

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

EDN: <https://elibrary.ru/qztfzef>DOI: <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2024-64-7-438-446>

УДК 616-053-2-036:12-02.613.865

© Коллектив авторов, 2024

Стрижаков Л.А.^{1,2,3}, Бабанов С.А.⁴, Лаврентьева Н.Е.⁴, Байкова А.Г.⁵, Агаркова А.С.⁴, Мелентьев А.В.⁶**Клинико-патогенетические особенности и полиморфные варианты генов при различных фенотипах профессиональной бронхиальной астмы**¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт медицины труда имени академика Н.Ф. Измерова», пр-т Будённого, 31, Москва, 105275;²ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова», тер. Ленинские Горы, 1, Москва, 119234;³ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), ул. Большая Пироговская, 2, стр. 4, Москва, 119991;⁴ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Чапаевская, 89, Самара, 443099;⁵ГБУЗ СО «Самарская городская больница № 5», ул. Республиканская 56, Самара, 443051;⁶ФГБНУ «Федеральный научный центр гигиены имени Ф.Ф. Эрисмана», ул. Семашко, 2, Мытищи, 141014

Актуальность. В настоящее время профессиональная бронхиальная астма рассматривается как фенотипически и генотипически неоднородное заболевание. Оценка клинических данных, особенностей иммунопатогенеза и молекулярное генотипирование открывают новые возможности в оценке развития, прогнозирования особенностей течения и персонализированного подхода к фармакотерапии профессиональной бронхиальной астмы, а также в разработке индивидуальной стратегии её профилактики.

Цель исследования — определение клинических, иммунологических и генетических маркёров риска развития профессиональной бронхиальной астмы (ПА) в условиях воздействия сенсибилизирующих веществ по результатам оценки полиморфных вариантов *rs2069812* гена *IL5* и полиморфных вариантов *rs1837253* гена *TSLP*.

Материалы и методы. В исследование были включены 170 больных с различными фенотипами ПА и 50 человек группы контроля. Определение уровней цитокинов *IL-17*, *TNF-α*, *IFN-γ*, *VEGF*, общего *IgE*, C-реактивного белка и фибронектина в сыворотке крови проводилось методом твердофазного иммуноферментного анализа с применением наборов и реагентов (ООО «Протеиновый контур», «Вектор-Бест», «Диатекс-Э», «ДИА-плюс», «Pharmacia diagnostika», «eBioscience»). Генотипирование выполнено методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени с использованием праймеров и зондов, разработанных с помощью программы PrimerQuest (Intergrated DNA Technologies, Inc.).

Результаты. Впервые установлены особенности клинических и иммунологических проявлений при аллергическом, неаллергическом фенотипах профессиональной бронхиальной астмы, а также фенотипах сочетания профессиональной бронхиальной астмы с профессиональной хронической обструктивной болезнью лёгких и метаболическим синдромом (МТ), выявлены генетические маркёры риска ПА в условиях воздействия сенсибилизирующих веществ: полиморфные варианты *rs2069812* гена *IL-5* и полиморфные варианты *rs1837253* гена *TSLP*. Это позволяет рекомендовать определение данных иммунологических показателей и генетических маркёров при проведении углублённых периодических медицинских осмотров у лиц, работающих в условиях воздействия сенсибилизирующих и раздражающих веществ, для дифференциальной диагностики при различных фенотипах профессиональной бронхиальной астмы.

Ограничения исследования. Исследование имеет региональные (Самарская область) и профессиональные (по детализации условий труда в изучаемых группах сравнения) ограничения.

Заключение. Выявленные клинические, иммунологические и генотипические особенности при различных фенотипах профессиональной бронхиальной астмы, установленные профили генотипов профессиональной бронхиальной астмы могут оптимизировать подход к ранней диагностике, прогнозированию и профилактике и фармакотерапии данного заболевания, а также расширить перечень иммунологических показателей и генетических исследований используемых при проведении предварительных и периодических медицинских осмотров, углублённом обследовании больных профессиональной бронхиальной астмой в клиниках профессиональных заболеваний и центрах профпатологии, использовании новых значимых критериев для прогнозирования течения заболевания.

Этика. Исследование выполнено в рамках комплексной темы кафедры профессиональных болезней и клинической фармакологии имени заслуженного деятеля науки Российской Федерации профессора В.В. Косарева Самарского государственного медицинского университета «Системный подход к ранней диагностике, профилактике и прогнозированию воздействия на состояние здоровья работающих производственных факторов малой интенсивности» (номер государственного учёта АААА-А18-118122190069-6, дата постановки на учёт 21.12.2018 г.). Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации 23.11.2021 г.

Каждый участник исследования дал информированное добровольное письменное согласие на участие в исследовании и публикацию персональной медицинской информации в обезличенной форме в журнале «Медицина труда и промышленная экология».

Ключевые слова: профессиональная бронхиальная астма; клинические особенности; иммунологический профиль; оценка полиморфных вариантов *rs2069812* гена *IL-5* и полиморфных вариантов *rs1837253* гена *TSLP*

Для цитирования: Стрижаков Л.А., Бабанов С.А., Лаврентьева Н.Е., Байкова А.Г., Агаркова А.С., Мелентьев А.В. Клинико-патогенетические особенности и полиморфные варианты генов при различных фенотипах профессиональной бронхиальной астмы. *Мед. труда и пром. экол.* 2024; 64(7): 438–446. <https://elibrary.ru/qztfzef> <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2024-64-7-438-446>

Для корреспонденции: Стрижаков Леонид Александрович, e-mail: strizhakov@iriogh.ru; strizhakov76@mail.ru

Участие авторов:

- Стрижжак Л.А. — концепция и дизайн исследования, написание текста, редактирование, утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи;
- Бабанов С.А. — концепция и дизайн исследования, сбор и обработка данных, написание текста, редактирование, утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи;
- Лаврентьева Н.Е. — написание текста, редактирование, утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи;
- Байкова А.Г. — сбор и обработка данных, утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи;
- Агаркова А.С. — написание текста, редактирование, утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи;
- Мелентьев А.В. — написание текста, редактирование, утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Дата поступления: 12.03.2024 / Дата принятия к печати: 09.06.2024 / Дата публикации: 20.08.2024

Leonid A. Strizhakov^{1,2,3}, Sergey A. Babanov⁴, Natalya E. Lavrentieva⁴, Antonina G. Baikova⁵, Anna S. Agarkova⁴, Andrey V. Melentyev⁶

Clinical and pathogenetic features and polymorphic gene variants in various phenotypes of occupational bronchial asthma

¹Izmerov Scientific Research Institute of Occupational Health, 31, Budyonnogo Ave., Moscow, 105275;

²Lomonosov Moscow State University, 1, Leninskie Gory, Moscow, 119234;

³Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), 8, building 2, Trubetskaya St., Moscow, 119048;

⁴Samara State Medical University, 89, Chapayevskaya St., Samara, 443099;

⁵State Budgetary healthcare Institution of the Samara region "Samara City Hospital No. 5", 56, Respublikanskaya St., Samara, 443051;

⁶Federal Scientific Center of Hygiene named after F.F. Erisman, 2, Semashko St., Mytishchi, 141014

Introduction. Currently, scientists consider occupational bronchial asthma as a phenotypically and genetically heterogeneous disease. The assessment of clinical data, features of immunopathogenesis and molecular genotyping opens up new opportunities in assessing the development, predicting the features of the course and a personalized approach to pharmacotherapy of occupational bronchial asthma, as well as in developing an individual strategy for its prevention.

