

На правах рукописи

Ошкодеров Олег Анатольевич

**ОПТИМИЗАЦИЯ ДИАГНОСТИКИ
ВИБРАЦИОННОЙ БОЛЕЗНИ С ПРИМЕНЕНИЕМ
НЕЙРОСПЕЦИФИЧЕСКИХ БИОМАРКЕРОВ**

14.02.04 – Медицина труда

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва - 2017

Работа выполнена в ФБУН «Федеральный научный центр гигиены им Ф.Ф. Эрисмана» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека

Научные руководители:

академик РАН,
доктор медицинских наук, профессор **Ракитский Валерий Николаевич**

доктор медицинских наук, профессор **Кирьяков Вячеслав Афанасьевич**

Официальные оппоненты:

Суворов Вадим Германович, доктор медицинских наук, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт медицины труда», заведующий отделением реабилитации профессиональных и неинфекционных заболеваний

Бабанов Сергей Анатольевич, доктор медицинских наук, профессор, Самарский государственный медицинский университет, заведующий кафедрой профессиональных болезней и клинической фармакологии

Ведущая организация: Федеральное бюджетное учреждение науки «Екатеринбургский медицинский-научный центр профилактики и охраны здоровья рабочих промышленных предприятий» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека

Защита состоится « 26 » октября 2017 года в 12⁰⁰ часов на заседании диссертационного совета Д 208.107.01 при Федеральном научном центре гигиены им. Ф.Ф. Эрисмана по адресу: 141014, Московская область, г. Мытищи, ул. Семашко, д. 2

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФБУН «Федеральный научный центр гигиены им. Ф.Ф. Эрисмана» Роспотребнадзора и на сайте <http://www.fferisman.ru>

Автореферат разослан « ____ » _____ 2017 года.

Ученый секретарь диссертационного совета
доктор медицинских наук,
профессор



Измайлова Оксана Анатольевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования.

Заболевания от воздействия физических факторов сохраняют ведущее место в структуре профессиональной патологии в Российской Федерации. Из них на долю вибрационной болезни (ВБ) приходится около 37,5%, а в структуре всей профессиональной патологии, регистрируемой в Российской Федерации, ВБ составляет около 20,1 % (Измеров Н.Ф., 2012; О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2014 году: Государственный доклад, 2015).

Многочисленные научные исследования убедительно свидетельствуют об изменениях со стороны систем гомеостаза и биомаркеров, отражающих нейродистрофические процессы, при воздействии промышленной вибрации на организм человека. Однако сложности оценки степени выраженности вибрационной болезни, основанной, согласно нормативной базе преимущественно на клинических и функциональных методах исследования, диктуют необходимость изучения диагностической и прогностической значимости более информативных, чувствительных и специфических показателей (Антошина Л.И., Сааркоппель Л.М., Павловская Н.А., 2009).

Одним из перспективных направлений исследования является оценка уровня белка S100B и нейроспецифической енолазы (NSE) при контакте с вибрационным фактором, оказывающим как непосредственное, так и опосредованное влияние на периферическую и центральную нервную систему. Научной предпосылкой для исследований в этом направлении является большое значение данных биосубстратов в обменных процессах нервной ткани. В работах отечественных и зарубежных авторов доказано, что данные показатели изменяются при очень широком спектре патологических процессов с вовлечением нервной системы (цереброваскулярные болезни, травмы, нейроинфекции, эндотоксикозы) (Траилин А.В., Левада О.А.; 2009; Жукова И.А., Алифирова В.М., Жукова Н.Г., 2012; Michetti F. et al., 2012; Davydov D.M., 2015 и др.).

Показана прогностическая значимость коэффициентов, рассчитанных по уровням фактора некроза опухоли и белка S-100 у работающих в условиях воздействия локальной вибрации (Курчевенко С.И., Бодиенкова Г.М., 2014).

Вместе с тем настоящий момент работы, посвященные изменению содержания белка S100B и NSE в плазме при развитии ВБ практически отсутствуют. Сохраняют актуальность уточнение патогенетических механизмов

развития ВБ, оценка объективности и информативности принятых клинико-функциональных методов исследования и разработки современных лабораторных критериев указанной нозологии для создания информативного диагностического комплекса обследования и совершенствования экспертизы связи заболевания с профессией и профпригодности.

