

Бронхиальная астма, вызванная ингаляцией токсико-аллергенных аэрозолей поливинилхлорида

ФГУ "НИИ пульмонологии" ФМБА России: 105077, Москва, ул. 11-я Парковая, 32, корп. 4

O.S.Vasilieva, E.A.Kulemina

Bronchial asthma related to inhalation of toxico-allergic aerosols of polyvinyl chloride

Key words: bronchial asthma, toxico-allergic aerosols, polyvinyl chloride, diagnostic markers.

Ключевые слова: бронхиальная астма, токсико-аллергенные аэрозоли, поливинилхлорид, маркеры диагностики.

Отличительной чертой современных отраслей промышленного производства является широкое применение химических соединений и биологически активных веществ, которые обладают токсическими, аллергенными и мутагенными свойствами. Повседневный контакт с биологически активными веществами способствует напряжению и перестройке иммунного гомеостаза, развитию ряда патологических состояний и, в частности, бронхиальной астмы (БА).

Многочисленные исследования, проведенные в разных странах за последние 30 лет [1–3], позволили установить примерную частоту развития БА в результате воздействия неблагоприятных и вредных факторов производственной среды. На долю БА, связанной с условиями труда, в общей структуре заболеваний приходится от 2 до 15 %.

Частота первичных случаев профессиональной астмы (ПА) в различных отраслях промышленности и сельского хозяйства колеблется от 2,3 до 12,0 % (на 100 работающих). В последние годы лидирующую позицию среди причин развития ПА (2,7–3,9 на 100 работающих) занимает производство полимерных соединений — синтетических смол, пластмассы, полиэтилена, поливинилхлорида. Индукторами заболевания признаны такие факторы, как формальдегид, диоксин, ангидриды кислот, диизоцианаты, моно- и дифталаты [4–7].

Роль токсических веществ термической деградации поливинилхлорида в развитии БА

Впервые в зарубежной литературе в 1973 г. была описана БА, вызванная парами расплавленной пленки из поливинилхлорида (ПВХ), в частности упаковки мясных изделий. Заболевание получило название *meat wrappers' asthma*, или MWA (от англ. *meat* — "мясо", *wrapper* — "упаковщик") [8, 9].

Этиологическим фактором MWA считают дым от горения ПВХ — пленки, нарезанной специальным ножом-пистолетом, нагретым до температуры плавления поливинилхлорида (76–150 °C). В расплавленном состоянии ПВХ выделяет в окружающий воздух

пары токсических веществ — ангидриды фталиевой кислоты, диоксины, частицы ди-2-этилгексилата [6]. ПВХ — составляет основу пластических материалов, широко используемых в быту, промышленности, сельском хозяйстве, медицине. Из него изготавливают потребительские товары (сумки, пакеты, шторы для ванных комнат, парники), строительные материалы (мебельные и напольные покрытия), медицинские принадлежности (шприцы, пробирки, упаковки). Продукты пиролизиса ПВХ — производные фталиевой кислоты (моно- и дифталаты) в соединении с бензойной кислотой и дикарбонатами являются ведущими факторами ПА [10–12].

Способ плавления ПВХ-материалов широко используется в процессе упаковки пищевых продуктов (овощных, мясных, рыбных) и состоит из ряда последовательных этапов: нагревания ПВХ-пленки, ее нарезания до нужного размера, обертки продукции с запаиванием краев материала и наклеивания этикетки с липкой основой. В результате технической операции в зону дыхания выделяются не только пары ПВХ, но и дым от термического расплавления этикетки. Ее основным ингредиентом является дициклогексилфталат. В нагретом состоянии он выходит в виде раздражающего дыма — циклогексилового эфира бензойной кислоты [13, 14]. Ирритантами слизистых оболочек верхних дыхательных путей и глаз являются перечисленные продукты горения. Потенциальным сенсибилизатором считается фталиевый ангидрид — небольшая составляющая часть дыма, измерить концентрацию которой и выделить из состава других веществ не представляется возможным.

