

DOI: <http://dx.doi.org/10.31089/1026-9428-2019-59-4-196-205>

УДК 001.89:[613.6+504.75]

© Коллектив авторов, 2019

Рукавишников В.С., Лахман О.А., Шаяхметов С.Ф., Соседова Л.М., Бодиенкова Г.М., Мещаклова Н.М., Лещенко Я.А., Журба О.М., Ефимова Н.В., Катаманова Е.В., Кудяева И.В., Панков В.А., Черняк Ю.И.

## Итоги фундаментальных исследований Восточно-Сибирского института медико-экологических исследований по основным проблемам медицины труда и экологии человека (к 60-летию института)

ФГБНУ «Восточно-Сибирский институт медико-экологических исследований», 12А мкр, 3, г. Ангарск, Россия, 665827

Решение современных проблем медицины труда и экологии человека не только дает возможность реализации мероприятий, направленных на укрепление здоровья работающих, но и определяет будущее качество жизни населения страны. Выполнение фундаментальных исследований, ориентированных на изучение патогенеза ведущих профессиональных и экологически обусловленных заболеваний, и разработка научно-практических мероприятий по совершенствованию методов их диагностики, лечения и профилактики остаются основными в деятельности института и отвечают приоритетным направлениям стратегии научно-технологического развития страны и ключевым задачам Указа Президента РФ от 07.05.2018 г.

Представленные в обзоре результаты длительных исследований института по изучению влияния ряда токсикантов (ртуть, свинец, винилхлорид и комплекса токсических нейротропных веществ, образовавшихся при пожарах) позволили впервые разработать научно-методические основы моделирования токсических энцефалопатий. Изучены особенности формирования нарушений биоэлектрической активности головного мозга, выявлены нарушения метаболического и миогенного механизмов регуляции церебрального кровотока и эластико-тонических свойств артерий. Исследования позволили разработать классификацию интоксикаций комплексом нейротропных токсических веществ, методы прогнозирования их развития. Представлено обоснование возможности формирования у лиц с хронической ртутной интоксикацией самостоятельного профессионального заболевания — офталмомеркуриализма. Обоснована концепция аутоиммуновоспалительного прогрессивного течения профессиональной токсической энцефалопатии. Впервые установлено, что наночастицы серебра инкапсулированные в природную полимерную матрицу — арабиногалактан — способны проникать через гематоэнцефалитический барьер и длительно сохраняться в нервной ткани, вызывая прогрессирующие морфофункциональные нарушения клеточной и внутриклеточной ее организации. Обоснована необходимость в разработке новых методологических подходов к оценке нанобезопасности. Разработана экспериментальная модель оценки нейротоксических свойств нанокмппозитов.

При изучении влияния вибрации на организм установлено, что у пациентов с вибрационной болезнью в постконтактном периоде (после прекращения работы с виброинструментом) длительно сохраняются ранее сформированные очаги патологической активности и изменения биоэлектрической активности с межполушарной асимметрией. Установлены общие закономерности изменений в центральных афферентных проводящих структурах и периферических нервах, обусловленные нейрхимическими сдвигами в определенных специализированных структурах нервной ткани. Представлены материалы о влиянии промышленных выбросов на заболеваемость детского населения. При изучении ответных адаптивных реакций организма на иммуноотропное хроническое воздействие выявлена этапность изменения показателей иммунитета.

**Ключевые слова:** фундаментальные исследования; профессиональные заболевания; экология; методы идентификации; профилактика

**Для цитирования:** Рукавишников В.С., Лахман О.А., Шаяхметов С.Ф., Соседова Л.М., Бодиенкова Г.М., Мещаклова Н.М., Лещенко Я.А., Журба О.М., Ефимова Н.В., Катаманова Е.В., Кудяева И.В., Панков В.А., Черняк Ю.И. Итоги фундаментальных исследований Восточно-Сибирского института медико-экологических исследований по основным проблемам медицины труда и экологии человека. *Мед. труда и пром. экол.* 2019. 59 (4): 196–205. <http://dx.doi.org/10.31089/1026-9428-2019-59-4-196-205>

**Для корреспонденции:** Рукавишников Виктор Степанович, научный руководитель ФГБНУ ВСИМЭИ, д-р мед. наук, член-корр. РАН. E-mail: [rvs\\_2010@mail.ru](mailto:rvs_2010@mail.ru)

**Финансирование.** Исследования выполнены за счет бюджетных средств, выделенных институту в рамках Государственного задания, и грантов.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Viktor S. Rukavishnikov, Oleg L. Lakhman, Salem F. Shayakhmetov, Larisa M. Sosedova, Galina M. Bodienkova, Nina M. Mechchakova, Yaroslav A. Leschenko, Olga M. Zhurba, Natalya V. Efimova, Elena V. Katamanova, Irina V. Kudaeva, Vladimir A. Pankov, Yuriy I. Chernyak

## Results of fundamental studies of the East Siberian Institute of medical and environmental studies on the main problems of occupational health and human ecology (to the 60<sup>th</sup> anniversary of the Institute)

East-Siberian Institute of Medical and Ecological Research, 3, 12A microdistrict, Angarsk, Russia, 665827

The solution of modern problems of occupational health and human ecology not only gives the possibility of implementing measures aimed at improving the health of workers, but also determines the future quality of life of the population. Implementation of basic research focused on the study of the pathogenesis of leading occupational and environmentally related diseases, and the development of scientific and practical measures to improve methods of diagnosis, treatment and prevention remain the main activities of the Institute and meet the priorities of the strategy of scientific and technological development of the country and the key objectives of Decree of the President of the Russian Federation from May 7, 2018.

The results of long-term studies of the Institute on the influence of a number of toxicants (mercury, lead, vinyl chloride and a complex of toxic neurotropic substances formed in fires) allowed for the first time to develop scientific and methodological bases for modeling toxic encephalopathy. The features of the formation of violations of bioelectric activity of the brain, revealed violations of metabolic and myogenic mechanisms of regulation of cerebral blood flow and elastic-tonic properties of arteries. Studies have allowed to develop a classification of intoxication complex neurotropic toxic substances, methods of predicting their development. Presents a study of possibility of formation in persons with chronic mercury intoxication as an independent professional disease — ophthalmogoniasis. Proved the concept of autoimmunological progressive course occupational toxic encephalopathy. For the first time it was established that silver nanoparticles encapsulated in a natural polymer matrix — arabinogalactan — can penetrate the blood-brain barrier and persist for a long time in the nervous tissue, causing progressive morphological and functional disorders of its cellular and intracellular organization. The necessity to develop new methodological approaches to the assessment of safety. An experimental model for the evaluation of neurotoxic properties of nanocomposites has been developed.

When studying the effect of vibration on the body, it was found that in patients with vibration disease in the post-contact period (after the termination of work with a vibration tool), previously formed foci of pathological activity and changes in bioelectric activity with interhemispheric asymmetry persist for a long time. The General regularities of changes in the Central afferent conductive structures and peripheral nerves caused by neurochemical shifts in certain specialized structures of the nervous tissue were established. The article presents materials on the impact of industrial emissions on the morbidity of children. When studying the response of the adaptive reactions of the organism to the immune chronic exposure revealed the gradual changes in the indices of immunity.

**Key words:** *basic research; occupational diseases; ecology; methods of identification; prevention*

**For citation:** Rukavishnikov V.S., Lakhman O.L., Shayakhmetov S.F., Sosedova L.M., Bodienkova G.M., Meschakova N.M., Leschenko Y.A., Zhurba O.M., Efimova N.V., Katamanova E.V., Kudaeva I.V., Pankov V.A., Chernyak Yu.I. Results of fundamental studies of the East Siberian Institute of medical and environmental studies on the main problems of occupational health and human ecology. (to the 60<sup>th</sup> anniversary of the Institute). *Med. truda i prom ekol.* 2019. 59 (4): 196–205. <http://dx.doi.org/10.31089/1026-9428-2019-59-4-196-205>

**For correspondence:** Victor S. Rukavishnikov, scientific Director of the East Siberian Institute of medical and environmental studies on the main problems of occupational health and human ecology, Dr. of Sci. (Med.), RAS corresponding member. E-mail: [rvs\\_2010@mail.ru](mailto:rvs_2010@mail.ru)

**Funding:** The research was carried out at the expense of budgetary funds allocated to the Institute within the framework of the State task and grants.

