

О.С.Васильева<sup>1</sup>, Л.П.Кузьмина<sup>2</sup>, Е.А.Кулемина<sup>1</sup>, М.М.Коляскина<sup>2</sup>

## Клинические и молекулярно-генетические аспекты формирования профессиональной бронхиальной астмы у мясоупаковщиков

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

2 – НИИ медицины труда РАМН: 105275, Москва, ул. 9-я Соколиной Горы, 12

*O.S.Vassilieva, L.P.Kuzmina, E.A.Kulemina, M.M.Kolyaskina*

## Clinical and molecular aspects of occupational asthma development in meat packers

### Summary

We examined 113 male and female workers of a meat processing factory (mean age,  $40.1 \pm 3.68$  years, length of service,  $11.7 \pm 1.9$  years). A cohort of workers daily exposed to toxic and allergenic aerosols was selected; these aerosols consisted of fumes produced by melted polyvinyl chloride that was emitted into a working area. The study demonstrated that exposure to products of polyvinyl chloride degradation caused irritation of upper and lower airway, visible mucosa and skin. Workers with 5–10-year length of service had reversible bronchial obstruction and bronchial hypersensitivity to work-related agents ( $n = 30$ ) or immune-related and non immune-related asthma ( $n = 18$ ). Eleven meat packers had asthma considered as an occupational disease; other 7 meat packers had work-aggravated asthma. In meat packers, a role of inherited hyposecretory  $\alpha_1$ -protease inhibitor genes (5.8 %) and carriage of null alleles of glutathione S-transferase GSTM1 and GSTT1 genes (65 % and 60 %, respectively) in asthma development was determined.

**Key words:** polyvinyl chloride aerosols, mono- and diphtalates, occupational asthma, meat packers.

### Резюме

Было проведено обследование 113 работников мясокомбината мужского и женского пола (средний возраст –  $40,1 \pm 3,68$  года; стаж работы –  $11,7 \pm 1,9$  года). Выявлена группа лиц ( $n = 48$ ), имевших ежедневный контакт с токсико-аллергенными аэрозолями, которые в процессе упаковки мясной продукции в виде дыма от расплавленной ПВХ-пленки (пленки из поливинилхлорида) выделялись в рабочую зону. Исследование показало, что экспозиция продуктов деградации ПВХ вызывает раздражение верхних и нижних дыхательных путей, видимых слизистых и кожных покровов. У лиц, проработавших 5–10 лет, выявлены обратимые обструктивные нарушения функции внешнего дыхания с гиперчувствительностью бронхов к производственным факторам ( $n = 30$ ) и развитием бронхиальной астмы (БА) иммунного и неиммунного генеза ( $n = 18$ ). У 11 мясоупаковщиков БА расценена как профессиональное заболевание, у других 7 рабочих астма была агравирована условиями труда. Определено участие унаследованных гипосекреторных генов  $\alpha_1$ -ИП (5,8 %) в развитии астмы у мясоупаковщиков и носительство нулевых аллелей (65 % и 60 % соответственно) генов глутатион-S-трансферазы (GSTM1 и GSTT1).

**Ключевые слова:** аэрозоли поливинилхлорида, моно- и дифталаты, профессиональная бронхиальная астма у мясоупаковщиков.

Одной из причин роста первичных случаев бронхиальной астмы (БА) среди лиц трудоспособного возраста является профессиональный контакт с неблагоприятными производственными факторами. Согласно статистическим данным, БА, развившаяся на рабочем месте, составляет от 7,5 до 15 % в общей структуре заболеваний [1–3].

Профессиональная астма – это вариабельная обструкция дыхательных путей, причинно связанная с экспозицией на рабочем месте аллергенов и воздушных поллютантов: газа, пылевых частиц, дыма, паров и других патогенных факторов. [4, 5]. В настоящее время зарубежными исследователями предложены 2 варианта астмы, причинно-связанной с экспозицией аллергенов на рабочем месте: профессиональная астма и БА, агравированная условиями труда. Диагноз профессиональная астма, как правило, устанавливают лицам, впервые заболевшим в результате воздействия производственных факторов. Астма, агравированная условиями труда, диагности-

руется в том случае, когда имеющееся в анамнезе заболевание после длительной ремиссии вновь возникает под влиянием профессиональных агентов [6–8].