Долгое время ученым не удавалось с точностью установить диагноз заболевания, вызванного ПВХ, и прийти к единому мнению о его природе. Несколько работ, касающихся развития ПА от ПВХ, было опубликовано зарубежными исследователями за период 1973–1977 гг. W.N.Sokol *et al.* первыми сообщили о MWA [8]. Ученые обследовали 3 женщин-упаковщиц, у которых появились симптомы астмы после экспозиции дыма от нагревания ПВХ-пленки с помощью электротермических ножей. Позже были

достаточно подробно охарактеризованы симптомы астмы у работниц мясоупаковочного цеха, а также у лиц, занятых нарезкой и упаковкой мясных изделий в ПВХ-пленку [15].

В настоящее время рядом гигиенических исследований установлено, что помимо фталатов и диоксидов в окружающий воздух попадают пары ангидридов кислот, выделяющиеся из расплавленной основы лейблов, а также продукты пиролизиса соевого масла, предварительно введенного в оберточный блок.

В ходе экспериментальных работ был выявлен интересный факт — способность фталатов проникать в окружающую среду (воздух, пищу, воду, почву) не только при нагретом и расплавленном состоянии пластических материалов, но и при обычной температуре. Это происходит в результате миграции фталатов, при соединении их с другими химическими веществами [16].

В последние годы идентифицировано > 300 различных пластиковых изделий, содержащих токсические вещества. Более того, в ходе эпидемиологических исследований, проведенных среди населения некоторых индустриально развитых стран, обнаружены высокие концентрации фталатов в моче, в т. ч. беременных женщин. Причина, по-видимому, заключается в попадании фталатов вместе с пищей в желудочно-кишечный тракт через одноразовую посуду, преимущественно в нагретом состоянии. Источником их могут быть и косметические принадлежности в пластиковых упаковках. Особенно богаты фталатами пищевые продукты, длительно хранящиеся под пленочными покрытиями (масло, рыба, мясо, овощи и др.) [17–19].

Допустимые уровни экспозиции для ангидридов кислот, в частности фталиевой, с точностью не установлены. Концентрация в воздухе рабочей зоны редко измеряется и недостаточно контролируется. По данным литературных источников, средний уровень фталатов на рабочих местах составляет 13–20 мг / м³. Эти сведения неточны, т. к. вопросы технической методологии забора проб аэрозолей для измерения изучены недостаточно. Существует мнение, что на малых предприятиях, ввиду ограниченного пространства, концентрация токсических веществ в воздухе на порядок выше, чем на огромных территориях. В отдельных странах, например в Великобритании, установлен т. н. "экспозиционный 8-часовой лимит" фталатов, составляющий 4 мг / м³ в течение рабочей смены. При периодической работе с фталатами — по 15 мин с последующими перерывами — допускается их концентрация в зоне дыхания, равная 12 мг / м³ [20, 21].

Патогенные свойства фталатов и других токсических веществ, содержащихся в ПВХ

Несмотря на очевидное вредоносное влияние ПВХ-материалов на здоровье человека, клинико-экспериментальных исследований в данной области крайне мало. С 1976 г. по настоящее время в зарубежной литературе опубликовано 18 сообщений о возможном развитии БА и аллергических реакций при работе

с ПВХ. Имеются сведения о развитии симптомов хронической интоксикации при работе с фталатами в течение 7–8 лет: сенсорного полиневрита с явлениями астенизации, сосудистых нарушений, изменений со стороны центральной нервной системы [22, 23].

В экспериментах *in vitro* учеными показана способность ангидридов кислот присоединять к себе человеческие белки, образуя конъюгаты с высокой молекулярной массой, а следовательно, проявлять свойства полных антигенов. Этим можно объяснить не только токсический, но и сенсибилизирующий эффект воздействия ангидридов кислот, в т. ч. фталатов. Повторные внутрикожные введения лабораторным животным (морским свинкам) фталатов вызывали как немедленную аллергическую реакцию (в течение 1 ч), так и позднее ее проявление спустя 6–8 ч, сопровождающееся генерализованной крапивницей, кашлем, ознобом. Однако только незначительное число исследований посвящено попыткам применения кожных прик-тестов для диагностики ПА, вызванной перечисленными агентами. Проявление чувствительности к ним обычно значительно ниже, чем к агентам с высокомолекулярной массой. Исследователями доказано, что ангидриды кислот способны вызывать классическую БА, сопровождающуюся аллергическими реакциями и общей интоксикацией организма [4, 8, 9].