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

Организованный по решению Совета Министров в 1960 г. НИИ гигиены труда и профзаболеваний Минздрава РСФСР остается единственным профильным научным учреждением, решающим актуальные вопросы медицины труда и экологии человека на обширном пространстве Восточной Сибири, Азиатского Севера и Дальнего Востока. В 1987 г. институт вошел в состав Сибирского отделения Академии медицинских наук СССР, определив тем самым новые направления исследований.

Базовые направления фундаментальных исследований института касаются изучения закономерностей и механизмов влияния окружающей и производственной среды, условий жизнедеятельности на здоровье и качество жизни населения с целью совершенствования методологии исследований, сохранения и укрепления здоровья.

Еще одним актуальным направлением, предусмотренным стратегией научно-технологического развития РФ, включающей переход к персонализированной медицине, является изучение молекулярно-клеточных, системных и межсистемных механизмов восприимчивости и устойчивости организма человека к воздействию повреждающих факторов внешней среды: разработка технологий эко- и биомониторинга, диагностики, лечения и профилактики экологически обусловленных и профессиональных заболеваний.

Вопросы, связанные с изучением патогенеза профессиональных и производственно обусловленных заболева-

ний, выявление особенностей клинических проявлений при воздействии факторов производственной среды остаются главенствующими в деятельности института. Проведенный цикл исследований по изучению влияния ряда токсикантов (ртуть, свинец, винилхлорид и комплекс токсических нейротропных веществ, образующихся при пожаре) позволил впервые разработать научно-методические основы моделирования токсических энцефалопатий как в реальном времени, так и, что чрезвычайно важно, в постконтактном периоде интоксикации. Исследования позволили впервые дать морфофункциональную характеристику нервной ткани головного мозга белых крыс при воздействии нейротоксикантов, установить характер и выраженность ее структурной реорганизации, изучить суть ультраструктурных нарушений нейронов и клеток астроглии. Получены количественные показатели дистрофических изменений и содержания нейроспецифических белков в нервных клетках. Научно обоснованы критериальные показатели верификации экспериментальной ртутной энцефалопатии [1,2].

Разработаны методологические основы прогнозирования персонального риска развития трансгенерационных эффектов токсикантов путем создания оригинальных технологий экспериментального моделирования интоксикаций на организме животных с наследственным химическим или гипоксическим грузом, позволившие оценить вклад отягощенной индивидуальной наследственности. Экспери-

ментально выявлены отдаленные биологические эффекты воздействия производственных нейротоксичных факторов на процессы постнатального развития потомства F1, F2 поколений белых крыс, характеризующиеся отставанием развития сенсорно-двигательных реакций в первые дни жизни и ориентировочно-исследовательского поведения, повышением тревожности и изменением проводимости в нервно-мышечном аппарате задних конечностей у половозрелых особей, а также нарушением липидного обмена, сердечного ритма и внутрижелудочковой проводимости. Впервые установлено наличие ДНК-повреждений в нервных клетках животных, что свидетельствует об эффектах генотоксичности во «вторичных» соматических тканях, передаваемых в F1, F2 поколениях белых крыс, полученных от самцов с интоксикацией ацетатом свинца и винилхлоридом [3–6].

Полученные результаты экспериментальных исследований и разработанные способы диагностики токсической энцефалопатии позволили сделать существенный вклад в область исследования отдаленных последствий у работающих, подвергающихся хроническому воздействию нейротоксикантов (работники химических предприятий, пожарные и др.). Удалось изучить особенности формирования нарушений биоэлектрической активности головного мозга в комплексе изменений церебральной гемодинамики и нейропсихологических статусов работающих; выявлены нарушения нормальной организации ЭЭГ и правильного топического распределения основных ритмов, что обуславливает формирование патологического очага различной локализации. Получены новые данные, касающиеся нарушения метаболического и миогенного механизмов регуляции церебрального кровотока, эластико-тонических свойств артерий, определяющих ухудшение реактивности сосудов мозга и способствующих усугублению токсической энцефалопатии.

Материалы исследований позволили впервые разработать классификацию интоксикации комплексом нейротропных токсических веществ, методы прогнозирования ее развития, а также новые способы диагностики нарушений реактивности сосудов мозга, способствующих прогрессированию токсической энцефалопатии [7–10].

В результате многолетней работы доказано, что, наряду с выраженными когнитивными нарушениями при нейроинтоксикациях, производственно-обусловленной (особенно для случаев с ртутной интоксикацией) патологией являются: артериальная гипертония, имеющая тенденцию к прогрессированию; ишемическая болезнь сердца; сахарный диабет; поражения щитовидной железы; атрофия зрительных нервов и псориаз, показатели которых достоверно превышают общепопуляционные значения [11].

Углубленные исследования хронического и постконтактного действия ртути на организм позволили обосновать возможность формирования у пациентов такого симптомокомплекса, как офтальмомеркуриализм. Изучены изменения структурно-функциональных показателей зрительной системы в зависимости от стадий хронической ртутной интоксикации, разработаны классификационные признаки стадий поражения зрительной системы. Результаты исследований дают основание считать офтальмомеркуриализм самостоятельным профессиональным заболеванием [12,13].

Проблема производственно-обусловленных заболеваний, которые сопровождают профессиональную патологию или формируются в условиях трудовой деятельности и существенно превышают показатели в сопоставимых группах, остается весьма актуальной как в плане дока-

зательной, так и персонализированной медицины. Выполненные в этом направлении исследования позволили доказать наличие причинно-следственных связей между изменениями уровня нейромедиаторов, нейротрофических факторов и прогрессированием патологического процесса в нервно-психической сфере от начальных проявлений до профессиональных заболеваний; доказана этапность вовлечения в патологический процесс нарушений в основных звеньях белкового, липидного, нейрохимических обменов с обоснованием их патогенетической значимости.

Установлено, что вне зависимости от вида токсического агента последовательность нарушений холестеринного обмена проатерогенного характера у работающих имеет общую закономерность: на первоначальном этапе происходит снижение холестерина липопротеидов высокой плотности и повышение индекса атерогенности; при увеличении стажа работы содержание общего холестерина и холестерина липопротеидов низкой плотности возрастает, что может служить доказательством производственной обусловленности проатерогенных нарушений у работающих в контакте с нейротоксикантами [14,15].

Обоснована концепция аутоиммуновоспалительного прогрессивного течения профессиональной токсической энцефалопатии, являющейся маркером прогрессирующего поражения головного мозга. Установлено, что чрезмерная активация макрофагов и моноцитов в плазме и межтканевой жидкости при воздействии нейротоксикантов является индуктором синтеза провоспалительных цитокинов, которые, в свою очередь, в значительной степени обуславливают продукцию антител к специализированным структурам нервной ткани, определяющих в последующем тяжесть поражения и прогрессивное течение профессиональных нейроинтоксикаций.

Приоритетными являются исследования взаимосвязи между концентрацией нейротоксикантов в биосубстратах и состоянием иммунореактивности организма работающих, в результате которых разработаны инновационные технологии доклинической диагностики нейроинтоксикации винилхлоридом и степени выраженности ртутной интоксикации [16–19].

В рамках изучения комплексного воздействия токсических соединений на организм работающих установлено, что у бывших пожарных содержание в организме 1,2,3,4,6,7,8-гептахлордибензодиоксина, одного из возможных индикаторов экспозиции продуктами горения, снижается в зависимости от времени с момента завершения работы по профессии. Это отмечено на фоне снижения содержания основных классов диоксинов, более выраженном для полихлорированных дибензо-п-диоксинов. Результаты свидетельствуют о том, что для пожарных характерно более быстрое накопление полихлорированных дибензодиоксинов/фуранов в период активной работы и плавное снижение уровней после ее завершения. Следовательно, профессиональная экспозиция является более весомой, чем общепопуляционная [20].

