия токсических веществ, то есть детоксикацию, и предотвращают развитие оксидативного стресса [13,14].

Подверженность развитию легочного заболевания под воздействием неблагоприятных профессиональных факторов обусловлена также и наследственным дефицитом $\alpha 1$ -ингибитора протеиназ ($\alpha 1$ -ИП) [15].

Цель исследования — изучение клинических и молекулярно-генетических особенностей формирования ПБА на рабочем месте мясоупаковщиков.

Материалы и методы. Проведено когортное рандомизированное проспективное исследование 113 работников мясокомбината разных профессий.

Была выделена 1 группа мясоупаковщиков в составе 48 человек (12 мужчин и 36 женщин), имевших повседневный контакт с продуктами деградации ПВХ. Средний возраст работников находился в пределах $40,1 \pm 3,68$ года; профессиональный стаж — $11,7 \pm 1,9$ года.

Вторую группу сравнения составили 42 человека — работники мясокомбината, не контактирующие с ПВХ-аэрозолями. В третью, контрольную группу, вошли практически здоровые представители административно-хозяйственной части мясокомбината (23 человека). Лица всех 3-х групп были сопоставимы по возрасту, полу и стажу работы.

В дизайн обследования входили: анкетный скрининг; общетерапевтический осмотр и физикальное обследование; спирометрия в производственных и амбулаторных условиях с определением основных показателей легочной функции: объема форсированного выдоха за первую секунду — (FEV1), жизненной емкости легких — (VC), форсированной жизненной емкости легких FVC, отношения FEV1/FVC, кривой «поток-объем» (спироанализатор Pnemoscreen, фирма «Jaeger»); бронходилатационный тест (ингаляция вентолина от 200 мкг до 400 мкг) и бронхоконстрикторный — метахолиновый тест (раствором метахолина от 0,03 до 8 мкг/мл); мониторинг пиковой скорости на выдохе (PEF) — пикфлоуметрия — в динамике экспозиции и элиминации производственных аэрозолей. Функциональные исследования и оценка состояния легочной вентиляции проводились по методикам, разработанным европейскими и отечественными учеными [16]. Наряду с клинико-функциональными исследованиями проводились и молекулярно-генетические: выявление мутантных аллелей гена α -ИП; определение полиморфизма генов GSTM1 и GSTT1 (метод ПЦР на амплификаторе «Терцик» фирмы «ДНК-технология»).

Статистическая обработка результатов проведена с помощью пакета статистических прикладных программ Statistica for Windows, Release 6.0 StatSoft, Inc.

Результаты и обсуждение. По данным интервьюирования и физикального обследования у 52 (46,0%) работников мясокомбината были выявлены жалобы и объективные признаки респираторной патологии, сопровождающиеся аллергическими реакциями у 35 из них (30,9%). Среди них упаковщиков было подавляющее большинство — 28 человек (24,7%), $p_{1-3} < 0,001$.

Характер жалоб и респираторные симптомы мясоупаковщиков указывали на признаки раздражения, сенсibili-

зации и преходящей обструкции дыхательных путей, беспокоящие преимущественно в рабочие часы.

Была отмечена тенденция к росту числа лиц с жалобами и физикальными изменениями по мере увеличения стажа работы в основной группе со статистической достоверностью ($p < 0,02$). Большинство лиц с респираторными симптомами (27 человек) имело контакт с веществами токсико-аллергенного действия на протяжении 5 и более лет. Анализ данных анкетного скрининга показал, что уже в первые 2 года работы около 1/3 упаковщиков ощущали раздражение дыхательных путей дымом ПВХ-пленки с эпизодами затрудненного дыхания вплоть до приступов удушья.

Результаты спирографии, проведенной до начала работы, выявили легкие обструктивные нарушения вентиляционной функции у 18 упаковщиков (37,5% от числа лиц в 1 группе). К концу смены обструкция дыхательных путей умеренной и значительной степени была зарегистрирована у 21 человека (48,8%) с полной обратимостью от ингаляции бронходилататора. Подобной динамики не было отмечено у работников других профессий. Показатели спирографии среди обследованных групп были значимо ниже с высокой статистической достоверностью ($p_{1-2} < 0,005$; $p_{1-3} < 0,001$) среди упаковщиков (таблица).