Описан случай массового заболевания шведских рабочих от вдыхания фталатов в концентрации 6 мг / м³ на протяжении нескольких недель. У них были зарегистрированы крапивница, аллергический риноконъюнктивит, дерматит, синдром дисфункции дыхательных путей (*reactive airway dysfunction syndrome* — RADS), БА. Тем не менее ни у одного работника не были обнаружены специфические антитела иммуноглобулина Е (IgE-антитела) к фталиевому ангидриду [24]. Зарубежным исследователям впервые удалось зарегистрировать бронхоконстрикцию после экспозиции паров ПВХ и дыма от наклеенной этикетки. Имеются данные о том, что ПВХ способен вызвать БА не в расплавленном состоянии [16]. Высокие концентрации фталатов у рабочих пластмассового производства вызывали тяжелые отравления и отек легких [3, 20].

Острое ингаляционное отравление ангидридами кислот у животных подробно не изучалось. Аэрозоли фталатов, вводимые мышам интратрахеально в дозах от 2 до 150 мг / м³ через 30 мин вызвали симптомы раздражения дыхательных путей, однако гистологических изменений не выявлено. В противоположность этому неоднократное воздействие на животных пылью, содержащей меньшую концентрацию фталатов, приводило к повреждению легких с признаками иммунологической сенсибилизации [6]. В другом эксперименте при запылении мышей моно-2-этилгексилфталатом (МЭГФ) в дозе 30 мкг / м³, которая приближается к допустимому уровню, установленному в окружающей среде, была показана способность МЭГФ соединяться с коаллергенами и модулировать иммунный ответ с развитием аллергии [25].

Анализ клинко-экспериментальных и эпидемиологических исследований за период с 1950–2007 гг. свидетельствует о наличии ассоциативной связи между экспозицией МЭГФ, появлением респираторных симптомов и формированием БА среди населения, работающего в контакте с дымом расплавленных ПВХ-материалов [11, 26]. В исследованиях, выполненных среди детского контингента, также была установлена связь между заболеваемостью БА у детей и наличием в доме ПВХ-содержащих материалов — покрытия мебели, полов и др. (отношение шансов (ОШ) — 1,55; 95%-ный доверительный интервал (ДИ) — 1,18–20,50). Полученные результаты привели авторов к заключению о высокой степени риска развития заболевания дыхательных путей при контакте с ПВХ-материалами как в производственных, так и в бытовых условиях [1].

Механизмы развития заболеваний дыхательных путей и БА

Фталаты оказывают вредное воздействие в первую очередь на дыхательные пути и иммунную систему. Это было доказано зарубежными авторами по результатам клинко-иммунологических исследований. После контакта с продуктами пиролиза пластиковых материалов у рабочих с высокой частотой развивались следующие симптомы: кашель с мокротой, лихорадочные состояния, боли в грудной клетке, эпизоды затрудненного дыхания. У группы экспонированных лиц выявлены сниженные показатели объема форсированного выдоха за 1-ю с (ОФВ₁) и форсированной скорости выдоха при 50 % от форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) после рабочей смены. Риск развития симптомов БА среди таких рабочих был достаточно выше, чем у других (ОШ — 8,6; 95%-ный ДИ — 1,3–56,7). Серия проведенных анализов *in vitro* показала, что низкие концентрации ингаляционных фталатов приводят к активации иммунной системы, в то время как высокие дозы оказывают подавляющий эффект [12, 18].

Существует гипотеза о том, что монофталаты — первичные продукты пиролиза ПВХ — могут выступать в роли основного индуктора БА путем выработки простагландинов и тромбаксана в легких, вызывая тем самым воспаление дыхательных путей. Было также высказано предположение о возможном адъювантном эффекте воздействия на рабочих фталатов и аллергенов. Последние могут присутствовать в производственной среде как в виде аэроаллергенов, так и в составе любых других частиц вещества. Исследователями показаны возможные клинические синдромы вследствие воздействия фталатов:

- неспецифическое раздражение глаз, слизистой верхних дыхательных путей и бронхов с проявлениями их гиперреактивности;
- специфическая сенсibilизация с развитием гиперреактивности бронхов, аллергии верхних дыхательных путей и БА.

Было доказано, что отдельные монофталаты могут содействовать развитию воспалительного про-

цесса в респираторной системе путем повышения продукции цитокинов — интерлейкинов 6 и 8, фактора некроза опухоли- α .