Среди факторов риска развития профессиональной астмы – экспозиция поливинилхлоридных (ПВХ) материалов, в состав которых входят вещества токсико-аллергенного действия: диоксины, цианиды, моно- и дифталаты и др. Особое место среди них занимают фталаты – эфиры фталиевой кислоты [9, 10]. 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 выявлено снижение показателей ОФВ<sub>1</sub> (объем форсированного выдоха за 1-ю с)

и  $МОС_{50}$  (максимальная объемная скорость воздуха на уровне выдоха 50 % форсированной жизненной емкости легких – ФЖЕЛ) после рабочей смены. Риск развития симптомов астмы среди этих рабочих был выше, чем у других (отношение шансов – 8,6; 95%-ный доверительный интервал (ДИ) – 1,3–56,7). Серия проведенных экспериментальных анализов *in vitro* показала, что низкие концентрации ингаляционных фталатов приводят к активации иммунной системы, в то время как высокие дозы оказывают подавляющий эффект [11, 12]. Изделия из ПВХ повсеместно используются в бытовых и производственных условиях. Одним из путей экспозиции ПВХ-аэрозолей является широко распространенный производственный процесс обертки и упаковки пищевых продуктов, в частности мясных, путем нагревания пластиковой пленки до температуры плавления (от 760 до 1 500 °С). Вследствие чего выделяется едкий, раздражающий дым, содержащий токсические вещества, частицы которого проникают в дыхательные пути [12–14].

Изучение условий труда оберточников готовой мясной продукции и полуфабрикатов показало присутствие в рабочей зоне дыхания не только паров ПВХ, но и дыма, выделяющегося в результате наклеивания торговой марки (лейбла) в нагретом состоянии [15, 16].

По данным литературы, ежедневный контакт в течение 4–6 ч с ПВХ-аэрозолями, даже в небольших концентрациях, может привести к развитию БА. Это заболевание среди мясоупаковщиков в 1973 году получило название "*meat wrapper's asthma*" [17–19].

Механизм развития "*meat wrapper's asthma*" до конца не ясен. Моно- и дифталаты, представляющие собой гаптены, обладают свойством соединяться с белком-конъюгатом в организме и могут образовывать полные антигены [20]. Перечисленные свойства предполагают развитие БА с участием как неиммунных, так и иммунных механизмов. Данный вопрос на протяжении многих лет широко дискутируется среди зарубежных авторов [12, 15]. В отечественной литературе, к сожалению, сведения о ранее проведенных исследованиях в данной области отсутствуют [12, 15].

Риск развития профессиональной астмы связан не только с воздействием неблагоприятных производственных факторов, но и с чувствительностью организма к токсическим веществам. Интенсивность и характер ответной реакции на их воздействие зависят от индивидуальных генетических особенностей, т. е. определяются генотипом. Одним из механизмов участия генотипа в формировании ответной реакции на воздействие токсических веществ является функциональное состояние генов глутатион-S-трансферазы (GST) [21, 22]. В здоровом организме гены GST, в частности GSTM1 и GSTT1, осуществляют защитную функцию – детоксикацию и предотвращают развитие оксидативного стресса [23, 24].

Известно, что подверженность к развитию легочного заболевания под воздействием неблагоприятных профессиональных факторов обусловлена также

наследственным дефицитом  $\alpha_1$ -ингибитора протеиназ ( $\alpha_1$ -ИП).

В связи с этим целью исследования явилось изучение клинических и молекулярно-генетических особенностей формирования БА, вызванной экспозицией ПВХ-аэрозолей на рабочем месте.

## Материалы и методы

Было проведено когортное рандомизированное проспективное исследование с участием 113 работников мясокомбината разных профессий.

Среди них была выделена группа из 48 мясоупаковщиков (12 мужчин и 36 женщин), имевших повседневный контакт с продуктами деградации ПВХ. Средний возраст работников составил  $40,10 \pm 3,68$  лет; стаж работы –  $11,7 \pm 1,9$  лет.