Также реализовано применение метаболического теста с антипирином для выявления обусловленных воздействием диоксинов изменений окислительного метаболизма в печени пожарных. Для группы работающих пожарных получены результаты, указывающие на связь между содержанием в организме диоксиноподобных соединений с индукцией CYP1A2, поскольку специфика текущей экспозиции этими токсикантами определяет активацию Ah-рецептор-зависимого сигнального пути [21].

В рамках генетических исследований работников производства каустика подвергшихся хроническому воздействию паров металлической ртути, были изучены ассоциации полиморфных локусов генов *HSPA1* с формированием хронической ртутной интоксикации (ХРИ). Установлено, что носительство *CC-HSPA1A* (+190G/C) и *GG-HSPA1B* (+1267A/G) генотипов и их комбинации имеют высокий прогностический риск развития хронической ртутной интоксикации. Исследование гаплотипов подтвердило наличие синергического эффекта между локусами *HSPA1B* (+1267A/G) и *HSPA1A* (+190G/C), что косвенно доказывает генетическое взаимодействие и дополняет результаты анализа для генетических моделей [22].

В настоящее время отсутствует единый протокол исследований токсичности наночастиц и наноматериалов, а полученные парадоксальные результаты по обоснованию одинаковых гигиенических нормативов для металлов в нано- и макроформе требуют разработки новых методологических подходов для оценки опасности нанопрепаратов для человека. Разработка таких методологических подходов к оценке нанобезопасности с изучением риска воздействия на организм диагностических и лечебных нанобиокомпозигов, предназначенных для адресной доставки в органы, является перспективным направлением в исследованиях института. Получены новые данные об общих закономерностях развития патологического процесса в ткани головного мозга белых крыс при воздействии наноконструктивов серебра, висмута, железа, гадолиния, инкапсулированных в природную полимерную матрицу арабиногалактана. Впервые установлено, что наночастицы серебра способны проникать через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) и длительно сохраняться в нервной ткани, вызывая при этом прогрессирующие морфо-функциональные нарушения клеточной и внутриклеточной ее организации с активацией процесса апоптоза нейронов и повышением уровня поврежденности ДНК, свидетельствующим о наличии эффекта генотоксичности, что говорит о необходимости новых методологических подходов к оценке безопасности нанобиокомпозигов [23].

Проведенные исследования позволяют высказать предположение о том, что токсичность наноструктурированных препаратов нельзя оценивать, используя только методы классической токсикологии, так как методология изучения биологических свойств наночастиц, основанная на принципах определения стандартных параметров токсиметрии, не всегда обеспечивает безопасность этих препаратов. При изучении интегральной ответной реакции организма экспериментальных животных на введение наносеребра на матрице арабиногалактана с позиций классической токсикологии установлено повышение активности антиоксидантной системы, отсутствие изменений интенсивности процессов перекисного окисления липидов. При изучении среднесмертельной дозы наноконструктив отнесен по параметрам токсиметрии к 4 малоопасному классу веществ. Однако результаты проведенного исследования свидетельствуют о наличии нейротоксических эффектов наночастиц серебра, проявляющихся даже в низких дозах за счет их способности проникать через ГЭБ. Возникающие при этом изменения клеточной организации нейронов могут лежать в основе формирования патологии нервной системы. В связи с вышеизложенным относить наноконструктив серебра к малоопасным веществам представляется преждевременным. Разработан алгоритм экспериментальной оценки нейротоксических свойств наноконструктив, позволяющий оценить выраженность процесса апоптоза

в ткани головного мозга на основании данных иммуногистохимического анализа про- и антиапоптотических белков (caaspase 3 и bcl-2 соответственно) [23–27].

Получила дальнейшее развитие теория сенсорного конфликта, развивающегося при воздействии физических факторов на организм работающих, обоснованная и представленная ранее в научных трудах ФГБНУ ВСИМЭИ [28,29].

Последующие исследования показали, что у пациентов с вибрационной болезнью (ВБ) от воздействия производственной локальной вибрации в постконтактном периоде (после прекращения работы с виброинструментом) сохраняются изменения биоэлектрической активности, межполушарная асимметрия, сформированные ранее очаги патологической активности в головном мозге, демиелинизирующие изменения периферических нервов не только верхних, но и нижних конечностей, что свидетельствует о генерализованных нарушениях микроциркуляции (микронангиопатии) и нарушениях функционального состояния неспецифических систем мозга; нарастают психологические проблемы с преобладанием тревожно-мнительных черт личности, ипохондрическая сосредоточенность на своем соматическом здоровье, признаки невротизации, напряженности [30,31].

Впервые установлены общие закономерности и особенности нарушений в центральных афферентных проводящих структурах и периферических нервах во взаимосвязи с дисфункцией в иммунной системе, свидетельствующие о нейрохимических изменениях в определенных специализированных структурах нервной ткани при различной степени выраженности патологического процесса от воздействия физических факторов (вибрации и шума). Показано снижение сывороточных концентраций белков теплового шока 70 (БТШ 70) у пациентов с ВБ, что может свидетельствовать о прямом воздействии вибрации на клетки [32].

Полученные результаты были использованы при математическом моделировании прогнозирования развития вибрационной болезни, обеспечивая персонализированный подход в вопросах лечения и профилактики заболевания [33–35].

Большое внимание в исследованиях института уделялось изучению профессиональных рисков (ПР) у работников химической промышленности Восточной Сибири, в частности, в производствах поливинилхлорида, ртутного электролиза, эпихлоргидрина [36–38]. В настоящее время, в связи с относительно низкими уровнями воздействия химического фактора на производстве, становится все сложнее выявлять его этиологическую роль в формировании ПР работающих. Учитывая это, при оценке неканцерогенных ПР в химических производствах предложен усовершенствованный методический подход, заключающийся в комплексном применении расчетов стажевых экспозиционных химических нагрузок, количественной оценки рисков основных общепатологических синдромов, а также анализа результатов углубленных медицинских осмотров [39].

Одним из важных научных направлений института является поиск и обоснование высокочувствительных химико-аналитических способов идентификации токсичных соединений в окружающей среде, продуктов их биотрансформации (метаболитов) в биологических субстратах для оценки риска нарушений здоровья и определения валидных биомаркеров воздействия [40,41].

Многолетние исследования позволили разработать методическое обеспечение контроля содержания хлорогидрических соединений и их метаболитов в биосубстратах экспонированных работников. Создана новая система

высокочувствительных и селективных методик определения винилхлорида и 1,2-дихлорэтана (кровь) и их метаболитов — тиодисульфидной (ТДУК) и монохлорсульфидной кислоты (моча) для оценки уровня экспозиции, биомониторинга и разработки мероприятий для предупреждения профессиональных и экологически обусловленных заболеваний [42–44].

Впервые установлена зависимость экскреции ТДУК с мочой у работников производства ПВХ от уровней экспозиции хлорорганических соединений, стажа работы и времени постконтактного периода, свидетельствующие о возможности использования данного показателя в качестве биомаркера экспозиции, особенно при относительно низких концентрациях токсиканта. Экскреция ТДУК с мочой у работников увеличивается через 12 часов после окончания смены (перед началом следующей смены), этот срок является оптимальным для проведения биомониторинговых исследований [45,46].

В настоящее время в связи с активным развитием нанотехнологий особое значение приобретают проблемы, связанные с оценкой опасности воздействия наноразмерных аэрозольных частиц на состояние здоровья работников промышленных предприятий. Проведенными исследованиями установлено, что пыль в воздухе рабочей зоны алюминиевого производства представляет собой неоднородную смесь веществ различной химической природы в виде отдельных или собранных в агломераты пылинок с прилипшими к ним частицами нанодисперсного размера, содержащими фтор, углерод, алюминий, натрий, а также хром, никель, бериллий. Более 50% пылевых частиц представляют наноразмерную фракцию до 1 мкм, имеют большую удельную поверхность и наибольшую опасность в формировании патологии органов дыхания [46–48].