Суммируя данные разных авторов, можно заключить, что ангидриды кислот при постоянном с ними контакте способны привести к развитию следующих патологических состояний:

- со стороны кожных покровов — раздражения кожи, ожогов, везикул, крапивницы, контактного дерматита;
- со стороны верхних дыхательных путей и видимых слизистых — ринита, фарингита, ларингита, конъюнктивита, кератита;
- со стороны нижних дыхательных путей — БА, бронхита, эмфиземы, отека легкого;
- системных проявлений — лихорадки, слабости, боли в мышцах, суставах, головной боли, анорексии, потери веса.

Клинко-иммунологическая характеристика и принципы диагностики БА, вызванной ПВХ-аэрозолями

По данным зарубежных авторов, ежедневный контакт с ПВХ-аэрозолями в небольших концентрациях в течение 4–6 ч на протяжении периода от 2 до 22 нед. может привести к развитию БА [4, 8, 9]. Клинические симптомы БА, вызванной ПВХ-аэрозолями, существенно не отличаются от БА другого генеза. Определение степени тяжести заболевания также проводится согласно критериям Международной глобальной инициативы по ведению и лечению больных БА (GINA) пересмотра 2010 г.: интермиттирующая, легкая персистирующая, средняя персистирующая и тяжелая персистирующая; контролируемая, частично контролируемая, неконтролируемая. Ранние проявления БА, связанной с условиями труда, имеют значительно больше специфических черт, на которых основывается диагностика и устанавливается связь с профессией. Несмотря на присутствие общих черт в характеристике БА вследствие низкомолекулярных токсических агентов клиническая картина БА, вызванной ангидридами кислот, отличается своими особенностями.

К общим чертам можно отнести следующие:

- наличие короткого периода сенсibilизации от начала контакта с агентами до развития первых симптомов заболевания;
- развитие БА чаще у лиц с atopией;
- появление гиперреактивности дыхательных путей в ответ на ингаляционную провокацию веществом, вызвавшим БА;
- аналогичный терапевтический эффект от лечения противоастматическими препаратами.

В литературе описаны неиммунные формы ПА в результате экспозиции низкомолекулярных агентов, в частности ангидридов кислот. При этом латентный период сокращается до нескольких месяцев или даже недель по сравнению с иммунной БА, которая развивается как минимум через 2–5 лет от начала контакта. Если работник уже сенсibilизиро-

ван, первые симптомы, как правило, появляются немедленно во время экспозиции агентов или в конце рабочей смены. Симптомы могут проявиться и по истечении нескольких часов после контакта с профессиональными вредностями — поздно ночью или рано утром следующего дня. К концу недели признаки БА имеют тенденцию к нарастанию, в то время как в выходные дни и отпускной период (элиминация токсических веществ) — к снижению или даже полному исчезновению. Имеются данные о персистенции симптомов в течение более длительного периода после перерыва контакта с производственным агентом [28–30]. Первые сообщения о клинических проявлениях БА с присутствием в сыворотке крови IgE-антител и положительных кожных тестах на фталиевый ангидрид относятся к 1939 г. [20].

С 1976 г. по настоящее время опубликовано много работ о выявлении антител IgE и иммуноглобулина G (IgG) против целого ряда ангидридов кислот, приводящих к развитию БА. Авторами было показано, что IgE-антитела могут быть направлены против группы фталатов, являющихся гаптенами, или против новой антигенной детерминанты, которая образовалась в результате комбинации фталиевого ангидрида с сывороточными альбуминами [31].

Первый положительный ингаляционный тест с ангидридами кислот был получен в 1977 г. *J. Pepys* в Великобритании при использовании специализированной камеры для провокационного тестирования [3]. Автор описал 3 случая БА от фталиевого ангидрида с развитием поздней аллергической реакции. Несмотря на результаты экспериментальных исследований с ингаляцией фталатов (появление немедленной, двойной и поздней реакции), ни один из авторов не наблюдал у больных БА изолированную немедленную аллергическую реакцию. Помимо гиперреактивности бронхов провокация фталатами у сенсibilизированных пациентов вызывала появление ринита, конъюнктивита и кожных аллергических реакций.