В группу сравнения вошли 42 работника мясокомбината других профессий, не контактирующие с ПВХ-аэрозолями. Контрольную группу составили 23 практически здоровых сотрудника административно-хозяйственной части мясокомбината. Работники 3 групп были сопоставимы по возрасту, полу и стажу работы.

В производственных условиях всем обследованным были проведены анкетный скрининг с использованием международного опросника SWORD, направленного на выявление профессиональной легочной патологии, а также физикальное обследование, спирометрия и пикфлоуметрия.

Изучение функции внешнего дыхания (ФВД) проводилось методом спирометрии в производственных условиях с помощью вентилометра VM-1 (*Clement Clarke International Ltd*, Англия). Были рассчитаны следующие основные показатели легочной вентиляции:  $ОФВ_1$ , ФЖЕЛ,  $ОФВ_1 / ФЖЕЛ$ , ПСВ (пиковая скорость выдоха), согласно методике приложенной инструкции. Углубленные исследования ФВД – анализ кривой "поток–объем" – проводились в ФГУ "НИИ пульмонологии" ФМБА России на компьютерном спироанализаторе *Pneumoscreen* (*Erich Jaeger*, Германия) по стандартной методике с соблюдением оптимальных условий. Для выявления гиперчувствительности дыхательных путей к производственным факторам осуществлялся мониторинг ПСВ пикфлоуметром "Пульмотест" (ФГУП "Производственное объединение "Старт", Россия) в динамике экспозиции и элиминации производственных аэрозолей. Разброс ПСВ  $\geq 12\%$  считался положительным.

Степень обратимости бронхиальной обструкции оценивалась по результатам бронходилатационного ответа через 15–20 мин после ингаляции вентолина в дозе от 200 до 400 мкг. Бронходилатационный тест считался положительным, если коэффициент бронходилатации составлял  $\geq 15\%$ , а абсолютный прирост  $ОФВ_1$  –  $\geq 200$  мл [25].

О наличии неспецифической гиперреактивности бронхов (НГРБ), судили по результатам метахолинового теста (ингаляция раствора метахолина от 0,03 до 8 мкг / мл) до и после контакта с токсико-аллерген-

ными аэрозолями. Падение  $ОФВ_1$  на  $\geq 15\%$  от базовых значений в конце рабочего дня указывало на ведущую роль токсико-аллергенных аэрозолей в развитии БА. Подтверждением профессионального генеза БА являлся положительный тест с реэкспозицией ПВХ-аэрозолей.

С целью выявления мутантных аллелей гена  $\alpha_1$ -ИП применялся метод полимеразной цепной реакции (ПЦР) на амплификаторе “Терцик” (“ДНК-технология”, Россия) с использованием локуспецифических олигонуклеотидных праймеров, меченых флюорисцентными зондами. Идентификация продуктов ПЦР проводилась с помощью метода флюоресцентной детекции в модификации FLASH по конечной точке на детекторе флюоресценции “Джин” (“ДНК-технология”, Россия) [26, 27].

Полиморфизм генов  $GSTM1$  и  $GSTT1$  изучали с помощью метода ПЦР на амплификаторе “Терцик” (“ДНК-технология”, Россия) с использованием реагентов производства ЦНИИ эпидемиологии [21, 22].

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с определением средних значений полученных показателей ( $M$ ) и стандартных отклонений ( $\pm \delta$ ). Все численные данные представлены как  $Mean \pm SD$ . Достоверность различий количественных показателей между группами в случае непараметрического распределения оценивали с помощью  $U$ -теста Манна–Уитни. Корреляционную зависимость рассчитывали по методу Спирмена. Статистически значимым считался 95%-ный ДИ при  $p \leq 0,05$ . Обработка результатов проводилась с помощью пакета статистических прикладных программ *Statistica for Windows, Release 6.0 StatSoft, Inc.* [28]

## Результаты и обсуждение

По данным интервьюирования и физикальному обследованию 113 работников мясокомбината были выявлены 52 человека (46,0 %) с жалобами и объективными признаками заболеваний органов дыхания. Среди них упаковщики составили 28,3 %.