Ранее в институте была разработана систематизация экологически обусловленных нарушений здоровья, под которыми предложено понимать изменения, формирующиеся при воздействии природно-антропогенных факторов и характеризующиеся морфологическими, функциональными, клиническими сдвигами в состоянии индивидуального и/или популяционного здоровья [49,50].

В результате последних многолетних исследований института показано, что на фоне снизившегося загрязнения среды обитания происходит увеличение заболеваемости различных групп населения, что может быть связано не только с ростом диагностических возможностей, но и с состоянием защитных сил организма. Начало техногенного прессинга на жителей Восточной Сибири приходится на середину прошлого века в связи с пуском промышленных гигантов в гг. Шелехов, Ангарске, Братске. Отмечено, что динамика общей заболеваемости детского населения, экспонированного химическими веществами с различными физико-химическими и токсикологическими свойствами, имела разный характер. Для I поколения детей, родившихся в 60–70 годы, как в Ангарске, где ведущими являются примеси рефлекторного действия, так и в г. Шелехов, где население подвергается рефлекторно-резорбтивному действию поллютантов, относительный риск заболеваемости был выше, чем в условно чистых населенных пунктах. Через 20 лет риск для здоровья детей II поколения Ангарска был несколько ниже, чем в г. Шелехов, а для третьего поколения ангарчан риск заболеваемости остался на прежнем уровне, при этом в г. Шелехов статистически значимо отличается. Таким образом, анализ эпидемиологического риска свидетельствовал о накоплении негативного эффекта в поколениях, подвергающихся длительной химической экспозиции.

Особенно важно, что длительный ретроспективный анализ позволил выявить зависимость потерь здоровья субпопуляционных групп от состава воздействующих веществ, способности к аккумуляции как в объектах окружающей среды, так и в организме человека.

Доказано, что вклад загрязнения воздушной среды помещений формальдегидом, диоксидами азота и серы достигает 93% в формировании персонифицированных ингаляционных химических рисков при многомаршрутном воздействии для жителей промышленных центров [51].

Сложной проблемой является обоснование критерияльно значимых уровней для оценки риска. Решить такую задачу при выявлении индуцированных экогений возможно только на персонифицированных данных. В исследованиях Института показано, что двукратное превышение референтных величин индекса опасности (НИ=2) является критерием вредного воздействия при хронической ингаляционной экспозиции иммуноотропными соединениями для организма подростков. При изучении ответных адаптивных реакций организма на иммуноотропное хроническое воздействие выявлена этапность изменения показателей иммунитета. Так, увеличение ингаляционной нагрузки до критерияльного уровня (НИ в пределах от 2 до 3) приводит к напряжению лимфоцитарного звена иммунитета, активации продукции специфических аутоантител к  $\beta$ 2-гликопротеину I и к Fc фрагменту IgG на фоне снижения уровней интерферонов и иммуноглобулина A.

Ингаляционное химическое воздействие является доминирующим фактором при сочетанном влиянии на иммунную систему подростков, проживающих в условиях загрязнения воздушной среды, носительства хронической инфекции и наличия однонуклеотидных замен в полиморфных локусах цитокинов. Модифицирующее влияние полиморфных вариантов  $-592C/A$ ,  $-819C/T$  гена *IL-10*,  $330T/G$  гена *IL-2* и носительства стафилококка на показатели иммунитета увеличивается с ростом загрязнения воздушной среды химическими соединениями, тропными к иммунной системе [52].

Исследования Института свидетельствуют о том, что в течение нескольких десятилетий тенденции ухудшения здоровья детей и подростков приняли устойчивый характер, особенно выраженный в процессе обучения в школе, что требует особого внимания к изучению установленных заболеваний, и является одним из активно развивающихся направлений.

Установлено, что ведущими критериями оценки напряженности учебного труда школьников являются: интеллектуальные, сенсорные, эмоциональные нагрузки; монотонность нагрузок; режим учебной деятельности. У обучающихся по программам с профильным изучением предметов наиболее чувствительным индикатором, определяющим класс напряженности учебного труда, является интеллектуальная нагрузка [53,54]. Комплексные исследования позволили обосновать приоритетные факторы окружающей и школьной среды, образа жизни, влияющих на состояние здоровья подростков: суммарное загрязнение атмосферного воздуха; напряженность учебного труда; избыточная зрительная нагрузка, связанная с работой на видеотерминалах; недостаточная физическая активность. Проведена оценка исследованных факторов, влияющих на формирование нарушений здоровья (сколиоза, миопии, хронических заболеваний верхних дыхательных путей, синдрома вегетососудистой дисфункции) обучающихся. Для городских и сельских подростков определены риски патологии по указанным видам заболеваний [55–58].

Одним из направлений исследований института является оценка характера и тенденций социально-экологических и медико-демографических процессов в Сибири в постсоветский период. За последние годы население Сибирского федерального округа сократилось на 1,523 млн. человек, в том числе за счет превышения числа умерших над числом родившихся — на 975 тыс. человек (64%); в результате миграционного оттока населения — на 548 тыс. человек (36%). Вышеуказанные явления обусловлены, главным образом, резким увеличением смертности населения трудоспособного возраста, особенно мужчин. Сибирский федеральный округ входит в тройку федеральных округов с наиболее высоким уровнем смертности. В трудоспособном возрасте умирало 43,1% всех умерших, в т.ч. 57,1% из всех умерших мужчин и 23,7% из всех умерших женщин. Расчеты показали, что в Иркутской области происходит ежегодное сокращение жизненного потенциала населения. Показана недостаточность демографического потенциала Сибири для создания развитой экономической структуры и обеспечения демографической безопасности [52].

На основе данных регионального медико-демографического мониторинга разработана математическая модель, отражающая разные, дополняющие друг друга гипотезы объяснения явления повышенной смертности в России. Прослежено три типа влияния: 1) факторный, вызывающий стрессовую реакцию; 2) социопсихологический, изменяющий динамический стереотип высшей нервной деятельности; 3) глубинный цивилизационный, трансформирующий культурально-этнический генокод. Эти влияния аддитивно вошли в полимодель адаптивного регулирования интенсивности смертности населения [60].

Материалы проведенных исследований позволили всесторонне охарактеризовать в эпидемиологическом аспекте количественно-структурные и динамические особенности медико-демографической и социально-экологической ситуации в Сибири, Иркутской области. Эта ситуация расценена как кризис в общественном здоровье и воспроизводстве населения, проявляющийся в выраженном ухудшении количественных и качественных показателей жизненного, трудового и репродуктивного потенциалов. Возникновение и развитие негативных явлений обусловили следующие основные факторы: резкое снижение уровня жизни населения; социальная дезадаптация и психосоциальный стресс; трудности обеспечения достойной жизни на трудовой основе; высокая степень имущественного расслоения, утрата социальной защищенности и жизненной перспективы; существенное ухудшение работы системы медицинской помощи населению, снижение ее доступности, криминализация всех сторон жизни общества и утрата личной безопасности и, наконец, духовный кризис [61–63].