The study aims to determine clinical, immunological and genetic markers of the risk of developing occupational bronchial asthma (OBA) under exposure to sensitizing substances based on the results of an assessment of polymorphic variants *rs2069812* of the *IL5* gene and polymorphic variants *rs1837253* of the *TSLP* gene.

Materials and methods. The study included 170 patients with different OBA phenotypes and 50 people in the control group. The levels of cytokines *IL-17*, *TNF- α* , *IFN- γ* , *VEGF*, total IgE, C-reactive protein and fibronectin in blood serum were determined by solid-phase enzyme immunoassay using kits and reagents (Protein Contour LLC, Vector-Best, Diatex-E, DIA-plus", "Pharmacologica diagnostika", «eBioscience»). The authors have performed genotyping by polymerase chain reaction in real time using primers and probes developed using the PrimerQuest program (Integrated DNA Technologies, Inc.).

Results. For the first time, researchers established the features of clinical and immunological manifestations in allergic, non-allergic phenotypes of occupational bronchial asthma, as well as phenotypes of combination of occupational bronchial asthma with occupational chronic obstructive pulmonary disease and metabolic syndrome (MS), genetic markers of the risk of developing OBA when exposed to sensitizing substances were also identified: polymorphic variants *rs2069812* of the *IL-5* gene and polymorphic variants *rs1837253* of the *TSLP* gene. This allows us to recommend the determination of these immunological parameters and genetic markers during in-depth periodic medical examinations in persons working under the influence of sensitizing and irritating substances for differential diagnosis in various phenotypes of occupational bronchial asthma.

Limitation. The study has regional (Samara region) and professional (in terms of detailing the working conditions in the studied comparison groups) limitations.

Conclusion. The revealed clinical, immunological and genotypic features in various phenotypes of occupational bronchial asthma, the established genotypic profiles of occupational bronchial asthma make it possible to optimize the approach to early diagnosis, prognosis, prevention and pharmacotherapy of this disease, as well as expand the list of immunological indicators and genetic studies used during preliminary and periodic medical examinations, in-depth examination of patients with occupational bronchial asthma in occupational disease clinics and occupational pathology centers, the use of new significant criteria for predicting the course of the disease.

Ethics. The study was carried out within the Framework of the complex topic of the Department of Occupational Diseases and Clinical Pharmacology named after Honored Scientist of the Russian Federation Professor V.V. Kosarev of Samara State Medical University "A systematic approach to early diagnosis, prevention and prediction of the impact of low-intensity production factors on the health of workers" (State registration number AAAA18-118122190069-6, date of statement registered on December 21, 2018). The study was approved by the local Ethics Committee of the Samara State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation on 11/23/2021. Each participant of the study gave informed voluntary written consent to participate in the study and publish personal medical information in an impersonal form in the journal "Russian Journal of Occupational Health and Industrial Ecology" ("Meditsina truda i promyshlennaya ekologiya").

Keywords: occupational bronchial asthma; clinical features; immunological profile; evaluation of polymorphic variants *rs2069812* of the *IL-5* gene and polymorphic variants *rs1837253* of the *TSLP* gene

For citation: Strizhakov L.A., Babanov S.A., Lavrentieva N.E., Baikova A.G., Agarkova A.S., Melentyev A.V. Clinical and pathogenetic features and polymorphic gene variants in various phenotypes of occupational bronchial asthma. *Med. truda i prom. ekol.* 2024; 64(7): 438–446. <https://elibrary.ru/qzsfzf> <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2024-64-7-438-446> (in Russian)

For correspondence: Leonid A. Strizhakov, e-mail: strizhakov@iriioh.ru; strizhakov76@mail.ru

Contribution:

- Strizhakov L.A.* — the concept and design of the study, writing the text, editing, approval of the final version of the article, responsibility for the integrity of all parts of the article;
- Babanov S.A.* — research concept and design, data collection and processing, text writing, editing, approval of the final version of the article, responsibility for the integrity of all parts of the article;
- Lavrentieva N.E.* — writing the text, editing, approval of the final version of the article, responsibility for the integrity of all parts of the article;
- Baikova A.G.* — data collection and processing, approval of the final version of the article, responsibility for the integrity of all parts of the article;
- Agarkova A.S.* — writing the text, editing, approval of the final version of the article, responsibility for the integrity of all parts of the article;
- Melentyev A.V.* — writing the text, editing, approval of the final version of the article, responsibility for the integrity of all parts of the article.

Funding. The study had no funding.

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

Received: 12.03.2024 / Accepted: 09.06.2024 / Published: 20.08.2024

Актуальность. В настоящее время в условиях увеличения количества новых материалов, используемых в промышленном производстве и обладающих сенсibiliзирующим и раздражающим действием на организм работающих (промышленной пыли, газов, аэрозолей или веществ токсико-аллергенного действия), наблюдается рост числа больных профессиональными аллергическими заболеваниями, в том числе профессиональной бронхиальной астмой [1–5]. Развитие и прогрессирование профессиональной бронхиальной астмы определяется реакцией организма на воздействие профессиональных респираторных агентов, при этом реакция носит иммуноопосредованный и генетически обусловленный характер, приводя к манифестированию профессиональной бронхиальной астмы по различным фенотипическим вариантам, имеющим особенности реализации иммунологических механизмов клинического развития, прогрессирования, фармакологической коррекции [6–10]. Все это определяет актуальность изучения клинических особенностей, иммунологического профиля и генетико-биохимических механизмов при различных фенотипах профессиональной бронхиальной астмы [11–16].