В структуре жалоб упаковщиков преобладали следующие симптомы: кашель (у 30 из 48 человек – 62,5 %), затрудненное дыхание (у 23 – 47,9 %), приступы удушья (у 18 – 37,5 %), першение и саднение в горле, осиплость голоса (у 30 – 62,5%); слезотечение, ринорея, чихание, покраснение и зуд кожных покровов рук с мелкоточечными высыпаниями (у 23 – 47,9 %).

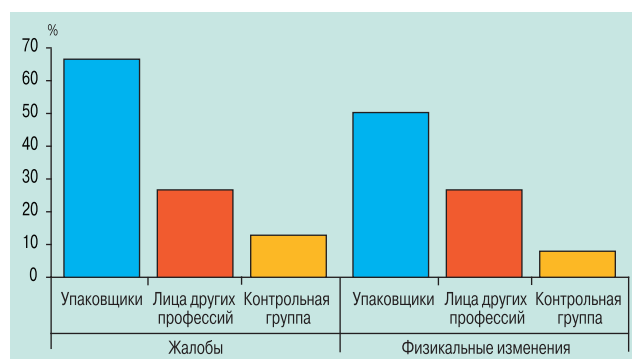


Рис. 1. Число лиц с жалобами и физикальными изменениями в разных профессиональных группах

Жалобы со стороны органов дыхания среди лиц других профессий отличались по частоте (у 17,7 % из 42 человек) и характеру проявлений отсутствием ирритативных и аллергических реакций со стороны верхних дыхательных путей, слизистых оболочек и кожных покровов. Физикальные изменения выявлены у 24 мясупаковщиков (50 %), что было достоверно чаще, чем у лиц других профессий (у 26,2 % – в группе сравнения и 9,8 % – в контрольной группе;  $p_1 \leq 0,03$ ,  $p_2 < 0,001$ ) (рис. 1).

При анализе связи развития легочной патологии с длительностью контакта с профессиональными вредностями была отмечена тенденция к увеличению числа лиц с жалобами и физикальными изменениями по мере увеличения стажа работы, причем в основной группе – со статистической достоверностью ( $p < 0,02$ ), как представлено на рис. 2. Большинство лиц с симптомами заболевания органов дыхания (27–56,25 %) имели контакт с токсико-аллергенными веществами на протяжении  $\geq 5$  лет. Тем не менее анализ данных анкетного скрининга показал, что

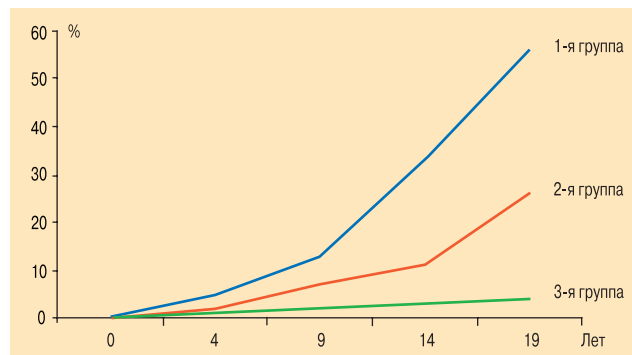


Рис. 2. Процент лиц с жалобами и физикальными изменениями в зависимости от стажа работы

Таблица  
Показатели ФВД у работников мясокомбината в динамике рабочей смены (средние данные по группам)

Показатели ФВД	1-я группа (n = 48)		2-я группа (n = 42)		3-я группа (n = 23)	
	До работы	После работы	До работы	После работы	До работы	После работы
ФЖЕЛ, % долж.	77,4	71,4*	99,7	97,8	102,3	103,4
ОФВ <sub>1</sub> , % долж.	77,6	69,8**	88,0	86,7	98,5	98,3
ОФВ <sub>1</sub> / ФЖЕЛ	88,1	85,4	85,9	84,0	103,2	102,6
ПСВ, л / мин	78,1	70,5**	81,6	80,2	94,8	96,6

Примечание: \* –  $p_{1-2} < 0,05$ ; \*\*  $p_{1-3} < 0,001$ .