Наличие гиперчувствительности дыхательных путей к производственным аэрозолям у 18 работников в основной группе было подтверждено результатами мониторинга PEF (рис.). В рабочие дни коэффициент разброса PEF был значительно выше, чем в выходные дни ($KD=15,8\%$ в сравнении с $KD=7,3\%$). Разница разброса показателей в период экспозиции и элиминации производственных аэрозолей оказалась статистически достоверной с высокой степенью вероятности ($p < 0,001$).

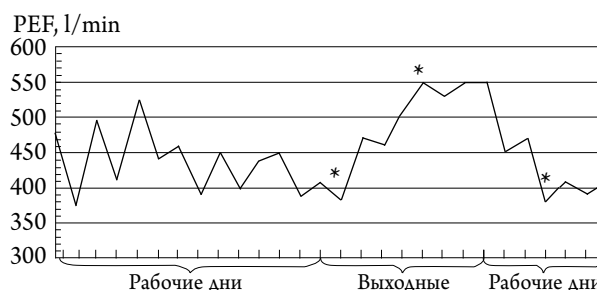


Рисунок. Мониторинг пикфлоуметрии в динамике рабочих и выходных дней у обследованных упаковщиков
Figure. Peak flowmetry monitoring in working days and days-off for examined meat-packers

Примечание: *разброс показателей Δ PEF в выходные и рабочие дни статистически достоверен: $p < 0,003$.

Таблица

Показатели функции внешнего дыхания (ФВД) у работников мясокомбината в динамике рабочей смены (средние данные по группам)
Respiratory function parameters in meat-processing enterprise workers during a working shift (average data by groups)

Показатель ФВД	1 группа (n=48)		2 группа (n=42)		3 группа (n=23)	
	До работы	После работы	До работы	После работы	До работы	После работы
FVC	77,4	71,4*	99,7	97,8	102,3	103,4
FEV1	77,6	69,8*	88,0	86,7	98,5	98,3
FEV1/FVC	88,1	85,4	85,9	84,0	103,2	102,6
PEF	78,1	70,5**	81,6	80,2	94,8	96,6

Примечания: * $p_{1-2} < 0,005$; ** $p_{1-3} < 0,001$.

Руководствуясь международными и отечественными критериями диагностики БА и оценки ее степени тяжести 18 (37,5%) мясоупаковщикам был поставлен диагноз БА разной степени тяжести [24–26]: интермиттирующей БА — 7 человек (14,6%); легкой персистирующей БА — 8 человек (16,7%), персистирующей средней тяжести — 3 человека (6,25%).

У 11 мясоупаковщиков генез заболевания был расценен как полностью соответствующий критериям ПА: проявление симптомов заболевания на рабочем месте; улучшение самочувствия с купированием симптомов вне работы; регулярное проявление астматических реакций после рабочей смены; нарастание гиперчувствительности к аэрозолям ПВХ к концу рабочей недели [21–24].

Иммунный генез ПА определен у 6 человек с атопией и внелегочными реакциями сенсибилизации, которые работали не менее 5 лет в контакте с токсико-аллергенными аэрозолями. ПА, диагностированная у мясоупаковщиков со стажем работы 1–2 года, при отсутствии атопии, аллергических реакций и отрицательных диагностических тестов на сенсибилизацию дыхательных путей соответствовала фенотипу неиммунной астмы [19,25].

У 7 работников, имевших диагноз астмы в анамнезе, гиперчувствительные реакции дыхательных путей к аэрозолям ПВХ были расценены как симптомокомплекс БА, агgravированной условиями труда [21,22,24]. Среди лиц других профессий диагноз БА интермиттирующей и легкой персистирующей степени тяжести, не связанной с условиями труда, был установлен трем работникам.

Исследование генетического полиморфизма гена $\alpha 1$ -ИП у работников с ПБА и БА, агgravированной условиями труда, выявило наличие гетерозиготных дефицитных вариантов $PiMZ$ у 5,5% лиц с профессиональным стажем более 10 лет. Таким образом, формирование БА у обследованных больных с дефицитным вариантом $\alpha 1$ -ИП имело генетически-детерминированный характер, реализованный воздействием ПВХ.