Цель исследования — определение клинических, иммунологических и генетических маркёров риска развития различных фенотипов профессиональной бронхиальной астмы (ПА) в условиях воздействия промышленных агентов раздражающего и сенсibiliзирующего действия.

Материалы и методы. Исследование проводилось на базе кафедры профессиональных болезней и клинической фармакологии имени ЗДН РФ, профессора Косарева В.В. ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России и отделения профпатологии ГБУЗ СО «Самарская городская больница № 5». В исследование включено 170 человек с различными фенотипами (ФТ) ПА и 50 человек группы контроля: 1 группа (42 человека) — фенотип «профессиональная бронхиальная астма, аллергическая форма» (ФА), 2 группа (36 человек) — фенотип «профессиональная бронхиальная астма, неаллергическая форма» (ФТН), 3 группа (58 человек) — фенотип «профессиональная бронхиальная астма — профессиональная хроническая обструктивная болезнь лёгких» (ФТ ПА в сочетании с ПХОБЛ), 4 группа (34 человека) — фенотип «профессиональная бронхиальная астма — метаболический синдром» (ФТМ), 5 группа — группа контроля (ГК), 50 человек. Определение уровней цитокинов *IL-17*, *TNF-α*, *IFN-γ*, *VEGF* проводилось методом твердофазного иммуноферментного анализа (реагенты ООО «Протеиновый контур», «Вектор-Бест», «Диатекс-Э», «ДИА-плюс», «Pharmacia diagnostika», «eBioscience»). При определении генетиче-

ского профиля изучали полиморфизмы *rs2069812* гена *IL5* и *rs1837253* гена *IL7* методом полимеразной цепной реакции (Intergrated DNA Technologies, Inc.). Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России 23.11.2021 г.

В группы обследованных вошли работники ГБУЗ СО «Самарская медико-санитарная часть № 5 Кировского района», ОАО «Металлист-Самара», ОАО «Новокуйбышевский нефтеперерабатывающий завод», АО «Самаранефтегаз», АО «Волгатранстрой», ЗАО «Самарский булочно-кондитерский комбинат», АО «Тольяттинская птицефабрика», АО «Арконик-Самарский металлургический завод», ОАО «Парфюмерно-косметическая компания Весна», ООО «Финстрой», ОАО «Самарский хлебозавод № 5», ООО «Тольяттинский трансформатор» (профессии: медицинская сестра, санитарка, аппаратчик смешивания косметических средств, сливщик-разливщик нефтепродуктов, загрузчик сырья, облицовщик-плиточник, маляр-штукатур, электро-, газосварщик, плавильщик, формовщик, электромонтёр, чистильщик металла, паяльщик, обработчик птицы, пекарь, кондитер).

Критерии включения в группы исследования: установленный врачебной комиссией областного центра профессиональной патологии ГБУЗ СО «Самарская медико-санитарная часть № 5 Кировского района» диагноз профессиональной бронхиальной астмы; возраст от 35 до 65 лет; профессиональный контакт с химическими веществами, обладающими раздражающим действием (ирритантами), с химическими веществами, производственными аэрозолями сложного состава и биологическими факторами, обладающими аллергенным действием; добровольное и датированное информированное согласие на включение в исследование.

Критерии исключения: возраст моложе 35 и старше 65 лет; выраженные врождённые дефекты или серьёзные хронические заболевания, включая клинически важные обострения заболеваний печени, почек, сердечно-сосудистой, нервной систем, психических заболеваний или метаболических нарушений, подтверждённых данными анамнеза или объективным исследованием; хроническое злоупотребление алкоголем и/или употребление наркотиков; наличие острых инфекционных и/или неинфекционных заболеваний в течение 1 месяца до начала исследования; наличие в анамнезе или в настоящее время аутоиммунных, онкогематологических, онкологических заболеваний; патология щитовидной железы; любое подтверждённое или предполагаемое иммунодефицитное состояние; длительное применение (более 14 дней) иммуносупрессивных препаратов за 6 месяцев до начала исследования; другие

заболевания лёгких непрофессионального и профессионального генеза (кроме сочетания ПА и ПХОБЛ при фенотипе сочетания ПА и ПХОБЛ); любые перенесённые операции на лёгких и сердце; инсулинотерапия; применение ингибиторов АПФ и β -адреноблокаторов.

Диагноз профессиональной бронхиальной астмы устанавливался в рамках проведения экспертизы связи заболевания с профессией врачебной комиссией областного центра профессиональной патологии ГБУЗ СО «Самарская медико-санитарная часть № 5 Кировского района». Диагноз заболевания ставился в соответствии с приказом Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации № 417н от 27 апреля 2012 года «Об утверждении перечня профессиональных заболеваний»; Постановлением Правительства Российской Федерации от 15.12.2000 № 967 «Об утверждении Положения о расследовании и учёте профессиональных заболеваний»; клиническими рекомендациями «Профессиональная бронхиальная астма», разработанными НКО «Ассоциация врачей и специалистов медицины труда» и МОО «Российское респираторное общество» (2019 г., 2021 г.); Федеральными клиническими рекомендациями «Бронхиальная астма» пересмотра 2019 г., 2021 г., утверждёнными Минздравом России, разработанными МОО «Российское Респираторное Общество», ВОО «Российская ассоциация аллергологов и клинических иммунологов», общественной организацией «Союз педиатров России» [Чучалин А.Г., Авдеев С.Н., Айсанов З.Р. с соавт., 2022]; критериями, предлагаемыми Национальным руководством «Профессиональные заболевания органов дыхания» (под редакцией академика РАН Н.Ф. Измерова, академика РАН А.Г. Чучалина, под эгидой ассоциации медицинских обществ по качеству, 2015); данными клинико-функционального и иммунологического обследования [Измеров Н.Ф., Чучалин А.Г., 2015]; Глобальной стратегией по бронхиальной астме [GINA, 2019, 2020, 2021]. Диагноз профессиональной хронической обструктивной болезни лёгких ставился на основании клинических рекомендаций «Профессиональная хроническая обструктивная болезнь лёгких», разработанных НКО «Ассоциация врачей и специалистов медицины труда» (2019, 2021 г.); Фе-

деральных клинических рекомендаций «Хроническая обструктивная болезнь лёгких» пересмотра 2018 г., 2021 г., разработанных МОО «Российское респираторное общество», утверждённых Минздравом России, в соответствии с Глобальной стратегией по хронической обструктивной болезни лёгких [GOLD, 2019, 2020, 2021]. Диагноз метаболического синдрома ставился в соответствии с критериями, предложенными Консенсусом экспертов по междисциплинарному подходу к ведению, диагностике и лечению больных с метаболическим синдромом.