Ученые указывают на неоднозначность клинических проявлений БА, вызванной парами ПВХ-материалов. К примеру, при наличии симптомов заболевания может отсутствовать гиперреактивность бронхов и снижение ОФВ₁. По другим наблюдениям, имела место скудная симптоматика на фоне обструктивных нарушений и наличия неспецифической гиперреактивности бронхов (НГРБ). Тем не менее ингаляционные тесты с реэкспозицией производственных аэрозолей в большинстве случаев положительные [9, 13]. Авторы отметили высокую чувствительность мониторинга пикфлоуметрии как диагностического теста НГРБ, связанной с парами ПВХ, и проследили зависимость степени снижения ОФВ₁, ФЖЕЛ и пиковой скорости выдоха от концентрации монофталатов в рабочей зоне дыхания.

Заключение

Приведенные данные показывают значение влияния ПВХ-аэрозолей на развитие заболеваний дыхатель-

ных путей и в особенности БА. Актуальность вопроса заключается еще и в том, что материалы, изготовленные из ПВХ, широко используются в различных отраслях производства и быту. Необходимо отметить, что продукты горения ПВХ содержатся в дыме пожаров. Это создает реальную угрозу роста заболеваний органов дыхания как среди трудоспособного контингента профильных рабочих, так и населения в целом.

Тем не менее этиологический фактор, вызывающий заболевания верхних и нижних дыхательных путей при экспозиции паром ПВХ, не идентифицирован. Несмотря на общепринятое мнение о ведущей роли фталатов в развитии MWA, многие исследователи уделяют больше внимания таким производным термической дегградации ПВХ, как диоксины, свинец, растворители, пластификаторы, химические добавки для улучшения качества полимерной пленки и винилхлорид.

До настоящего времени остается много нерешенных проблем, связанных с патогенезом и характером клинического течения MWA. Результаты клинико-экспериментальных исследований отдельных зарубежных авторов немногочисленны и противоречивы. Активно ведутся дискуссии о природе БА, роли иммунных и неиммунных механизмов в ее развитии, методах профилактики заболеваний и лечения больных.

В связи с этим представляется целесообразным проведение дальнейших углубленных исследований, касающихся идентификации основного этиологического фактора MWA, выяснения роли системы гомеостаза в развитии заболевания, влияния генетических факторов и их взаимодействия с производственной средой.

Литература

1. *Newman Taylor A.J.* Occupational asthma. *Thorax* 1980; 35: 241–245.
2. *Parkes W.R.* Occupational lung disorders. 2nd ed. London: Butterworths; 1982. 415–453.
3. *Pepys J.* Occupational asthma, review of present clinical and immunologic status. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1980; 66: 179–185.
4. *Pauli G., Bessot J.C., Kopferschmitt M.C. et al.* Meat wrapper's asthma: indentification of the cause agent. *Clin. Allergy* 1980; 10: 263.
5. *Harving H, Korsgaard J., Dahl R. et al.* Low concentrations of formaldehyde in bronchial asthma: a study of exposure under controlled conditions. *Br. Med. J. (Clin. Res. Ed.)* 1986; 293: 310.
6. *Maccia C.A., Bernstein I.L., Emmett E.A., Brooks S.M.* In vitro demonstration of specific IgE in phthalic anhydride hypersensitivity. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1976; 113: 701.
7. *Malo J.L., Cartier A., Pineault L. et al.* Occupation asthma due to polyethylene shrink wrapping (paper wrapper's asthma). *Thorax* 1992; 47: 759.
8. *Sokol W.N., Aelony Y., Beall G.N.* Meat wrapper's asthma. A new syndrome. *J.A.M.A.* 1973; 226: 639–641.
9. *Andrasch R.H., Bardana E.J., Koster F., Pirofsky B.* Clinical and bronchial provocation studies in patients with meat