При анализе результатов распределения частоты гомозигот по нулевому аллелю генов глутатион-S-трансферазы ($GSTM1$ 0/0, $GSTT1$ 0/0) у больных БА в сравнении с лицами, не имеющими признаков бронхолегочной патологии, выявлено достоверное превышение лиц с отсутствием ферментов $GSTM1$ 0/0–65% ($\chi^2_1=9,143, p=0,002$) и $GSTT1$ 0/0–60% ($\chi^2_2=1,651, p=0,199$). Кроме того, у 3-х работников с ПА средней степени тяжести наблюдалось одновременное наличие делеции по двум генам, т. е. формирование ПБА происходит на фоне генетически детерминированного нарушения в системе детоксикации ксенобиотиков.

Индивидуальный анализ лиц с одновременным наличием гипосекреторного варианта гена $\alpha 1$ -ИП — $PiMZ$ и дефицитного гена $GSTM1$ 0/0 или $GSTT1$ 0/0 выявил более раннее начало (через 2–5 лет) и прогрессирующее течение БА в условиях воздействия токсических аэрозолей.

Выводы:

1. Анализ выявленных физикальных изменений со стороны органов дыхания (46,0%) и нарушения ФВД (62,5%) у значительного количества работников жалоб, а также анализ профанамнеза и профмаршрута свидетельствуют о результате ежедневного раздражающего и сенсибилизирующего воздействия токсических паров, присутствующих на рабочем месте.

2. У 43,8% (из 48) мясоупаковщиков регистрировались ирритативные и аллергические реакции дыхательных путей и кожных покровов, сопровождающиеся в 26,2% случаев обструктивными обратимыми нарушениями ФВД со ста-

тистически достоверным снижением FEV1 и FVC в конце рабочего дня от базовых значений ($p<0,01$).

3. Бронхиальная астма мясоупаковщиков разной степени тяжести выявлена у 18 из 48 обследованных (37,5%) с определением профессионального генеза у 11 человек и астмы, агgravированной условиями труда (7 человек) на основании проведения клинко-гигиенических параллелей, сопоставления симптомов заболевания с профанамнезом и профмаршрутом, а также падение PEF во время работы на 25–31% от базисного значения, положительный бронхоконстрикторный тест после контакта с ПВХ.

4. Выявленные особенности развития БА позволили выделить разные фенотипы заболевания: истинная ПБА у 11 работников, иммунная (аллергической) у 6 человек, неиммунная у 5 человек, БА, агgravированная условиями труда, у 7 работников, у которых в анамнезе была астма до начала контакта с ПВХ.

5. Выявлены связи между гипосекреторными вариантами $\alpha 1$ -ИП, носительством нулевых аллелей генов глутатионтрансферазы ($GSTM1$ и $GSTT1$), развитием ПБА и степенью ее тяжести, которые указывают на то, что астма упаковщиков является мультифакторным заболеванием. Этим можно объяснить формирование различных фенотипов ПБА.

6. Проблема развития ПБА от воздействия продуктов пиролиза ПВХ является актуальной. Это указывает на необходимость проведения дальнейших широкомасштабных клинко-гигиенических и молекулярно-генетических исследований, результаты которых позволят разработать систему профилактических мероприятий.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ (см. REFERENCES

пп. 1–12, 18–20, 22–24)