Все обследованные группы были сопоставимы по возрасту. Средний возраст обследованных лиц колебался от 49,6 года в группе больных аллергическим фенотипом профессиональной бронхиальной астмы до 55,4 года в группе больных фенотипом сочетания профессиональной бронхиальной астмы и профессиональной ХОБЛ. Наибольший процент составили люди среднего возраста — от 45 до 59 лет (*табл. 1*).

Всего было обследовано 55 (32,4%) мужчин и 115 (67,6%) женщин, больных профессиональной бронхиальной астмой, а также 17 (34%) мужчин и 33 (66%) женщины контрольной группы. Все группы были сопоставимы по половому признаку (*табл. 2*).

Результаты. В анализе клинической картины при различных ФТ ПА отмечена наибольшая распространённость жалоб при ФТ сочетания ПА с ПХОБЛ и ФТМ ПА при сопоставлении с другими ФТ патологии (*табл. 3*).

Так, при ФТ сочетания ПА и ПХОБЛ кашель беспокоил 63,79% больных (95% CI 51,05–76,54) при ФТА ПА — 30,95% (95% CI 16,37–45,53) ФТМ ПА — 35,29% (95% CI 18,37–52,22) ($p=0,001$).

Ночные приступы удушья при ФТ сочетания ПА и ПХОБЛ составили — 15,52% (95% CI 5,91–25,12) и ФТМ ПА в — 14,71% (95% CI 2,16–27,25), при ФТА ПА — 7,14% (95% CI –0,98–15,27), при ФТН ПА — 8,33% (95% CI — 1,15–17,82). Дневные приступы удушья встречались в 65,52% (95% CI 52,91–78,12) при ФТ сочетания ПА и ПХОБЛ ($p=0,044$), при ФТА ПА — 45,24% (95% CI 29,54–60,94).

Одышка при физической нагрузке беспокоила — 86,21% (95% CI 77,06–95,35) при ФТ сочетания ПА

Таблица 1 / Table 1

Распределение по возрасту обследованных исследуемых групп и группы контроля Age distribution of the examined study groups and control groups

Средний возраст (лет)	Аллергический ФТ ПА (n=42)	Неаллергический ФТ ПА (n=36)	ФТ ПА в сочетании с ПХОБЛ (n=58)	ФТ ПА в сочетании с МТ синдромом (n=34)	Группа контроля (n=50)
	49,6±2,7	51,9±1,9	55,4±4,1	54,1±2,2	49,9±3,5
35–44	5 (11,9%)	4 (11,1%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
45–59	37 (88,1%)	31 (86,1%)	49 (84,5%)	31 (91,2%)	50 (100%)
60–65	0 (0%)	1 (2,8%)	9 (15,5%)	3 (8,8%)	0 (0%)

Таблица 2 / Table 2

Распределение по полу обследованных исследуемых групп и группы контроля Gender distribution of the surveyed study groups and control groups

Пол	Аллергический ФТ ПА (n=42)	Неаллергический ФТ ПА (n=36)	ФТ ПА в сочетании с ПХОБЛ (n=58)	ФТ ПА в сочетании с МТ синдромом (n=34)	Группа контроля (n=50)
мужской, n (%)	13 (31%)	12 (33,3%)	20 (34,5%)	10 (29,4%)	17 (34%)
женский, n (%)	29 (69%)	24 (66,7%)	38 (65,5%)	24 (70,6%)	33 (66%)

Таблица 3 / Table 3

Средние значения распространённости клинических показателей в процентах с 95% доверительным интервалом у обследованных исследуемых групп и группы контроля
Average values of the prevalence of clinical indicators as a percentage with a 95% confidence interval in patients of the study groups and the control group

Показатели	Аллергический ФТ ПА (n=42)	Неаллергический ФТ ПА (n=36)	ФТ ПА в сочетании с ПХОБЛ (n=58)	ФТ ПА в сочетании с МТ синдромом (n=34)	Группа контроля (n=50)
	X (ДИ 95%)				
Свистящее дыхание, %	66,67 (51,8–81,53)	69,44 (53,64–85,25)	79,31 (68,57–90,05)	76,47 (61,45–91,49)	0
Кашель, %	30,95 (16,37–45,53)	55,56 (38,5–72,61)	63,79 (51,05–76,54)	35,29 (18,37–52,22)	4 (-1,63–9,63)
Дневные приступы, %	45,24 (29,54–60,94)	63,89 (47,41–80,37)	65,52 (52,91–78,12)	61,76 (44,55–78,98)	0
Ночные приступы, %	7,14 (-0,98–15,27)	8,33 (-1,15–17,82)	15,52 (5,91–25,12)	14,71 (2,16–27,25)	0
Одышка при физической нагрузке, %	73,81 (59,94–87,68)	69,44 (53,64–85,25)	86,21 (77,06–95,35)	82,35 (68,85–95,85)	8 (0,21–15,79)
Одышка в покое, %	0	0	5,17 (-0,7–11,05)	8,82 (-1,22–18,87)	0
Аллергический ринит, %	80,95 (68,57–93,34)	13,89 (2,02–25,76)	12,07 (3,43–20,71)	35,29 (18,37–52,22)	6 (-0,82–12,82)
Табакокурение, %	16,67 (4,91–28,42)	13,89 (2,02–25,76)	34,48 (21,88–47,09)	11,76 (0,35–23,18)	22 (10,11–33,89)
Табакокурение в анамнезе, %	21,43 (8,49–34,37)	19,44 (5,86–33,03)	25,86 (14,25–37,48)	17,65 (4,15–31,15)	12 (2,67–21,33)
Отсутствие табакокурения, %	63,41 (48,02–78,81)	66,67 (50,49–82,84)	39,66 (26,68–52,63)	69,7 (53,15–86,25)	66 (52,4–79,6)

и ПХОБЛ ($p=0,049$), при ФТН ПА — 69,44% (95% CI 53,64–85,25), при ФТА ПА — 73,81% (95% CI 59,94–87,68), при ФТМ ПА — 82,35% (95% CI 68,85–95,85). Одышка же в покое беспокоила пациентов с ФТ сочетания ПА и ПХОБЛ (5,17%, 95% CI -0,7–11,05) и ФТМ ПА (8,82%, 95% CI -1,22–18,87) (табл. 4).

Также при проведённой оценке цитокинового профиля при ФТА ПА выявлены высокие значения *IL-17* при сопоставлении с ФТН ПА ($p<0,001$). При ФТМ ПА концентрация *IL-17* имеет более высокие значения ($p<0,001$), чем при других ПТ ПА. При оценке *IFN-γ* при ФТА ПА

выявлены его наибольшие величины среди обследованных всеми ФТ ($p<0,001$). Наименьшие значения концентрации *IFN-γ* выявлены при ФТМ ПА ($p<0,001$).