Таким образом, исследования, проводимые в институте, позволяют расширить объем изучения патогенеза профессиональных заболеваний, успешно решать вопросы обособления новых форм профессиональных и производственно обусловленных заболеваний; разработать новые методологические подходы изучения нанобезопасности и, с учетом оценки факторов производственной среды, разработать новые подходы оценки профессиональных рисков. При решении вопросов промышленной экологии совершенствуется методология оценки качества природной и социальной среды, изучается динамика медико-демографических процессов, осуществляется разработка современных методов идентификации профессионально и экологически обусловленных нарушений здоровья населения.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Рукавишников В.С., Соседова Л.М., Якимова Н.Л., Капустина Е.А., Титов Е.А., Катаманова Е.В. *Научно-методические основы моделирования токсической энцефалопатии*. Иркутск: НЦРВХ СО РАМН; 2013.
2. Рукавишников В.С., Лахман О.А., Соседова Л.М., Шахметов С.Ф., Кудяева И.В., Бодяенкова Г.М. и др. Токсические энцефалопатии в отдаленном постконтактном периоде профессиональных нейроинтоксикаций (клинико-экспериментальные исследования) *Мед. труда и пром. экол.* 2010; 10: 22–30.
3. Соседова Л.М., Капустина Е.А., Вокина В.А. Влияние интоксикации ацетатом свинца самцов белых крыс на функционирование нервной системы их потомства. *Гиг. и сан.* 2018; 5: 972–5.
4. Соседова Л.М., Вокина В.А., Капустина Е.А. Фетальное про-граммирование в формировании когнитивных нарушений при моделировании свинцовой интоксикации белых крыс. *Бюлл. экпер. биол. и мед.* 2018; 166 (11): 559–65.
5. Якимова Н.Л., Лизарев А.В., Соседова Л.М. Изменение поведения и биоэлектрической активности головного мозга у белых крыс при воздействии ацетата свинца. *Мед. труда и пром. экол.* 2017; 9: 228–9.
6. Якимова Н.Л., Соседова Л.М., Вокина В.А., Титов Е.А., Новиков М.А. Проявления интоксикации на фоне гипергликемического состояния в эксперименте. *Мед. труда и пром. экол.* 2017; 2: 54–6.
7. Лахман О.А., Катаманова Е.В., Мещерягин В.А., Константинов Т.Н., Шевченко О.И., Русанова Д.В., Судакова Н.Г. Основные аспекты классификации и течения профессиональной нейроинтоксикации комплексом токсических веществ у пожарных. *Мед. труда и пром. экол.* 2010; 10: 30–5.
8. Лахман О.А., Катаманова Е.В., Шевченко О.И. Прогнозирование развития токсических энцефалопатий от воздействия комплекса химических веществ у пожарных. *Мед. труда и пром. экол.* 2008; 8: 12–6.
9. Rukavishnikov V.S., Lakhman O.L., Benemanskiy V.V., Kolesov V.G., Bodienkova G.M., Portyanaya N.I. et al. Toxic encephalopathy: pathogenesis, clinic and treatment. *Acta Biomed. Sci.* 2003; 3: 93–101.
10. Рукавишников В.С., Лахман О.А., Соседова Л.М., Шахметов С.Ф., Бодяенкова Г.М., Кудяева И.В. и др. Профессиональные нейроинтоксикации: закономерности и механизмы формирования. *Мед. труда и пром. экол.* 2014; 4: 1–6.
11. Лахман О.А., Катаманова Е.В., Шевченко О.И., Рукавишников В.С., Денисова И.А. *Когнитивные нарушения профессионального токсического генеза*. Иркутск: РИО ГБОУ ДПО ИГМАПО; 2013.
12. Рукавишников В.С., Шуко А.Г., Яблонская Д.А., Лахман О.А., Катаманова Е.В., Мальшев В.В. *Офтальмомеркуриализм*. Иркутск: ИНЦХТ; 2016.
13. Яблонская Д.А., Мищенко Т.С., Лахман О.А., Рукавишников В.С., Мальшев В.В. Функциональное состояние зрительной системы при хронической ртутной интоксикации. *Мед. труда и пром. экол.* 2010; 10: 40–4.
14. Кудяева И.В., Маснабиева Л.Б., Бударина Л.А. Особенности и закономерности нарушений биохимических процессов у работающих в условиях воздействия различных токсикантов. *Экол. чел.* 2011; 1: 3–10.
15. Кудяева И.В., Бударина Л.А. Биохимические критерии развития производственно-обусловленных заболеваний у пожарных. *Мед. труда и пром. экол.* 2007; 6: 12–8.
16. Bodienkova G.M., Boklazhenko E.V. Relationship between cytokine concentrations and the level of antibodies to neuronal

proteins as dependent on the severity of mercury neurotoxicity. *Hum. Physiol.* 2017; 43 (3): 334–8.

17. Бодяенкова Г.М., Курчевенко С.И., Боклаженко Е.В. Динамика изменения уровней цитокинов и нейрональных антител у работающих в производстве винилхлорида. *Гиг. и сан.* 2018; 10: 935–9.

18. Бодяенкова Г.М., Алексеев Р.Ю. Оценка цитокинового статуса при хроническом воздействии винилхлорида на работающих. *Гиг. и сан.* 2015; 5: 68–71.

19. Bodienkova G.M., Alekseev R.Yu., Boklazhenko E.V., Kurchevenco S.I. Inflammation mediators in employees in chronic exposure to neurotoxicants. *Int J Occup Med Environ Health.* 2014; 27 (4): 619–27.

20. Chernyak Y.I., Shelepchikov A.A., Brodsky E.S., Grassman J.A. PCDD, PCDF, and PCB exposure in current and former firefighters from Eastern Siberia. *Toxicol Lett.* 2012; 213 (1): 9–14.

21. Chernyak Yu.I., Merinova A.P., Shelepchikov A.A., Kolesnikov S.I., Grassman J.A. Impact of dioxins on antipyrine metabolism in firefighters. *Toxicol Lett.* 2016; 250–251: 35–41.

22. 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): 77–85.

23. Titov E.A., Novikov M.A., Sosodova L.M. Effect of silver nanoparticles encapsulated in a polymer matrix on the structure of nervous tissue and expression of caspase-3. *Nanotechnol. in Russia.* 2015; 10 (7–8): 640–4.

24. Novikov M.A., Titov E.A., Sosodova L.M., Ostroukhova L.A., Trofimova N.N., Babkin V.A. Biochemical and morphological changes in white rats after intragastric injection of a synthetic nanobiocomposite based on silver nanoparticles and arabinogalactan. *Pharm. Chem. J.* 2014; 48 (6): 387–90.

25. Rukavishnikov V.S., Novikov M.A., Titov E.A., Sosodova L.M., Vokina V.A., Yakimova N.L. Estimation of toxic properties of nanocomposites containing nanoparticles of bismuth, gadolinium, and silver. *Trace Elem. Electroly.* 2018; 35: 203–6.

26. Sosodova L.M., Novikov M.A., Titov E.A., Pozdnyakov A.S., Korzhova S.A., Ermakova T.G. et al. Synthesis, antimicrobial properties, and toxicity of a nanobiocomposite based on AG(0) particles and poly(1-vinyl-1,2,4-triazole). *Pharm. Chem. J.* 2019; 52 (11): 912–5.

27. Руквишников В.С., Соседова Л.М., Вокина В.А., Титов Е.А., Новиков М.А., Якимова Н.И. Оценка нейротоксичности нанометаллов, инкапсулированных на матрице арабиногалактан. *Мед. труда и пром. экол.* 2017; 10: 25–9.

28. Руквишников В.С., Панков В.А., Кулешова М.В., Лизарев А.В., Русанова Д.В., Судакова Н.Г. Итоги и перспективы научных исследований по проблеме формирования сенсорного конфликта при воздействии шума и вибрации в условиях производства. *Мед. труда и пром. экол.* 2009; 1: 1–5.

29. Руквишников В.С., Панков В.А., Кулешова М.В., Катманова Е.В., Картапольцева Н.В., Русанова Д.В. и др. К теории сенсорного конфликта при воздействии физических факторов: основные положения и закономерности формирования. *Мед. труда и пром. экол.* 2015; 4: 1–6.

30. Панков В.А., Руквишников В.С., Кулешова М.В., Катманова Е.В., Лахман О.А., Дьякович М.П. и др. *Медицина труда рабочих виброопасных профессий в авиастроительной промышленности.* Иркутск: РИО ИГМАПО; 2013.

31. Панков В.А., Кулешова М.В. Характеристика психологических особенностей работающих в контакте с локальной вибрацией (динамическое наблюдение). *Мед. труда и пром. экол.* 2008; 1: 1–5.