Все вышеизложенное явилось основанием для проведения данного исследования, выполненного в рамках отраслевых программ Роспотребнадзора «Гигиеническое обоснование минимизации рисков для здоровья населения России» (2011-2015) и «Гигиеническое научное обоснование минимизации рисков здоровью населения России» (2016-2020), определило его цель и задачи.

Цель исследования: научное обоснование диагностических моделей интегральной оценки степени выраженности ВБ на основе комплекса информативных критериев, включающих нейроспецифические показатели НСЕ и S100B.

Задачи:

1. Дать сравнительную характеристику вибрационного фактора на горнодобывающих предприятиях с расчетом суммарной стажевой дозы (LDUT) в различных производственно-профессиональных группах.
2. Оценить корреляцию с LDUT, диагностическую чувствительность и специфичность нейрофункциональных показателей для определения степени невритических изменений от воздействия вибрации по данным электронейромиографии.
3. Установить наиболее диагностически значимые биохимические и иммунологические маркеры повреждения центральной и периферической нервной системы для диагностики ВБ у горнорабочих.
4. Провести сравнительный анализ уровней нейроспецифических показателей S100B и НСЕ в зависимости от характера, дозы вибрационного фактора и степени выраженности клинической картины ВБ и определить их взаимосвязь с информативными нейрофункциональными и лабораторными критериями ВБ.
5. Разработать диагностические модели множественной линейной регрессии для определения степени выраженности вибрационной патологии и провести оценку их эффективности.

Научная новизна и теоретическая значимость исследования:

- Впервые для оценки выраженности вибрационной патологии применены современные нейроспецифические показатели S100B и HSE, определена их взаимосвязь с дозой вибрационного фактора и другими биомаркерами степени выраженности ВБ.

- Впервые дана сравнительная оценка диагностической чувствительности и специфичности маркеров нейрофункциональных и патохимических процессов при ВБ.

- Научно обоснован современный комплексный подход к оценке степени выраженности вибрационной патологии у горнорабочих с применением диагностических моделей множественной линейной регрессии, учитывающих совокупность нейрофункциональных и лабораторных методов диагностики поражения нервной системы при ВБ.

- Впервые выявлена статистически значимая корреляционная зависимость нейроиммунологических показателей от суммарной стажевой дозы вибрации и выраженности вибрационной патологии.

Практическая значимость:

По результатам проведенных исследований разработан диагностический комплекс и диагностические модели множественной линейной регрессии, рекомендованные к применению при оценке степени воздействия вибрационного фактора, решения экспертных вопросов профпригодности и связи заболевания с профессией, которые внедрены и находят практическое применение в лечебно-диагностической работе ФБУН «Федеральный научный центр гигиены им. Ф.Ф. Эрисмана» Роспотребнадзора.

Результаты диссертации легли в основу следующих внедрений:

- Информационно-методическое письмо «Ранняя диагностика поражения периферической нервной системы при вибрационной патологии» (утвержден Ученым советом ФНЦГ им. Ф.Ф. Эрисмана, протокол №10 от 11.11.2015 г.)

- Методические рекомендации «Применение комплексной оценки вегетативной регуляции у рабочих виброопасных профессий на современном производстве» (утвержден Ученым советом ФНЦГ им. Ф.Ф. Эрисмана, протокол №10 от 30.11.2016 г.)

- Методические указания «Формирование контингентов риска развития патологии периферической нервной системы у подземных горнорабочих»

(утвержден Ученым советом ФНЦГ им. Ф.Ф. Эрисмана, протокол №10 от 30.11.2016 г.)