При оценке содержания в сыворотке крови *TNF-α* при различных ФТ ПА установлено значимое снижение данного показателя при ФТА ПА ($p<0,001$). При ФТ сочетания ПА и ПХОБЛ установлены наиболее высокие значения *TNF-α* в сопоставлении с другими ФТ ПА ($p<0,001$). При оценке уровня *VEGF* при различных ФТ ПА получены данные о его значимом увеличении при всех ФТ ПА в сопоставлении с ГК ($p<0,001$). При ФТМ ПА содержания

Таблица 4 / Table 4

Дескриптивная статистика иммунологических показателей у обследованных при различных ФТ профессиональной бронхиальной астмы
Descriptive statistics of immunological parameters in patients with various types of occupational bronchial asthma

Показатели	Аллергический ФТ ПА (n=42)	Неаллергический ФТ ПА (n=36)	ФТ ПА в сочетании с ПХОБЛ (n=58)	ФТ ПА в сочетании с МТ синдромом (n=34)	Группа контроля (n=50)
	X±S				
<i>IL-17</i>	82,75±6,75 $p_{1-5}<0,001$ $p_{1-2}<0,001$ $p_{1-4}<0,001$	68,39±10,79 $p_{2-5}<0,001$ $p_{2-4}<0,001$	106,94±15,54 $p_{3-5}<0,001$ $p_{3-4}<0,001$	175,74±10,91 $p_{4-5}<0,001$	44,54±3,85
<i>IFN-γ</i>	165,43±13,27 $p_{1-5}<0,001$ $p_{1-2}<0,001$	138,19±19,71 $p_{2-5}<0,001$	258,37±24,49 $p_{3-5}<0,001$ $p_{1-3}<0,001$	113,28±13,26 $p_{4-5}<0,001$ $p_{1-4}<0,001$	189,74±16,98
<i>TNF-α</i>	26,75±3,36 $p_{1-5}<0,01$ $p_{1-3}<0,001$	102,41±15,12 $p_{2-5}<0,001$ $p_{2-3}<0,001$	185,75±15,40 $p_{3-5}<0,001$	120,95±5,87 $p_{4-5}<0,001$ $p_{3-4}<0,001$	43,99±8,14
<i>VEGF</i>	257,84±21,73 $p_{1-5}<0,001$	763,48±19,35 $p_{2-5}<0,001$	485,37±19,38 $p_{3-4}<0,001$ $p_{3-5}<0,001$	821,15±28,31 $p_{4-5}<0,001$	153,92±15,70

VEGF отмечались значимо более высокие значения при сопоставлении с ФТ сочетания ПА и ПХОБЛ ($p < 0,001$).

Также был проведён анализ частот аллелей и генотипа (ГТ) полиморфизма *rs2069812* гена *IL5* при различных ФТ ПА и в ГК. Установлено, что частота аллеля G полиморфного локуса *rs2069812* гена *IL5* встречалась значимо выше при ФТА ПА и составила 79,76% при сопоставлении с 37% в ГК ($p < 0,001$). ГТ GG значимо чаще встречался при ФТА ПА при сопоставлении с ГК ($OR=15,357$; 95% $CI=5,416-43,547$). Распространённость ГТ AA и AG значимо преобладала в ГК ($p=0,006$). Аллель A также значимо более часто встречался в ГК ($p < 0,001$). Таким образом, можно считать носительство аллеля A полиморфного локуса *rs2069812* гена *IL5* условно протективным фактором в манифестировании ФТА ПА ($OR=0,149$; 95% $CI=0,076-0,291$) (табл. 5).

При изучении ГТ *rs2069812* гена *IL5* при ФТН ПА установлено, что ГТ GG встречается в 30,56% случаев ($OR=2,703$; 95% $CI=0,929-7,866$) (табл. 6).

При оценке ГТ *rs2069812* гена *IL5* группы при ФТ сочетания ПА и ПХОБЛ была выявлена недостоверная тенденция к увеличению частоты выявления аллеля G ($p=0,440$). ГТ AG в 1,4 раза более часто встречался при ФТ сочетания ПА и ПХОБЛ ($p=0,065$), данного ФТ ПА для гетерозигот по аллелю G – отношение шансов 2,230 (95% $CI=1,026-4,847$).

При анализе ГТ *rs2069812* гена *IL5* при ФТМ ПА установлено, что развитие ФТМ ПА ассоциировано с ГТ GG ($p=0,043$; $OR=3,351$; 95% $CI=1,156-9,714$). Носительство аллеля G значимо более часто встречалось в группе ФТМ ПА (57,35%) ($p=0,015$) и сопровождалось значимым увеличением относительного риска развития ПА ($OR=2,290$; 95% $CI=1,221-4,296$), что говорит о предикции аллеля G в отношении манифестирования ФТМ ПА, в то время как аллель A уменьшает риск манифестирования ФТМ ПА ($OR=0,437$; 95% $CI=0,233-0,819$).

При анализе частот и аллелей ГТ полиморфизма *rs2069812* гена *IL5* установлено, что при ФТА и ФТН ПА значимое уменьшение частоты встречаемости ГТ AA при ФТА ПА при сопоставлении с ФТН ПА ($p=0,045$). Встречаемость ГТ GG была значительно выше при ФТА ПА при сопоставлении с ФТН ($p < 0,001$). При ФТА ПА значимо

более часто, чем при ФТН, выявлялся аллель G ($p < 0,001$) и вероятность развития ФТА ПА возрастала более чем в 4 раза ($OR=4,166$; 95% $CI=2,059-8,431$). Также результатами проведённого исследования доказано, что ГТ GG значимо более часто встречается при ФТМ ПА при сопоставлении с ФТ сочетания ПА и ПХОБЛ ($p=0,009$) со значимым увеличением относительного риска развития патологии ($OR=4,727$; 95% $CI=1,574-14,194$) (табл. 7).

Также проведено исследование встречаемости ГТ *rs1837253* гена *TSLP* в группах обследованных ПА. В результате проведённых исследований установлено, что частота ГТ CC составила 92,9% при ФТА ПА ($p < 0,001$). ГТ TT не был выявлен при ФТА ПА. Аллель C при ФТА встречался в 96,4% ($p < 0,001$; $OR=10,5$; 95% $CI=3,062-36,005$). Также результаты исследования показывают, что ГТ CC также обладает предиктивными свойствами относительно ФТА ПА ($OR=12$; 95% $CI=3,274-43,978$).