- Кузьмина А.П., Безрукавникова А.М., Лазарашвили Н.А., Софронова Е.В. Новые технологии ДНК-диагностики генетического биохимического полиморфизма. Актуальные проблемы «Медицины труда». Сборник трудов института. Под редакцией академика РАМН Н.Ф. Измерова. М.; 2006: 504–17.
- Кузьмина А.П., Ковчан О.В., Елов А.А., Черкасов Е.Г. Аллель — специфичный ПЦР-скрининг Z и S мутаций гена $\alpha 1$ -ингибитора протеиназ. Конференция «Актуальные вопросы гематологии и трансфузиологии»: Сб. тезисов. Санкт-Петербург; 2002.
- Васильева О.С., Черняк А.В., Неклюдова Г.В., Науменко Ж.К., Рослая Н.А. Клинико-функциональные методы обследования в диагностике профессиональных бронхолегочных заболеваний. В кн: «Профессиональные заболевания органов дыхания» под ред. акад. РАН Н.Ф. Измерова, акад. РАН А.Г. Чучалина. Москва, «Гэотар-Медиа» 2015: 607–34.
- Кузьмина А.П., Хотулева А.Г. Молекулярные механизмы нозологической синтропии профессиональной бронхиальной астмы. В кн: «Профессиональные заболевания органов дыхания» под ред. акад. РАН Н.Ф. Измерова, акад. РАН А.Г. Чучалина. Москва, «Гэотар-Медиа» 2015: 180–7.
- Чучалин А.Г., Айсанов З.Р., Белевский А.С., Бушманов А.Ю. Васильева О.С., Мазитова Н.Н. и соавт. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению бронхиальной астмы. РРО. Пульмонология. 2014; 2: 11–32.
- Профессиональная бронхиальная астма. Российская Ассоциация врачей и специалистов Медицины труда. М.; 2017.
- Васильева О.С., Соркина Н.С. Профессиональная бронхиальная астма. В кн: Профессиональные заболевания органов дыхания под ред. акад. РАН Н.Ф. Измерова, акад. РАН А.Г. Чучалина. Москва, «Гэотар-Медиа»; 2015: 338–63.

26. Коптяева Ю.В. Связь полиморфизма генов GSTT1 и GSTM1 с тяжестью атопической бронхиальной астмы. Сборник статей по материалам V конгресса молодых ученых и специалистов «Наука о человеке». Под ред. Л.М. Огородовой, Л.В. Каплевича. Томск, СибГМУ; 2004.

27. Васильева О.С., Кузьмина Л.П., Кулемина Е.А., Коляскина М.М. Клинические и молекулярно-генетические аспекты формирования бронхиальной астмы мясоупаковщиков. *Пульмонология*. 2012; 3: 39–45

REFERENCES

1. Tarlo S., Cullinan P., Nemery B. Occupational and Environmental Lung Diseases: Diseases from Work, Home, Outdoor and Other Exposures; 2010. <http://search.barnesandnoble.com/Occupational-and-Environmental-Lung-Diseases/Susan-Tarlo/e/97804705115945>
2. Xaver Baur. Bronchial asthma and COPD due to irritants in the workplace — an evidence-based approach. *J of Occup. Med. and Toxicology*. 2012; 7 (9): 73–9.
3. Burge PS. Occupational asthma. In: Barnes P, Rodger IW, Thomson WNC, end. Asthma: Basic Mechanisms and Clinical Management. London, Academic Press. 1988: 465–82.
4. Nemery B. Occupational asthma for clinicians. *Breathe*. 2004; 1: 25–32.
5. Pauli G., Bessot J.C., Kopferschmitt M.C., el. al. Meat wrapper's asthma: identification of the cause agent. *Clin Allergy*. 1980; 10: 263
6. Malo J.L., Cartier A. Pineault L. Dugas M. Desjardins A. Occupation asthma due to polyethylene shrink wrapping (paper wrapper's asthma). *Thorax*. 1992; 47: 759
7. Butala JH, David RM, Gans G, McKee RH, Guo TL, Peachee VL, et al. 2004. Phthalate treatment does not influence levels of IgE or Th2 cytokines in B6C3F1 mice. *Toxicology*. 2001: 77–85.
8. What are phthalates and do they cause asthma? science4public. September 25, 2014. <https://sciencetranslationblog.wordpress.com/2014/09/25/what-are-phthalates-and-do-they-cause-asthma>.
9. Jouni J.K., Jaakkola and Trudy L. Knight. The Role of Exposure to Phthalates from Polyvinyl Chloride Products in the Development of Asthma and Allergies: A Systematic Review and Meta-analysis. *Environ Health Perspect*. 2008; 116: 845–53.
10. The association between phthalate exposure and asthma. <https://www.sciencedirect.com/science/journal/1607551X> 2012; 28 (7) Supplement: S28-S36.
11. Phthalates are everywhere, and a tidal wave of new research has documented their wide-ranging negative health impacts, but what are the real risks? <https://www.theguardian.com/lifeand-style/2015/feb/10/phthalates-plastics-chemicals-research-analysis>
12. Anette Kocbach Bølling, Jørn A Holme, Carl Gustaf Bornehag, Unni C Nygaard, Randi J Bertelsen, Eewa Nånberg, Johanna Bodin, Amrit Kaur Sakhi, Cathrine Thomsen, and Rune Becher. Pulmonary phthalate exposure and asthma — is PPAR a plausible mechanistic link? *EXCLI J*. 2013; 12: 733–59.
13. Kuz'mina L.P., Bezrukavnikova L.M., Lazarashvili N.A., Sofronova E.V. New technologies of DNA-diagnosis of genetic biochemical polymorphism. In: Izmerov N.F., Acad., ed. *Aktual'nye*

problemy «Meditsiny truda». Collected works of the Institute. Moscow; 2006: 504–17 (in Russian).