32. Бодяенкова Г.М., Курчевенко С.И. Оценка цитокинов и белка теплового шока при вибрационной болезни. *Мед. иммунология.* 2018; 20 (6): 895–8.

33. Панков В.А., Дьякович М.П. Применение модельных исследований в задаче прогнозирования развития вибрационной болезни. *Мед. труда и пром. экол.* 2003; 3: 1–5.

34. Панков В.А., Руквишников В.С., Дьякович М.П., Кулешова М.В. Анализ изменений в функциональных системах организма работников в зависимости от дозы воздействия локальной вибрации. *Вест. АНГТУ.* 2017; 11: 217–24.

35. Руквишников В.С., Панков В.А., Дьякович М.П., Кулешова М.В., Зоркальцев В.И., Мокрый И.В. и др. Использование когортных исследований для оценки воздействия локальной вибрации. *Сб. Актуальные проблемы науки Прибайкалья.* Иркутск; 2017; 2: 168–72.

36. Мещакова Н.М., Дьякович М.П., Шаяхметов С.Ф., Дьякович О.А. Оценка рисков нарушения здоровья и качество жизни работников современного производства поливинилхлорида. *Мед. труда и пром. экол.* 2014; 4: 24–9.

37. Мещакова Н.М., Шаяхметов С.Ф., Дьякович М.П. Совершенствование методических подходов к оценке риска нарушений здоровья у работников при воздействии химического фактора. *Гиг. и сан.* 2017; 3 (96): 270–4.

38. Мещакова Н.М., Дьякович М.П., Шаяхметов С.Ф., Лисецкая Л.Г. Формирование рисков нарушения здоровья у работников, экспонированных ртутью. *Гиг. и сан.* 2018; 10 (97): 945–50.

39. Шаяхметов С.Ф., Дьякович М.П., Мещакова Н.М. Оценка профессионального риска нарушений здоровья работников предприятий химической промышленности. *Мед. труда и пром. экол.* 2008; 8: 27–33.

40. Руквишников В.С., Ефимова Н.В., Лисецкая Л.Г., Тараненко Н.А., Абраматец Е.А., Катальская О.Ю. Поиск адекватных биомаркеров для выявления влияния химических факторов на здоровье населения. *Казан. мед. журн.* 2009; 90 (4): 473–6.

41. Журба О.М., Шаяхметов С.Ф., Алексеенко А.Н., Меринов А.В., Дорогова В.Б. Исследование биомаркера экспозиции хлорорганических соединений у рабочих производств винил- и поливинилхлорида. *Гиг. и сан.* 2018; 2: 160–4.

42. Алексеенко А.Н., Журба О.М., Тараненко Н.А. Разработка методики газохроматографического определения винилхлорида и 1,2-дихлорэтана в крови с использованием парофазного анализа. *Журн. аналит. химии.* 2010; 65 (7): 756–9.

43. Алексеенко А.Н., Журба О.М., Меринов А.В., Королева Г.Н. Определение монохлоруксусной кислоты в моче в виде ее метилового эфира с использованием жидкостно-жидкостной микроэкстракции и капиллярной газожидкостной хроматографии. *Аналит. и контр.* 2012; 16 (2): 174–80.

44. Журба О.М. Аспекты определения тиодихлоруксусной кислоты в моче как биомаркера промышленного воздействия винилхлорида и 1,2-дихлорэтана. *Гиг. и сан.* 2017; 96 (5): 427–31.

45. Шаяхметов С.Ф., Журба О.М., Алексеенко А.Н. Оценка динамики экскреции тиодихлоруксусной кислоты с мочой у работников производства поливинилхлорида. *Мед. труда и пром. экол.* 2017; 9: 214.

46. Журба О.М. Оценка содержания метаболита хлорорганических поллютантов в моче работников производства поливинилхлорида. *Гиг. и сан.* 2019; 2: 55–60.

47. Shayakhmetov S.F., Lisetskaya L.G., Merinov A.V. Study of fractional and component composition of high-dispersed dust particles in air of the work area of an aluminum smelter. *Nanotechnol Russ.* 2018; 13 (5–6): 322–6.

48. Шаяхметов С.Ф., Мещакова Н.М., Лисецкая Л.Г., Меринов А.В., Журба О.М., Алексеенко А.Н., Руквишников В.С. Гигиенические аспекты условий труда в современном производстве алюминия. *Гиг. и сан.* 2018; 10: 899–904.

49. Рукавишников В.С., Ефимова Н.В. Методологические и патогенетические проблемы идентификации экологически обусловленных нарушений здоровья. *Бюлл. Сиб. отд. РАМН.* 2008; 28(1): 52–6.

50. Ефимова Н.В., Рукавишников В.С. Медицинская экология: некоторые итоги и перспективы исследований. *Мед. труда и пром. экол.* 2010; 10: 10–6.

51. Маснавиева А.Б., Ефимова Н.В., Кудяева И.В. Индивидуальные риски здоровью подростков, обусловленные загрязнением воздушной среды, и их связь с уровнями специфических аутоантител. *Гиг. и сан.* 2016; 95(8): 738–42.

52. Masnavieva L.B., Kudaeva I.V. Association polymorphic markers of IL-10 gene and chronic diseases of the upper respiratory tract in children living in the technogenic load. *Russ. J. Genet.* 2016; 1(13): 626–32.

53. Ткачук Е.А., Мыльникова И.В., Ефимова Н.В. Гигиеническая оценка напряженности учебного труда школьников. *Экол. чел.* 2014; 6: 20–4.

54. Кучма В.Р., Ефимова Н.В., Ткачук Е.А., Мыльникова И.В. Гигиеническая оценка напряженности учебной деятельности обучающихся 5–10 классов общеобразовательных школ. *Гиг. и сан.* 2016; 95 (6): 552–8.

55. Ефимова Н.В., Мыльникова И.В. Оценка риска для здоровья подростков в зависимости от факторов окружающей среды и образа жизни. *Казан. мед. журн.* 2016; 97 (5): 771–7.

56. Тихонова И.В., Ефимова Н.В. Частота хронической патологии верхних дыхательных путей у подростков: роль некоторых факторов. *Гиг. и сан.* 2012; 6: 51–3.

57. Ефимова Н.В., Мыльникова И.В. О влиянии факторов окружающей среды и образа жизни на формирование синдрома вегетативной дисфункции у школьников. *Гиг. и сан.* 2019; 1: 76–81.

58. Рукавишников В.С., Ефимова Н.В., Мыльникова И.В., Журба О.М. Оценка воздействия допустимых концентраций формальдегида на функциональное состояние центральной нервной системы подростков. *Гиг. и сан.* 2017; 6: 474–8.

59. Лещенко Я.А., Батура О.Г., Лебедева Л.Н. Смертность и потери жизненного потенциала населения трудоспособного возраста в Иркутской области. *Пробл. соц. гиг., здравоохран. и истории мед.* 2008; 3: 21–5.

60. Cherkashin A.K., Leshchenko Ya.A. Mathematical modeling and quantitative analysis of the demographic and ecological aspects of Russian supermortality. *Math. Model. Nat. Phenom.* 2010; 5 (6): 243–58.

61. Лещенко Я.А. Индикаторы социально-экономического развития и качества жизни общества: проблемы выбора и адекватности. *Экол. чел.* 2015; 11: 48–54.

62. Лещенко Я.А. ред. *Развитие человеческого потенциала Сибири: проблемы социального воспроизводства регионального сообщества: монография.* Иркутск: Изд-во Отгиск; 2013.

63. Боева А.В., Лещенко Я.А., Кулешова М.В., Лещенко О.Я., Черкашин А.К. *Семейно-демографические процессы в Иркутской области: монография.* Иркутск: РИО ИГМАПО; 2017.

## REFERENCES

1. Rukavishnikov V.S., Sosedova L.M., Jakimova N.L., Kapustina E.A., Titov E.A., Katamanova E.V. *Scientific and methodical bases of modeling of toxic encephalopathy.* Irkutsk: NCRVH SO RAMN; 2013 (in Russian).