При изучении полиморфных вариантов *rs1837253* гена *TSLP* при ФТН ПА не было выявлено ассоциаций полиморфных ГТ *rs1837253* гена *TSLP* для ФТН ПА (табл. 8).

При оценке ГТ *rs1837253* гена *TSLP* при ФТ сочетания ПА и ПХОБЛ установлено, что частота ГТ CC в данной группе составила 75,86% ($p=0,017$; $OR=2,901$; 95% $CI=1,280-6,575$). Также в результате исследований установлено, что аллель C значимо чаще встречается при ФТ сочетания ПА и ПХОБЛ ($p=0,039$; $OR=2,117$; 95% $CI=1,088-4,120$). Аллель T встречается значимо чаще в ГК ($p=0,039$), а его носители, соответственно, имели значимо меньший риск развития патологии ($OR=0,472$; 95% $CI=0,243-0,919$). Выявлено, что ГТ СТ реже определяется при ФТ сочетания ПА и ПХОБЛ ($p=0,016$; $OR=0,313$; 95% $CI=0,129-0,758$). При оценке ГТ *rs1837253* гена *TSLP* при ФТМ ПА ГТ CC встречается значимо чаще 85,3% ($p=0,004$; 95% $CI=1,783-16,074$). ГТ СТ и ТТ выявлены крайне редко при ФТМ ПА, при этом по ГТ СТ различия значимы ($p=0,004$). Аллель C встречался значимо чаще при ФТМ ПА — 89,71% ($p=0,010$). Аллель T чаще встречается в ГК и его обладатели, соответственно, имели минимальный риск развития ПА ($p=0,010$; $OR=0,295$; 95% $CI=0,120-0,723$).

Обсуждение. При проведении исследования установлено, что наличие гомозиготного ГТ GG полиморфизма

Таблица 5 / Table 5

Распределение частот аллелей и ГТ полиморфизма *rs2069812* гена *IL5* в группе обследованных аллергическим и неаллергическим ФТ ПА и в группе контроля

Distribution of frequencies of alleles and genotype of polymorphism *rs2069812* of the *IL5* gene in the group of those examined with allergic and non-allergic phenotypes of occupational asthma and in the control group

Генотип/ Аллель	Группа контроля (n=50)		ПА аллергический ФТ (n=42)		χ^2	p	OR (95% CI)	ПА неаллергический ФТ (n=36)		χ^2	p	OR (95% CI)
	абс.	%	абс.	%				абс.	%			
AA	20	40	5	11,9	7,740	0,006	0,203 (0,068–0,604)	12	33,33	0,164	0,686	0,750 (0,307–1,835)
AG	23	46	7	16,7	7,653	0,006	0,235 (0,088–0,628)	13	36,11	0,484	0,487	0,664 (0,276–1,597)
GG	7	14	30	71,4	28,968	<0,001	15,357 (5,416–43,547)	11	30,56	2,538	0,112	2,703 (0,929–7,866)
A	63	63	17	20,24	32,252	<0,001	0,149 (0,076–0,291)	37	45,83	1,866	0,172	0,621 (0,336–1,149)
G	37	37	67	79,76	32,252	<0,001	6,711 (3,436–13,107)	35	54,17	1,866	0,172	1,611 (0,871–2,980)

Примечание: здесь и далее — χ^2 с поправкой Йейтса.
Note: here and further — χ^2 with the Yates amendment.

Таблица 6 / Table 6

Распределение частот аллелей и ГТ полиморфизма rs2069812 гена IL5 в группе обследованных ФТ сочетания ПА и ПХОБА и ФТ ПА в сочетании с МТ синдромом и в группе контроля
Distribution of frequencies of alleles and genotype of polymorphism rs2069812 of the IL5 gene in the group of examined phenotypes of a combination of occupational bronchial asthma and occupational chronic obstructive pulmonary disease and the phenotype of occupational bronchial asthma in combination with metabolic syndrome and in the control group

Гено-тип/ Аллель	Группа кон-троля (n=50)		ФТ ПА — ПХОБА (n=58)		χ^2	p	OR (95% CI)	ФТ ПА — МС (n=34)		χ^2	p	OR (95% CI)
	абс.	%	абс.	%				абс.	%			
AA	20	40	14	24,14	2,440	0,119	0,477 (0,209–1,090)	7	20,59	2,663	0,103	0,389 (0,142–1,063)
AG	23	46	38	65,52	3,405	0,065	2,230 (1,026–4,847)	15	44,12	0,003	0,958	0,927 (0,386–2,226)
GG	7	14	6	10,34	0,082	0,776	0,709 (0,222–2,268)	12	35,29	4,097	0,043	3,351 (1,156–9,714)
A	63	63	66	56,90	0,597	0,440	0,775 (0,448–1,340)	29	42,65	5,972	0,015	0,437 (0,233–0,819)
G	37	37	50	43,10	0,597	0,440	1,290 (0,746–2,230)	39	57,35	5,972	0,015	2,290 (1,221–4,296)

Таблица 7 / Table 7

Распределение частот аллелей и ГТ полиморфизма rs1837253 гена TSLP в группе обследованных аллергическим ФТ ПА и неаллергическим ФТ ПА и в ГК
Distribution of frequencies of alleles and GT polymorphism rs1837253 of the TSLP gene in the group of those examined with the allergic phenotype of occupational bronchial asthma and the non-allergic phenotype of occupational bronchial asthma and in the control group

Гено-тип/ Аллель	Группа кон-троля (n=50)		ПА, аллерги-ческий ФТ (n=42)		χ^2	p	OR (95% CI)	ПА, неаллер-гический ФТ (n=36)		χ^2	p	OR (95% CI)
	абс.	%	абс.	%				абс.	%			
CC	26	52	39	92,9	16,459	<0,001	12,000 (3,274–43,978)	19	52,78	0,022	0,883	1,032 (0,437–2,433)
CT	20	40	3	7,1	11,449	<0,001	0,115 (0,031–0,425)	13	36,11	0,020	0,888	0,848 (0,350–2,054)
TT	4	8	—	—	1,852	0,174	—	4	11,11	0,013	0,910	1,438 (0,335–6,174)
C	72	72	81	96,4	17,742	<0,001	10,500 (3,062–36,005)	51	70,83	0,000	0,997	0,944 (0,483–1,846)
G	28	28	3	3,6	17,742	<0,001	0,095 (0,028–0,327)	21	29,17	0,000	0,997	1,059 (0,542–2,069)