- wrapper's asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1976; 58: 291–298.
10. Exposure and Human Health Reassessment of 2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-p-Dioxin (TCDD) and Related Compounds. May 2000 Draft Final. US EPA. www.epa.gov/ncea
11. Goettlich P. PVC: A health hazard from production through disposal. www.mindfully.org
12. Exposure and Human Health Reassessment of 2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-p-Dioxin (TCDD) and Related Compounds. www.epa.gov/ncea
13. Burge P.S. Occupational asthma. In: Barnes P.J., Rodger L.W., Thomson N.C., eds. *Asthma: Basic mechanisms and clinical management*. London: Academic Press; 1988. 465–482.
14. Jaakkola J.J.K., Knight T.L. The role of exposure to phthalates from polyvinyl chloride products in the development of asthma and allergies: A systematic review and meta-analysis. *Environ. Hlth Perspect.* 2008; 116 (7): 845–853.
15. Andrasch R.H., Bardana E.J. Meat wrapper's asthma: an appraisal of a new occupational syndrome. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1975; 55: 130.
16. Lee H.S., Yap J., Wang Y. T. et al. Occupational asthma due to unheated polyvinylchloride resin dust. *Br. J. Industr. Med.* 1989; 46: 820–822.
17. Schechter A., Dai L.C., Papke O. et al. Recent dioxin contamination from Agent Orange in residents of a southern Vietnam city. *J. Occup. Environ. Med.* 2001; 43: 435–443.
18. Schechter A. Personal notes from his presentation at the People's Dioxin Action Summit. UC Berkeley; 2000. <http://www.mindfully.org/Health/Dioxin-Schechter-Notes-Summit10aug00.htm>
19. Commoner B., Bartlett P.W., Eisl H., Couchot K. Long-range Air Transport of Dioxin from North American Sources to Ecologically Vulnerable Receptors in Nunavut, Arctic Canada Barry Commoner CBNS Final Report to the North American Commission for Environmental Cooperation. Center for the Biology of Natural Systems (CBNS), Queens College, CUNY 2000. <http://www.mindfully.org/Air/Dioxin-Air-Transport-Commoner.htm>
20. Bernstein I.L., Chan-Yeung M., Malo J.L., Bernstein D.I. *Asthma in the workplace*. 2nd ed. New York: Inc. Marceal Dekker; 1999.
21. Costner P., Cray C., Martin G. et al. PVC: A primary contributor to the U.S. Dioxin Burden. Greenpeace International Science Unit Feb 95. <http://www.mindfully.org/Plastic/PVC-Primary-Contributor-Dioxin.htm>
22. Jones R.N. Respiratory hearth and polyvinyl chloride fumes. *J.A.M.A.* 1977; 238: 1826.
23. Krumpe P.E., Finely T.N., Martinez N. The search for expiratory obstruction in meat wrappers studied on the job. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1979; 199: 611.
24. Brooks S.M., Weiss M.A., Bernstein I.L. Reactive airways dysfunction syndrome (RADS). Persistent asthma syndrome after high level irritant exposures. *Chest* 1985; 88: 376–384.
25. Ihre E., Zetterstrom O. Increase in non-specific bronchial responsiveness after repeated inhalation of low doses of allergen. *Clin. Exp. Allergy* 1993; 23: 298–305.
26. Lemiere C., Chaboilliez S., Trudeau C. et al. Characterization of airway inflammation after repeated exposures to occupational agents. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2000; 106: 1163–1170.
27. Global Initiative for Asthma 2010. <http://www.ginasthma.org/>
28. Brooks S.M. Occupational asthma. *Chest* 1985; 87: 218S–222S.
29. Malo J.L., Ghezzi H., L'Archeveque J., Cartier A. Late asthmatic reactions to occupational sensitizing agents: frequency of changes in nonospecific bronchial responsiveness and of response to inhaled beta 2-adrenergic agent. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1990; 85: 834–842.
30. Machado L. Increased bronchial hypersensitivity after early and late bronchial reactions provoked by allergen inhalation. *Allergy* 1985; 40: 580–585.
31. Grammer L.C., Harris K.E., Chandler M.J. et al. Establishing clinical and immunological criteria for diagnosis of occupational lung disease with phthalic anhydride and tetrachlorophthalic anhydride exposure as a model. *J. Occup. Med.* 1987; 29: 806–811.

Информация об авторах

Васильева Ольга Сергеевна – д. м. н., зав. лабораторией экологозависимых и профессиональных легочных заболеваний ФГУ "НИИ пульмонологии" ФМБА России; тел.: (495) 465-53-84; e-mail: ovasil@mail.ru
Кулемина Елена Александровна – младший научный сотрудник лаборатории экологозависимых и профессиональных легочных заболеваний ФГУ "НИИ пульмонологии" ФМБА России; тел.: 8-926-372-40-51; e-mail: elena-kulemina@yandex.ru

Поступила 22.07.11
© Васильева О.С., Кулемина Е.А., 2012
УДК 616.248-02