2. Rukavishnikov V.S., Lakhman O.L., Sosedova L.M., Shayahmetov S.F., Kudaeva I.V., Bodienkova G.M. et al. Toxic encephalopathy in the remote post-contact period of professional neurointoxication (clinical and experimental studies). *Med. truda i prom. ekol.* 2010; 10; 22–30 (in Russian).

3. Sosedova L.M., Kapustina E.A., Vokina V.A. The effect of lead acetate intoxication in male white rats on the functioning of the nervous system of their offspring. *Gig. i san.* 2018; 5: 972–5 (in Russian).

4. Sosedova L.M., Vokina V.A., Kapustina E.A. Fetal gramming in the formation of cognitive impairment in the simulation of lead intoxication in white rats. *Bull. Exp. Biol. Med.* 2018; 166(11): 559–65 (in Russian).

5. Yakimova N.L., Lizarev A.V., Sosedova L.M. Changes in brain behavior and bioelectric activity in white rats exposed to lead acetate. *Med. truda i prom. ekol.* 2017; 9: 228–9 (in Russian).

6. Yakimova N.L., Sosedova L.M., Vokina V.A., Titov E.A., Novikov M.A. Manifestations of intoxication on the background of hyperglycemic state in the experiment. *Med. truda i prom. ekol.* 2017; 2: 54–6 (in Russian).

7. Lakhman O.L., Katamanova E.V., Mesheryagin V.A., Konstantinova T.N., Shevtchenko O.L., Rusanova D.V., Sudakova N.G. Main aspects of classification and course of occupational neurointoxication with toxic chemical complex in firemen. *Med. truda i prom. ekol.* 2010; 10: 30–5 (in Russian).

8. Lakhman O.L., Katamanova E.V., Shevtchenko O.I. Prognosing the development of toxic encephalopathy after exposure to a complex of chemical substances in fire fighters. *Med. truda i prom. ekol.* 2008; 8: 12–6 (in Russian).

9. Rukavishnikov V.S., Lakhman O.L., Benemanskiy V.V., Kolesov V.G., Bodienkova G.M., Portyanaya N.I., et al. Toxic encephalopathy: pathogenesis, clinic and treatment. Irkutsk. *Acta Biomed. Sci.* 2003; 3: 93–101 (in Russian).

10. Rukavishnikov V.S., Lakhman O.L., Sosedova L.M., Shayakhmetov S.F., Bodienkova G.M., Kudayeva I.V. et al. Occupational neurointoxications: patterns and mechanisms of formation. *Med. truda i prom. ekol.* 2014; 4: 1–6 (in Russian).

11. Lakhman O.L., Katamanova E.V., Shevtchenko O.I., Rukavishnikov V.S., Denisova I.A. *Cognitive disturbances of occupational toxic genesis.* Irkutsk: RIO GBOU DPO IGMAPO; 2013 (in Russian).

12. Rukavishnikov V.S., Shchuko A.G., Yablonskaya D.A., Lakhman O.L., Katamanova E.V., Malyshev V.V. *Oftal' momerkuralizm.* Irkutsk: INCHT; 2016 (in Russian).

13. Yablonskaya D.A., Mishenko T.S., Lakhman O.L., Rukavishnikov V.S., Malyshev V.V. Functional state of vision system under chronic mercury intoxication. *Med. truda i prom. ekol.* 2010; 10: 40–4 (in Russian).

14. Kudaeva I.V., Masnavieva L.B., Budarina L.A. Peculiarities and laws of abnormalities in biochemical processes in working persons under impact of different toxicants. *Ekol. Chel.* 2011; 1: 3–10 (in Russian).

15. Kudaeva I.V., Budarina L.A. Biochemical criteria of occupationally related diseases formation in firemen. *Med. truda i prom. ekol.* 2007; 6: 12–8 (in Russian).

16. Bodienkova G.M., Boklazhenko E.V. Relationship between cytokine concentrations and the level of antibodies to neuronal proteins as dependent on the severity of mercury neurotoxicity. *Hum. Physiol.* 2017; 43 (3): 334–8.

17. Bodienkova G.M., Kurchevko S.I., Boklazhenko E.V. Dynamics of changes in the levels of cytokines and neuronal antibodies in workers in the production of vinyl chloride. *Gig. i san.* 2018; 10: 935–9 (in Russian).

18. Bodienkova G.M., Alekseev R.Yu. Evaluation of cytokine status in patients with chronic exposure to vinyl chloride. *Gig. i san.* 2015; 94: 68–71 (in Russian).

19. Bodienkova G.M., Alekseev R.Yu., Boklazhenko E.V., Kurchevko S.I. Inflammation mediators in employees in chronic exposure to neurotoxicants. *Int J Occup Med Environ Health.* 2014; 27 (4): 619–27.