14. I-Jen Wang, JJ Karmaus, Su-Lien Chen, J W Holloway, S Ewart. Effects of phthalates exposure on asthma may be mediated through alternations in DNA methylation. *Clin Epigenetics*. 2015; 7(1): 23–8.

15. Kuz'mina L.P., Kovchan O.V., YOLOV A.A., Cherkasov E.G. Allele-specific PCR-screening of Z and S-mutations of $\alpha 1$ -PI gene. Conference «Topical problems of hematology and transfusiology»: Collected articles. St. Petersburg; 2002 (in Russian).

16. Vasil'eva O.S., Chernyak A.V., Neklyudova G.V., Naumenko Zh.K., Roslaya N.A. Clinical and functional methods in diagnosis of occupational broncho-pulmonary diseases. In: N.F. Izmerov, RASc Acad., A.G. Chuchalin, RASc Acad., eds. *Occupational diseases of respiratory organs*. Moscow, «Gehotar-Media» 2015: 607–34 (in Russian).

17. Kuz'mina L.P., Khotuleva A.G. Molecular mechanisms of nosologic syntropia of occupational bronchial asthma. In: N.F. Izmerov, RASc Acad., A.G. Chuchalin, RASc Acad., eds. *Occupational diseases of respiratory organs*. Moscow, «Gehotar-Media» 2015: 180–7 (in Russian).

18. Bernstein IL, Bernstein DI, Chan-Yeung M, Malo JL. Definition and classification of asthma in the workplace. In: *Asthma in the workplace*, 4th ed., Malo J.L., Chan-Yeung M., Bernstein D.I. (Eds), CRC Press, Boca Raton, FL; 2013: 1–5.

19. Global initiative for asthma. (GINA 2018). <http://www.ginasthma.com>.

20. Chuchalin A.G., Ajsanov Z.R., Belevskij A.S., Bushmanov A.Yu. Vasil'eva O.S., Mazitova N.N. et al. Federal clinical recommendations on diagnosis and treatment of bronchial asthma. *RRO. Pul'monologiya*. 2014; 2: 11–32 (in Russian).

21. *Occupational bronchial asthma*. Russian Association of doctors and specialists in occupational medicine. Moscow; 2017 (in Russian).

22. Dinesh R., Iver Vivek N. Occupational asthma: diagnostic challenges and management dilemmas. *Current Opinion in Pulmonary Medicine*: March 2017, 23 (2): 177–83.

23. British guidelines on the management of asthma. Revised 2017. <https://www.brit-thoracic.org.uk>

24. Lemiere C., Bernstein D. Occupational asthma: Management, prognosis and prevention. 2017. www.uptodate.com/contents/occupational-asthma.

25. Vasil'eva O.S., Sorkina N.S. Occupational bronchial asthma. In: N.F. Izmerov, RASc Acad., A.G. Chuchalin, RASc Acad., eds. *Occupational diseases of respiratory organs*. Moscow, «Gehotar-Media» 2015: 338–63 (in Russian).

26. Koptyaeva Yu.V. Relationships of genes GSTT1 and GSTM1 polymorphisms with severity of atopic bronchial asthma. In: L.M. Ogorodova, L.V. Kapilevich, eds. *Collected articles on materials of V Congress of young scientists and specialists «Science of human»*. Tomsk, SibGMU; 2004 (in Russian).

27. Vasil'eva O.S., Kuz'mina L.P., Kulemina E.A., Kolyaskina M.M. Clinical and molecular genetic aspects of bronchial asthma development in meat-packers. *Pul'monologiya*. 2012; 3: 39–45 (in Russian).

Поступила 21.11.2018