уже в первые 2 года работы около 1/3 упаковщиков испытывали неприятные ощущения от раздражения дыхательных путей дымом ПВХ-пленки, а именно: резкий сухой кашель, першение и саднение в горле, периодические свисты в груди, эпизоды затрудненно-го дыхания, вплоть до приступов удушья.

В результате исследования ФВД с использованием бронходилатационного теста до начала работы у 21 упаковщика (43,75 %) выявлены обратимые обструктивные нарушения со снижением легочных объемов и таких скоростных показателей вентиляции, как ФЖЕЛ, ОФВ<sub>1</sub>, ОФВ<sub>1</sub> / ФЖЕЛ, ПСВ. В конце рабочего дня указанные нарушения регистрировались у 30 (62,5 %) человек (таблица). При сравнении показателей вентиляционной функции в 3 группах видно, что среди мясоупаковщиков базовые показатели легочных объемов были значимо ниже, чем во 2-й группе, и с высокой статистической достоверностью ( $p < 0,001$ ) отличались от таковых в контрольной группе. После контакта с ПВХ-аэрозолями в конце рабочей смены средние показатели ОФВ<sub>1</sub>, ФЖЕЛ, ПСВ в 1-й группе оказались достоверно ниже базовых ( $p < 0,02$ ). Разница показателей вентиляции между группами заметно увеличилась, что указывало на наличие выраженной бронхиальной обструкции у лиц, работающих в контакте с ПВХ. Некоторая тенденция к снижению показателей вентиляции после завершения трудовых операций была отмечена и среди работников других профессий, однако эта разница была недостоверной.

Наличие гиперчувствительности дыхательных путей к производственным аэрозолям в группе упаковщиков было подтверждено мониторингом ПСВ (рис. 3). В рабочие дни коэффициент разброса ПСВ был значительно выше, чем в выходные (КД = 15,8 % по сравнению с КД = 7,3 %). Разница разброса показателей в период экспозиции и элиминации производственных аэрозолей оказалась статистически достоверной с высокой степенью вероятности ( $p < 0,001$ ).

На основании анкетного скрининга, физикального осмотра, исследования ФВД с проведением диагностических тестов у 18 (37,5 %) мясоупаковщиков был установлен диагноз БА. Руководствуясь международными критериями определения степени тя-

жести заболевания (GINA 2010 г.), у 7 (14,6 %) больных была диагностирована интермиттирующая БА, у 8 (16,7 %) – легкая персистирующая, у 3 (6,25 %) – БА средней степени тяжести.

Учитывая развитие заболевания на "чистом легочном фоне" (т. е. при отсутствии в анамнезе симптомов астмы до контакта с ПВХ-аэрозолями) после продолжительной экспозиции паров токсико-аллергенного действия на рабочем месте, а также гиперчувствительность бронхов к производственным факторам (положительный синдром экспозиции и элиминации), у 11 мясоупаковщиков генез БА был расценен, как полностью соответствующий критериям развития профессионального заболевания. Что же касается остальных 7 работников, имевших в анамнезе аллергические реакции и БА в стойкой ремиссии до начала контакта с ПВХ, проявление симптомов заболевания у них было спровоцировано экспозицией токсико-аллергенных аэрозолей, т. е. БА отнесена к заболеванию, агравированному условиями труда. Среди лиц других профессий диагноз БА легкой и средней степени тяжести, не связанная с условиями труда, был установлен 3 работникам.

Генотипирование  $\alpha_1$ -ИП у работников с профессиональной астмой и БА, агравированной условиями труда, выявило мутантные аллели гена  $\alpha_1$ -ИП, вызвавшие его гипосекрецию (вариант PiMZ), у 5,5 % лиц с профессиональным стажем более 10 лет. Полученные результаты подтверждают результаты проведенных ранее исследований по выявлению гипосекреторных вариантов генов  $\alpha_1$ -ИП у лиц с различными клиническими проявлениями заболеваний органов дыхания и их роли в патогенезе профессиональной бронхолегочной патологии.