20. Chernyak Y.I., Shelepchikov A.A., Brodsky E.S., Grassman J.A. PCDD, PCDF, and PCB exposure in current and former firefighters from Eastern Siberia. *Toxicol Lett.* 2012; 213 (1): 9–14.
21. Chernyak Yu.I., Merinova A.P., Shelepchikov A.A., Kolesnikov S.I., Grassman J.A. Impact of dioxins on antipyrine metabolism in firefighters. *Toxicol Lett.* 2016; 250–1: 35–41.
22. 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): 77–85.
23. Titov E.A., Novikov M.A., Sosedova L.M. Effect of silver nanoparticles encapsulated in a polymer matrix on the structure of nervous tissue and expression of caspase-3. *Nanotechnol. in Russia.* 2015; 10 (7–8): 640–4.
24. Novikov M.A., Titov E.A., Sosedova L.M., Ostroukhova L.A., Trofimova N.N., Babkin V.A. Biochemical and morphological changes in white rats after intragastric injection of a synthetic nanobiocomposite based on silver nanoparticles and arabinogalactan. *Pharm. Chem. J.* 2014; 48 (6): 387–90.
25. Rukavishnikov V.S., Novikov M.A., Titov E.A., Sosedova L.M., Vokina V.A., Yakimova N.L. Estimation of toxic properties of nanocomposites containing nanoparticles of bismuth, gadolinium, and silver. *Trace Elem. Electroly.* 2018; 35: 203–6.
26. Sosedova L.M., Novikov M.A., Titov E.A., Pozdnyakov A.S., Korzhova S.A., Ermakova T.G. et al. Synthesis, antimicrobial properties, and toxicity of a nanobiocomposite based on AG (0) particles and poly (1-vinyl-1,2,4-triazole). *Pharm. Chem. J.* 2019; 52 (11): 912–5.
27. Rukavishnikov V.S., Sosedova L.M., Vokina V.A., Titov E.A., Novikov M.A., Jakimova N.L. Evaluation of the neurotoxicity of nanometals encapsulated in the matrix of arabinogalactan. *Med. truda i prom. ekol.* 2017; 10: 25–9 (in Russian).
28. Rukavishnikov V.S., Pankov V.A., Kuleshova M.V., Lizarev A.V., Rusanova D.V., Sudakova N.G. Results and prospects of scientific research on sensory conflict under exposure to noise and vibration at work. *Med. truda i prom. ekol.* 2009; 1: 1–5 (in Russian).
29. Rukavishnikov V.S., Pankov V.A., Kuleshova M.V., Katamanova E.V., Kartapoltseva N.V., Rusanova D.V. et al. On the theory of sensory conflict when exposed under the influence of physical factors: the main regulations and laws of formation. *Med. truda i prom. ekol.* 2015; 4: 1–6 (in Russian).
30. Pankov V.A., Rukavishnikov V.S., Kuleshova M.V., Katamanova E.V., Lakhman O.L., Dyakovich M.P. et al. *Occupational medicine in hazardous occupations workers in the aircraft industry.* Irkutsk: RIO IGMАPO; 2013 (in Russian).
31. Pankov V.A., Kuleshova M.V. Character of psychological peculiarities of workers contacting local vibration (dynamic observation). *Med. truda i prom. ekol.* 2008; 1: 1–5 (in Russian).
32. Bodienkova G.M., Kurchevenko S.I. Evaluation of cytokines and heat shock protein in vibratory disease. *Med. immunologiya.* 2018; 20 (6): 895–8 (in Russian).
33. Pankov V.A., Diakovich M.P. Using simulation experiments to forecast vibration disease development. *Med. truda i prom. ekol.* 2003; 3: 1–5 (in Russian).
34. Pankov V.A., Rukavishnikov V.S., Diakovich M.P., Kuleshova M.V. Analysis of changes in the functional systems of the organism of workers depending on the exposure dose of local vibration. *Vestn. AnGTU.* 2017; 11: 217–24 (in Russian).
35. Rukavishnikov V.S., Pankov V.A., Dyakovich M.P., Kuleshova M.V., Zorkaltsev V.I., Mokryi I.V. et al. Use of cohort studies to evaluate the impact of local vibration. In: *Actual problems of science of the Baikal region.* Irkutsk: ISC RAS; 2017: 168–72 (in Russian).
36. Meshchakova N.M., Dyakovich M.P., Shayakhmetov S.F., Dyakovich O.A., Telezhkin V.V. Risk assessment of health disorders and quality of life in employees of modern polyvinyl chloride production. *Med. truda i prom. ekol.* 2014; 4: 24–9 (in Russian).
37. Meshchakova N.M., Shayakhmetov S.F., Dyakovich M.P. Improvement of methodological approaches to risk assessment health workers under the influence of chemical factors. *Gig. i san.* 2017; 3 (96): 270–4 (in Russian).
38. Meshchakova N.M., Dyakovich M.P., Shayakhmetov S.F., Lisetskaya L.G. Formation of health risks for workers exposed with mercury. *Gig. i san.* 2018; 10 (97): 945–50 (in Russian).
39. Shayakhmetov S.F., Dyakovich M.P., Meshchakova N.M. Evaluating occupational health risk in workers engaged into chemical industry. *Med. truda i prom. ekol.* 2008; 8: 27–33 (in Russian).
40. Rukavishnikov V.S., Efimova N.V., Lisetskaya L.G., Taranenko N.A., Abramats E.A., Katul'skaya O.Yu. A search for adequate biomarkers for establishing the influence of chemical factors on the health of the population. *Kazan. j med. j zhurn.* 2009; 4: 473–6 (in Russian).
41. Zhurba O.M., Shayakhmetov S.F., Alekseyenko A.N., Merinov A.V., Dorogova V.B. Research of the biomarker of the exposure to organochlorine compounds in employees of the vinyl chloride and polyvinyl chloride manufacture. *Gig. i san.* 2018; 2: 160–4 (in Russian).
42. Alekseenko A.N., Zhurba O.M., Taranenko N.A. Development of a procedure for the gas-chromatographic determination of vinyl chloride and 1,2-dichloroethane in blood with the use of headspace analysis. *J. Anal. Chem.* 2010; 65 (7): 739–42.
43. Alexeyenko A.N., Zhurba O.M., Merinov A.V., Koroleva G.N. Determination of monochloroacetic acid in urine in the form of their methyl ester using liquid-liquid microextraction and capillary gas-liquid chromatography. *Analit. i kontrol'.* 2012; 2: 174–80 (in Russian).
44. Zhurba O.M. Aspects of determination of thiodiacetic acid in urine as biomarkers for industrial exposure to vinyl chloride and 1,2-dichloroethane. *Gig. i san.* 2017; 5: 427–31 (in Russian).
45. Shayakhmetov S.F., Zhurba O.M., Alekseyenko A.N. Evaluation of the dynamics of thiodiacetic acid urinary excretion in workers engaged into polyvinyl chloride production. *Med. truda i prom. ekol.* 2017; 9: 214 (in Russian).
46. Zhurba O.M. Assessment of the metabolite of chlororganic pollutants content in urine of workers of polyvinylchloride production. *Gig. i san.* 2019; 2: 55–60 (in Russian).
47. Shayakhmetov S.F., Lisetskaya L.G., Merinov A.V. Study of fractional and component composition of high-dispersed dust particles in air of the work area of an aluminum smelter. *Nanotechnol Russ.* 2018; 13 (5–6): 322–6.
48. Shayakhmetov S.F., Meshchakova N.M., Lisetskaya L.G., Merinov A.V., Zhurba O.M., Alekseyenko A.N. et al. Hygienic aspects of working conditions in the modern production of aluminum. *Gig. i san.* 2018; 10: 899–904 (in Russian).
49. Rukavishnikov V.S., Efimova N.V. Identification of environment-related health disorders: methodological and pathogenic problems. *Byul. Sib. ot del. RAMN.* 2008; 28(1): 52–6 (in Russian).
50. Efimova N.V., Rukavishnikov V.S. Medical ecology: some results and research perspectives. *Med. truda i prom. ekol.* 2010; 10: 10–6 (in Russian).
51. Masnavieva L.B., Efimova N.V., Kudaeva I.V. Individual risks to adolescent health, caused by contaminating the air, and their relationship with the levels of specific autoantibodies. *Gig. i san.* 2016; 95(8): 738–42 (in Russian).
52. Masnavieva L.B., Kudaeva I.V. Association polymorphic markers of IL-10 gene and chronic diseases of the upper respiratory tract in children living in the technogenic load. *Russ. J. Genet.* 2016; 1(13): 626–32.
53. Tkachuk E.A., Mylnikova I.V., Efimova N.V. Hygienic assessment of schoolchildren's learning labour intensity. *Ekol. chel.* 2014; 6: 20–4 (in Russian).

54. Kuchma V.R., Efimova N.V., Tkachuk E.A., Mylnikova I.V. Hygienic assessment of the overwroughtness of educational activity in schoolchildren of 5–10 classes of secondary schools. *Gig. i san.* 2016; 95 (6):552–8 (in Russian).
55. Efimova N.V., Myl'nikova I.V. Health risk assessment for adolescents depending on environmental factors and lifestyle. *Kazan. med. zhurn.* 2016; 97 (5): 771–7 (in Russian).
56. Tikhonova I.V., Efimova N.V. Prevalence of the chronic respiratory tract pathology in teenagers: role of some factors. *Gig. i san.* 2012; 6: 51–3 (in Russian).
57. Efimova N.V., Mylnikova I.V. On the question of the impact of environmental factors and lifestyle on the formation of the syndrome of autonomic dysfunction in school children. *Gig. i san.* 2019; 1: 76–81 (in Russian).
58. Rukavishnikov V.S., Efimova N.V., Mylnikova I.V., Zhurba O.M. Assessment of the impact of admissible concentrations of formaldehyde on the functional state of the central nervous system in adolescents. *Gig. i san.* 2017; 6: 474–8 (in Russian).
59. Leshchenko Ya.A., Batura O.G., Lebedeva L.N. Mortality and loss of life potential of the working age population in the Irkutsk region. *Probl. sots. gig, zdavoookhr. i istorii med.* 2008; 3: 21–5 (in Russian).
60. Cherkashin A.K., Leshchenko Ya.A. Mathematical modeling and quantitative analysis of the demographic and ecological aspects of Russian supermortality. *Math. Model. Nat. Phenom.* 2010; 5 (6): 243–58.
61. Leshchenko Ya.A. Indicators of socio-economic development and the quality of life of society: problems of choice and adequacy. *Ekol.chel.* 2015; 11: 48–54 (in Russian).
62. Leshchenko Ya.A., red. *Human Development in Siberia: Problems of Social Reproduction of the Regional Community.* Irkutsk: Izdvo Ottisk; 2013 (in Russian).
63. Boeva A.V., Leshchenko Ya.A., Kuleshova M.V., Leshchenko O.Ya., Cherkashin A.K. *Family and demographic processes in the Irkutsk region.* Irkutsk: RIO IGMАPO; 2017 (in Russian).

Дата поступления / Received: 15.03.2019

Дата принятия к печати / Accepted: 28.03.2019

Дата публикации / Published: 18.04.2019