Таблица 8 / Table 8

Распределение частот аллелей и ГТ полиморфизма rs1837253 гена TSLP в группе обследованных ФТ сочетания ПА и ПХОБА и в группе ФТ сочетания ПА с МТ синдромом и в ГК
Distribution of allele frequencies and genotypes of the rs1837253 polymorphism of the TSLP gene in the group of patients with the combination phenotype of occupational bronchial asthma and PCOPD and in the group of the phenotype combination of occupational bronchial asthma with metabolic syndrome and in the control group

Гено-тип/ Аллель	Группа кон-троля (n=50)		ФТ ПА — ПХОБА (n=58)		χ^2	p	OR (95% CI)	ФТ ПА в соче-тании с МТ син-дромом (n=34)		χ^2	p	OR (95% CI)
	абс.	%	абс.	%				абс.	%			
CC	26	52	44	75,86	5,699	0,017	2,901 (1,280–6,575)	29	85,294	8,506	0,004	5,354 (1,783–16,074)
CT	20	40	10	17,24	5,845	0,016	0,313 (0,129–0,758)	3	8,824	8,387	0,004	0,145 (0,039–0,540)
TT	4	8	4	6,90	0,023	0,881	0,852 (0,202–3,598)	2	5,882	0,004	0,951	0,719 (0,124–4,162)
C	72	72	98	84,48	4,276	0,039	2,117 (1,088–4,120)	61	89,71	6,658	0,010	3,389 (1,384–8,300)
T	28	28	18	15,52	4,276	0,039	0,472 (0,243–0,919)	7	10,29	6,658	0,010	0,295 (0,120–0,723)

rs2069812 гена *IL5* служит предрасполагающим фактором развития ФТА ПА и ФТМ ПА. Это подтверждается сравнительным анализом, проведённым как с ГК, так и с группами обследованных другими изучаемыми ФТ ПА. По мнению авторов, носительство аллеля G полиморфизма rs2069812 гена *IL5* является маркером повышенного риска развития ФТА ПА. Также при анализе полученных данных определены достоверные тенденции, свидетельствующие о том, что аллель С и генотип СС полиморфизма rs1837253 гена *TSLP* могут быть критериями предрасположенности к развитию ФТА ПА, а аллель Т полиморфизма rs1837253 гена *TSLP* — фактором резистентности

в отношении анализируемого ФТ ПА. Это подтверждено как для ФТМ ПА, так и для ФТ ПА в сочетании с ПХОБА.

Заключение. Впервые выявлены клинические особенности, особенности иммунологического профиля и генетические маркеры риска ПА в условиях воздействия веществ сенсибилизирующего и раздражающего действия: полиморфные ГТ rs2069812 гена *IL-5* и полиморфные ГТ rs1837253 гена *TSLP*. Это позволяет рекомендовать определение данных ГТ при проведении углублённых периодических медицинских осмотров у лиц, работающих в условиях воздействия сенсибилизирующих и раздражающих веществ в специализированном центре профпатологии.

Список литературы (пп. 9–16 см. References)

1. Васильева О.С., Соркина Н.С. Профессиональная бронхиальная астма. В кн.: Измеров Н.Ф., Чучалин А.Г. ред. *Профессиональные заболевания органов дыхания: национальное руководство*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2015: 338–363.
2. Спиринов В.Г., Величковский Б.Т., Васильева О.С. Профессиональная бронхиальная астма. В кн.: Спиринов В.Г., Величковский Б.Т., Васильева О.С. *Гигиена труда и профессиональные заболевания органов дыхания у работников животноводства и кормопроизводства*. Саратов: Саратов. гос. аграр. ун-т им. Н.И. Вавилова; 2002: 111–124.
3. Мухин Н.А., Бабанов С.А. ред. *Профессиональные болезни. Руководство для врачей*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2018.
4. Измеров Н.Ф. ред. *Профессиональная патология. Национальное руководство*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2011.
5. Бабанов С.А., Будащ Д.С., Байкова А.Г., Бараева Р.А. Периодические медицинские осмотры и профессиональный отбор в промышленной медицине. *Здоровье населения и среда обитания*. 2018; 5(302): 48–53.
6. Стрижаков Л.А., Бабанов С.А., Будащ Д.С., Лебедева М.В., Байкова А.Г., Вострокнутова М.Ю. и др. Иммунологические особенности и прогнозирование при современных формах профессиональных заболеваний лёгких. *Медицина труда и промышленная экология*. 2020; 60 (2): 81–88.
7. Бабанов С.А., Стрижаков Л.А., Байкова А.Г. Вострокнутова М.Ю., Агаркова А.С., Острыкова Н.А. и др. Профессиональная бронхиальная астма (астма на рабочем месте): диагностика, экспертиза связи заболевания с профессией, лечение. *Врач*. 2021; 32(7): 17–24.
8. Ненасева Н.М. Фенотипы бронхиальной астмы и выбор терапии. *Практическая пульмонология*. 2014; 2: 2–11.