При анализе результатов распределения частоты гомозигот по нулевому аллелю генов глутатион-S-трансферазы (GSTM1, GSTT1) у больных БА в сравнении со здоровыми работниками и лицами контрольной группы получены статистически достоверные различия. Число лиц с отсутствием ферментов GSTM1 и GSTT1 среди больных БА составило 65 % и 60 % соответственно vs 17,8 % и 31,6 % обследованных с нормальной активностью ферментов ( $\chi^2 = 9,143$ ,  $p = 0,002$ ;  $\chi^2 = 1,651$ ,  $p = 0,199$ ). Кроме того, у 3 работников с профессиональной астмой средней степени тяжести наблюдалось одновременное отсутствие делеции по 2 генам.

Полученные данные свидетельствуют о том, что гены классов M1 и T1 глутатионтрансферазы могут служить маркерами риска развития БА в условиях экспозиции токсических веществ, а также прогнозировать тяжесть течения заболевания. Подтверждением тому явилось сопоставление результатов генетического полиморфизма  $\alpha_1$ -ИП с клиническими проявлениями БА и данными исследования глутатион-S-трансферазы. Наличие гомозиготного дефицитного варианта PiMZ было характерно в основном для лиц с нулевым генотипом GSTM1/GSTT1 и профессиональной астмой прогрессирующего течения, даже при небольшом стаже работы (2–5 лет) в условиях воздействия токсических аэрозолей.

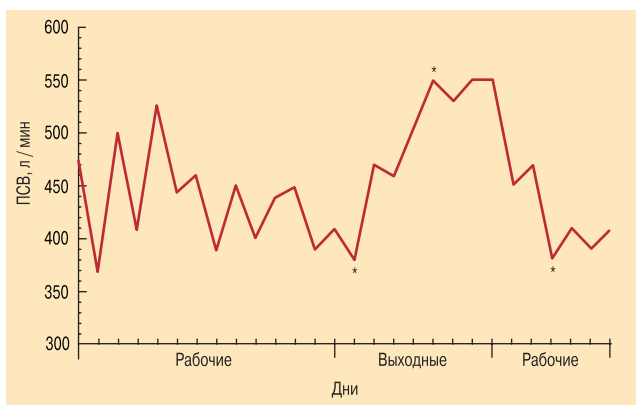


Рис. 3. Мониторинг пикфлоуметрии в динамике рабочих и выходных дней у обследованных упаковщиков  
Примечание: \* – разброс показателей ΔПСВ в выходные и рабочие дни статистически достоверен,  $p < 0,003$ .

Результаты исследования подтверждают значение ПВХ-аэрозолей в развитии профессиональной астмы среди лиц, занятых упаковкой мясной продукции. Ведущая роль в патогенезе БА, по общему мнению зарубежных исследователей, принадлежит фталатам — производным фталиевой кислоты в соединении с бензойной кислотой и дикарбонатами [9, 14, 16]. Экспозиция фталатов возможна как при деградации ПВХ-материалов в результате их нагревания до температуры плавления, так и при комнатной температуре, что подчеркивает особую опасность контакта с данным материалом. Потенциальным сенсibilизатором считается фталиевый ангидрид — небольшая составляющая часть дыма, однако измерить его концентрацию и выделить состав не представляется возможным.

Изучение характера жалоб, профанамнеза и профмаршрута, а также выявленные физикальные изменения со стороны органов дыхания (46,0 %) и нарушения ФВД (62,5 %) у значительного количества обследованных лиц, указывают на результат ежедневного раздражающего действия токсических паров на рабочем месте. Подтверждением тому служит зарегистрированная гиперчувствительность дыхательных путей к производственным факторам в динамике экспозиции и элиминации аэрозолей у 22,9 %, а также падение ОФВ<sub>1</sub> во время работы на 25–31 % от базисного значения и положительный метахолиновый тест после контакта с ПВХ.