Положения, выносимые на защиту:

1. При максимальной интенсивности вибрационного фактора по эквивалентному скорректированному уровню у подземных горнорабочих, уровни суммарной стажевой дозы вибрации (LDUT) сопоставимы с таковыми у рабочих открытых горных разработок, достигающими наибольших значений у водителей большегрузных машин (126,3 дБ) по общей вибрации и машинистов СБУ по локальной вибрации (143,9 дБ).
2. Комплекс диагностически чувствительных и специфичных клинико-функциональных и лабораторных биомаркеров ВБ у горнорабочих, включающий ЭНМГ-параметры, уровни γ -глобулинов, Ig G, отражающих выраженность клинической картины полинейропатии, мышечно-дистрофических и воспалительных изменений при воздействии вибрации.
3. Критериальная значимость нейроспецифических показателей S100B и HSE при ВБ, коррелирующих с характером и дозой вибрации ($r=0,6-0,9$), информативными клиническими показателями степени выраженности вибрационной патологии (r до 0,82)
4. Модели, разработанные с использованием множественной линейной регрессии, для определения выраженности ВБ на основе комплекса диагностически значимых нейрофункциональных и лабораторных параметров, эффективность которых подтверждена значимой корреляционной зависимостью с фактическими результатами ($r=0,34-0,7$)

Степень достоверности и апробация результатов исследования

Достоверность и обоснованность полученных результатов определяется большим объемом данных, углубленным теоретическим анализом проблемы, оптимальным сочетанием санитарно-гигиенических, клинико-функциональных и лабораторных методов научного исследования, использованием современных приемов математического анализа, отвечающих цели и задачам исследования.

Основные результаты и положения диссертационной работы докладывались на международных, всероссийских и региональных научно-практических конференциях и конгрессах: Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием «Гигиена, токсикология, профпатология: традиции и современность», посвященная 125-летию основания Федерального научного

центра гигиены им. Ф.Ф. Эрисмана, 9-10 ноября 2016 г.; «Актуальные проблемы медицины труда. Сохранение здоровья работников как важнейшая национальная задача», Санкт-Петербург, 27 февраля 2014 г.; «Актуальные проблемы безопасности и оценки риска здоровью населения при воздействии факторов среды обитания», Пермь, 21-23 мая 2014 г.; «Медико-экологические проблемы здоровья работающих северо-западного региона и пути их решения», Санкт-Петербург, 04-05 декабря 2014 г.

Апробация диссертации проведена на межотдельческой научной конференции Федерального научного центра гигиены им. Ф.Ф. Эрисмана Роспотребнадзора 9 февраля 2017 г.

Публикации. По материалам диссертационной работы опубликовано 15 печатных работ, 7 из них – в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий, утверждённый Высшей аттестационной комиссией при Министерстве образования и науки Российской Федерации.

Структура и объем диссертации. Диссертация изложена на 150 страницах машинописного текста, иллюстрирована 8 рисунками и 21 таблицей, состоит из введения, обзора литературы, главы, отражающей объект, объем и методы исследований, 2 глав собственных исследований, заключения, выводов, приложений. Библиографический список содержит 154 источника, из них 90 отечественных и 64 зарубежных.

ОБЪЕКТЫ, ОБЪЕМ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Для сравнительной оценки состояния здоровья, клинических функциональных и клинико-лабораторных изменений, определения степени влияния вибрационного фактора на вышеперечисленные показатели было обследовано 154 рабочих виброопасных профессий горнодобывающей промышленности (основная группа). Средний возраст обследованных составлял $47,97 \pm 0,45$ года, средний стаж – $19,92 \pm 0,35$ лет.

В зависимости от воздействующего вибрационного фактора основная группа была разделена на три подгруппы. Первую (I) подгруппу составляли 69 рабочих, подвергающиеся воздействию общей вибрации, превышающей ПДУ (машинисты экскаваторов и машинисты буровых установок (БУ) Михайловского, Стойленского, Лебединского ГОКов). Во вторую (II) подгруппу входил 61 горнорабочий, работающий в условиях сочетанного воздействия локальной и общей вибрации,

превышающих ПДУ (машинисты ПДМ и СБУ ПАО «Норильский никель», водители большегрузных автомобилей ГОКов). Третью (III) подгруппу составили 24 проходчика ПАО «Норильский никель», имеющие в процессе трудовой деятельности контакт с локальной вибрацией, выше ПДУ.

В качестве контроля обследованы 49 рабочих вспомогательных профессий, не связанные в процессе трудовой деятельности с воздействием вибрации, превышающей санитарные нормы, и, соответственно, не имеющие признаков вибрационной болезни. Средний возраст обследованных контрольной группы составлял $48,2 \pm 0,46$ года, средний стаж – $18,3 \pm 0,42$ лет, что не имело статистически значимых различий с основной группой.