References

1. Vasil'eva O.S., Sorkina N.S. Professional bronchial asthma. In: Izmerov N.F., Chuchalin A.G. red. *Occupational diseases of the respiratory system: national guidelines*. M.: GEOTAR-Media; 2015: 338–363 (in Russian).
2. Spirin V.G., Velichkovskiy B.T., Vasil'eva O.S. Occupational bronchial asthma. V kn.: Spirin V.G., Velichkovskiy B.T., Vasil'eva O.S. *Occupational hygiene and respiratory diseases in livestock and feed production workers*. Saratov: Saratov. gos. agrar. un-t im. N.I. Vavilova; 2002: 111–124 (in Russian).
3. Mukhin N.A., Babanov S.A. red. *Occupational diseases. A guide for doctors*. M.: GEOTAR-Media; 2018 (in Russian).
4. Izmerov N.F. red. *Occupational pathology. National Leadership*. M.: GEOTAR-Media; 2011 (in Russian).
5. Babanov S.A., Budash D.S., Baykova A.G., Baraeva R.A. Periodic medical examinations and professional selection in industrial medicine. *Zdorov'e naseleniya i sreda obitaniya*. 2018; 5(302): 48–53 (in Russian).
6. Strizhakov L.A., Babanov S.A., Budash D.S., Lebedeva M.V., Baykova A.G., Vostroknutova M.Yu. et al. Immunological features and prognosis in modern forms of occupational lung diseases. *Meditcina truda i promyshlennaya ekologiya*. 2020; 60(2): 81–88 (in Russian).
7. Babanov S.A., Strizhakov L.A., Baykova A.G., Vostroknutova M.Yu., Agarkova A.S., Ostryakova N.A. et al. Occupational bronchial asthma (workplace asthma): diagnosis, examination of the connection of the disease with the profession, treatment. *Vrach*. 2021; 32(7): 17–24 (in Russian).
8. Nenasheva N.M. Phenotypes of bronchial asthma and the choice of therapy. *Prakticheskaya pul'monologiya*. 2014; 2: 2–11 (in Russian).
9. Henneberger P.K., Redlich C.A., Callahan D.B., Harber P., Lemiere C., Martin J. et al. An official American thoracic society statement: work-exacerbated asthma. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2011; 184(3): 368–378. <https://doi.org/10.1164/rccm.812011ST>
10. Kogevinas M., Zock J.P., Jarvis D., Kromhout H., Lillienberg L., Plana E., et al. Exposure to substances in the workplace and new-onset asthma: an international prospective population-based study (ECRHS-II). *Lancet*. 2007; 370(9584): 336–341. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)61164-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)61164-7)
11. Lemiere C., Forget A., Dufour M.H., Boulet L.P., Blais L. Characteristics and medical resource use of asthmatic subjects with and without workrelated asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2007; 120(6): 1354–1359. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2007.07.043>
12. Maestrelli P., Saetta M., Mapp C., Fabri L.M. Mechanisms of occupational asthma. *Clin. Exp. Allergy*. 1997; 27(1): 47–54. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2222.1997.tb01826.x>
13. Tilles S.A., Jerath Tatum A. Differential diagnosis of occupational asthma. *Immunol. Allergy Clin. N. Am.* 2003; 23: 167–176. [https://doi.org/10.1016/s0889-8561\(02\)00089-9](https://doi.org/10.1016/s0889-8561(02)00089-9)
14. Sastre J., Vandesplas O., Park H.S. Pathogenesis of occupational asthma. *Eur. Respir. J.* 2003; 22: 364–367. <https://doi.org/10.1183/09031936.03.00045103>
15. Silveira E., Taft C., Sundh V., Waern M., Palsson S., Steen B. Performance of the SF-36 health survey in screening for depressive and anxiety disorders in an elderly female Swedish population. *Qual Life Res.* 2005; 14(5): 1263–1274. <https://doi.org/10.1007/s11136-004-7753-5>
16. Schatz M., Hsu J.W., Zeiger R.S., Chen W., Dorenbaum A., Chipps B.E. et al. Phenotypes determined by cluster analysis in severe or intractable asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2014; 133(6): 1549–1556. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2013.10.006>

Сведения об авторах:

- Стрижаков Леонид Александрович* заместитель директора ФГБНУ «Научно-исследовательский институт медицины труда имени академика Н.Ф. Измерова»; профессор кафедры внутренних болезней ФФМ Московского государственного университета им. М.В. Ломоносова; руководитель Центра профпатологии Сеченовского Университета, д-р мед. наук.
E-mail: strizhakov76@mail.ru; strizhakov@irioh.ru
<https://orcid.org/0000-0002-2291-6453>
- Бабанов Сергей Анатольевич* зав. кафедрой профессиональных болезней и клинической фармакологии имени заслуженного деятеля науки Российской Федерации, профессора Косарева В.В. ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России, д-р мед. наук, профессор.
E-mail: s.a.babanov@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0002-1667-737X>
- Лаврентьева Наталья Евгениевна* доцент кафедры профессиональных болезней и клинической фармакологии имени заслуженного деятеля науки Российской Федерации профессора Косарева В.В. профессора Косарева В.В. ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России, канд. мед. наук.
E-mail: lavrenteva.natalia@yandex.ru
- Байкова Антонина Геннадьевна* заведующий отделением профпатологии областного центра профпатологии ГБУЗ СО «Самарская городская больница № 5», канд. мед. наук.
E-mail: a.s.bajkova@samsmu.ru
<https://orcid.org/0000-0003-3438-6602>
- Агаркова Анна Сергеевна* лаборант кафедры профессиональных болезней и клинической фармакологии имени заслуженного деятеля науки Российской Федерации, профессора Косарева В.В. ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России.
E-mail: medsamara@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0002-4065-5875>
- Мелентьев Андрей Владимирович* ведущий научный сотрудник, заместитель главного врача Института общей и профессиональной патологии им. академика А.И. Потапова ФБУН «Федеральный научный центр гигиены имени Ф.Ф. Эрисмана» Роспотребнадзора, канд. мед. наук.
E-mail: amedik@yandex.ru
<https://orcid.org/0000-0002-1074-0841>

About the authors:

- Leonid A. Strizhakov* Deputy Director, Izmerov Research Institute of Occupational Health; Professor of the Department of Internal Diseases of the Moscow State University named after M.V. Lomonosov; Head of the Center for Occupational Pathology of Sechenov University, Dr. of Sci. (Med.).
E-mail: strizhakov76@mail.ru; strizhakov@irioh.ru
<https://orcid.org/0000-0002-2291-6453>
- Sergey A. Babanov* Head of the Department of Occupational Diseases and Clinical Pharmacology named after the Honored Scientist of the Russian Federation, Professor V.V. Kosarev, Federal State Budgetary Educational Institution of the Ministry of Health of the Russian Federation, Dr. of Sci. (Med.), Professor.
E-mail: s.a.babanov@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0002-1667-737X>
- Natalia E. Lavrentyeva* Associate Professor of the Department of Occupational Diseases and Clinical Pharmacology named after the Honored Scientist of the Russian Federation, Professor V.V. Kosarev, Professor V.V. Kosarev of the Federal State Budgetary Educational Institution of the Ministry of Health of the Russian Federation, Cand. of Sci. (Med.).
E-mail: lavrenteva.natalia@yandex.ru
- Antonina G. Baikova* Head of the Department of Occupational Pathology of the Regional Center of Occupational Pathology of the Samara City Hospital No. 5, Cand. of Sci. (Med.).
E-mail: a.s.bajkova@samsmu.ru
<https://orcid.org/0000-0003-3438-6602>
- Anna S. Agarkova* Laboratory assistant at the Department of Occupational Diseases and Clinical Pharmacology named after the Honored Scientist of the Russian Federation, Professor V.V. Kosarev of the Federal State Budgetary Educational Institution of the Russian Ministry of Health.
E-mail: medsamara@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0002-4065-5875>
- Andrey V. Melentev* Leading Researcher, Deputy Chief Physician of the Institute of General and Occupational Pathology named after academician A.I. Potapov, Federal Scientific Center of Hygiene named after F.F. Erisman, Cand. of Sci. (Med.).
E-mail: amedik@yandex.ru
<https://orcid.org/0000-0002-1074-0841>