Эти данные послужили основой для диагностики БА на рабочем месте у 18 упаковщиков (у 7 — интермиттирующей, у 8 — легкой персистирующей, у 3 — средней степени тяжести).

Руководствуясь критериями диагностики профессиональной астмы, разработанными отечественными и зарубежными исследователями [3, 5, 8, 29], было установлено, что БА у 7 человек является профессиональным заболеванием. У 11 рабочих, имевших в анамнезе БА, обострение заболевания было спровоцировано производственными аэрозолями, что позволило расценить БА как агравированную условиями труда.

Наличие латентного периода формирования сенсibilизации у 6 больных с атопией, а также НГРБ к метахолину, резко выраженный положительный синдром экспозиции и элиминации производственных аэрозолей, сопутствующие аллергические реакции со стороны слизистой носоглотки, конъюнктивы и кожных покровов, высокий уровень сывороточного IgE ( $863,7 \pm 112,3$ , при норме — 130 МЕ / мл) указывали на иммунный генез БА. Развитие заболевания в течение 1 года работы у 12 упаковщиков без атопии, слабый положительный эффект от ингаляции метахолина и бронходилататоров на фоне положительного синдрома экспозиции и элиминации паров ПВХ, отсутствие системных аллергических реакций соответствовали характеристике профессиональной астмы неиммунного генеза.

Согласно результатам исследования, астма упаковщиков является гетерогенным заболеванием. В ее развитии, наряду с профессиональными факторами,

выявлено участие мутантных аллелей гена  $\alpha_1$ -ИП, вызывающих его гипосекрецию, что повышает риск развития профессионального заболевания. Выявление связи между носительством нулевых аллелей генов глутатионтрансферазы (GSTM1 и GSTT1), развитием БА и степенью ее тяжести свидетельствует о влиянии указанных генов на предрасположенность к заболеванию профессиональной астмой.

Полученные данные позволяют сделать заключение, что проблема развития профессиональной астмы от воздействия продуктов пиролиза ПВХ является актуальной, т. к. данный способ упаковки не только мясных, но и других пищевых продуктов распространен повсеместно. Это указывает на необходимость проведения широкомасштабных клинико-гигиенических исследований работников различных производств с применением новейших диагностических технологий и разработки лечебно-профилактических мероприятий.

## Литература

1. Newman T.A.J. Occupational asthma. Thorax 1980; 35: 241–245.
2. Parkes W.R. Occupational asthma (including Byssinosis). In: Occupational lung disorders. 2<sup>nd</sup>. ed. London: Butterworths; 1982. 415–453.
3. Классификация профессиональной астмы. Метод. рекомендации ГУНИИ медицины труда. М.: РАМН; 2004.
4. Астафьева Н.Г., Васильева О.С., Ожиганова В.Н. Диагностика и лечение профессиональной астмы. Клинические рекомендации. М.: Атмосфера; 2002. 189–208.
5. Pepys J. Occupational asthma, review of present clinical and immunologic status. J. Allergy Clin. Immunol. 1980; 66: 179–185.
6. Burge P.S. Occupational asthma. In: Barnes P., Rodger I.W., Thomson W.N.C., eds. Asthma: Basic mechanisms and clinical management. London: Academic Press; 1988. 465–482.
7. Nemery B. Occupational asthma for the clinician. Breathe 2004; 1: 25–32.
8. Tarlo S., Cullinan P., Nemery B. Occupational and environmental lung diseases: Diseases from Work, Home, Outdoor and Other Exposures, 2010. <http://search.barnesandnoble.com/Occupational-and-Environmental-Lung-Diseases/Susan-Tarlo/e/97804705115945>
9. Jouni J.K., Knight J.L., 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: 845–853.
10. 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. 1986; 293: 310.
11. Exposure and human health reassessment of 2-3-7-8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) and related compounds. [www.epa.gov/ncea](http://www.epa.gov/ncea)
12. Butala J.H., David R.M., Gans G. et al. 2004. Phthalate treatment does not influence levels of IgE or Th2 cytokines in B6C3F1 mice. Toxicology 2001; 201: 77–85.
13. Goettlich P. PVC. A health hazard from production through disposal. [www.mindfully.org](http://www.mindfully.org)
14. Malo J.L., Cartier A., Pineault L. et al. Occupation asthma due to polyethylene shrink wrapping (paper wrapper's asthma) Thorax 1992; 47: 759.

15. Pauli G., Bessot J.C., Kopferschmitt M.C. et al. Meat wrapper's asthma: identification of the cause agent. Clin. Allergy 1980; 10: 263.
16. Brooks S.M. Occupational asthma. Chest 1985; 87: 218–222.
17. Sokol W.N., Aelony Y., Beall G.N. Meat wrapper's asthma. A new syndrome. J.A.M.A. 1973; 226: 639–641.
18. Andrasch R.H., Bardana E.J. Meat wrapper's asthma: an appraisal of a new occupational syndrome. J. Allergy Clin. Immunol. 1975; 55: 130.
19. Maccia C.A., Bernstein I.L., Emmett E.A., Brooks S.M. In vitro demonstration of specific IgE in phthallic anhydride hypersensitivity. Am. Rev. Respir. Dis. 1976; 113: 701.
20. 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.
21. Кукес В.С., Грачев С.В., Сычев Д.А., Раменская Г.В. Метаболизм лекарственных средств. В кн.: Научные основы персонализированной медицины. Руководство для врачей. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2008. 157–160.
22. Кузьмина Л.П., Безрукавникова Л.М., Лазарашвили Н.А., Софронова Е.В. Новые технологии ДНК-диагностики генетического биохимического полиморфизма. В кн.: Измеров Н.Ф. (ред.). Актуальные проблемы медицины труда: Сборник трудов ин-та. М.; 2006. 504–517.
23. Коптяева Ю.В. Связь полиморфизма генов GSTT1 и GSTM1 с тяжестью атопической бронхиальной астмы. В кн.: Огородова Л.М., Капилевич Л.В. (ред.). Сборник статей по материалам V Конгресса молодых ученых и специалистов "Наука о человеке". Томск: СибГМУ; 2004.
24. Rahman I., MacNee W. Oxidative stress and regulation of glutathione in lung inflammation. Eur. Respir. J. 2000, 16: 534–554.
25. Черняк А. В., Чучалин А. Г., Чикина С.Ю. Функциональная диагностика в пульмонологии. Практ. руководство. М.: Атмосфера; 2009. 63–84.
26. Кузьмина Л.П., Ковчан О.В., Ёлов А.А. и др. Аллель-специфичный ПЦР-скрининг Z и S мутаций гена  $\alpha_1$ -ингибитора протеиназ. В кн.: Сборник тезисов Конференции "Актуальные вопросы гематологии и трансфузиологии". СПб.; 2002.
27. Чинённая О.В. Фено- и генотипические особенности протеиназно-ингибиторной системы у больных профессиональными заболеваниями органов дыхания: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М.; 2003.
28. Гланц С. Медико-биологическая статистика. М.: Практика; 1999.
29. Васильева О.С., Жестков А.В. Профессиональная бронхиальная астма. В кн.: Чучалин А.Г. (ред.). Респираторная медицина. Руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2007; т. 2: 318–334.

#### Информация об авторах

Васильева Ольга Сергеевна – д. м. н., зав. лабораторией экологозависимых и профессиональных легочных заболеваний ФГУ "НИИ пульмонологии" ФМБА России; тел.: 465-53-84; e-mail: ovasil@mail.ru  
Кузьмина Людмила Павловна – д. б. н., проф., зав. клиническим отделом ФГБУ "НИИ медицины труда" РАМН, зав. лабораторией биохимии и молекулярной диагностики с группой иммунологических исследований; тел.: 365-14-90; e-mail: lpkuzmina@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  
Коляскина Мария Михайловна – к. м. н., старший научный сотрудник лаборатории биохимии и молекулярной диагностики с группой иммунологических исследований ФГБУ "НИИ медицины труда" РАМН; тел.: 365-59-41; e-mail: biochimiant@mail.ru

Поступила 18.04.12  
© Коллектив авторов, 2012  
УДК 616.248-057