Гигиенический анализ условий труда выполнен в соответствии с Р 2.2.2006-05 «Руководство по гигиенической оценке факторов рабочей среды и трудового процесса. Критерии и классификация условий труда». При анализе условий труда обследованного контингента акцент был сделан на оценке вибрационного фактора и включал расчет суммарной стажевой дозы для работников основных профессиональных групп предприятий горнорудной промышленности – согласно формуле (Измеров Н.Ф., Денисов Э.И., 2003):

$$L_{DUT} = L_U + 10 \lg (t/8) + 10 \lg (T/T_0), \quad (1)$$

где: L_{DUT} – суммарная стажевая доза вибрации, L_U – скорректированный уровень вибрации, t – среднее время контакта с вибрацией за 8-часовую смену (час.), T – стаж работы в виброопасной профессии в годах и $T_0 = 1$ год.

Нейрофизиологическое обследование включало стимуляционную электронейромиографию (ЭНМГ) с использованием Нейромиографа-МБН.

Для выявления признаков астеноневротического состояния и степени его выраженности у горнорабочих применялась шкала астенического состояния (ШАС) в адаптации Т.Г. Чертовой (1994 г.)

С помощью биохимических методов получены данные о белковом и липидном обменах, уровне креатинина сыворотки; состояние гуморального звена иммунной системы - с помощью метода иммунодиффузии на спектрофотометре DR 5000. Определение концентрации сывороточного белка S100B проведено с помощью тест-системы ElisaKit; содержание HCE исследовано в сыворотке крови при помощи набора «NSE-ИФА-БЕСТ».

Для оценки значимости методов, применяемых для диагностики вибрационной патологии, рассчитывался ряд характеристик диагностического теста (первичные параметры) – чувствительность (*англ. Sensitivity, Se*) и специфичность (*англ. Specificity, Sp*), зависящие от распространения патологического признака

(значений показателя, выходящих за пределы референсных) у выборки пациентов, которую исследуют (Н.А.Павловская с соавт., 2015).

Статистическая обработка полученных данных проводилась современными статистическими методами с использованием пакета программ Microsoft Office Excel в среде Windows 10.

Сравнение групп по количественным переменным при нормальном распределении признака выполнялось с использованием t-критерия Стьюдента, при распределении отличном от нормального – с использованием критерия Вилкоксона (для связанных групп), критерия Манна-Уитни (для несвязанных групп). Для сравнения качественных признаков применяли классический критерий χ^2 по Пирсону. Степень связи между изучаемыми количественными признаками определялась с помощью корреляционного анализа (по Спирмену и Пирсону) Для разработки диагностических моделей оценки степени выраженности ВБ использован регрессионный анализ.

Личное участие автора в получении научных результатов осуществлялось на всех этапах работы и заключалось в постановке цели, задач, составлении программы исследования, изучении иностранных и отечественных научных публикаций, гигиенической оценке условий труда с расчетом L_{DUT} , клинической оценке неврологического статуса обследуемых горнорабочих, а также математико-статистической обработке полученных данных.

Личный вклад автора в организацию и проведение исследования составил 85%, в анализ и обобщение результатов – 100%.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Анализ условий труда работников предприятий горнорудной промышленности, занимающихся добычей руды подземным, либо открытым способом, показал, что приоритетным фактором производственной среды, способным оказывать негативное влияние на организм горнорабочих всех изученных производственно-профессиональных групп, является шумо-вибрационный фактор. Для различных профессий характерно преимущественное несоответствие ПДУ либо локальной, либо общей вибрации, либо их сочетанное воздействие.

По эквивалентному скорректированному уровню вибрация достигает максимальной интенсивности на рабочих местах горнорабочих подземных

рудников Норильского региона, менее выражен у горнорабочих открытых горных разработок.

Проведен анализ суммарных стажевых доз вибрации в изучаемых профессиональных группах. Среди рабочих открытых горных разработок максимальная стажевая доза общей и локальной вибрации определена у водителей большегрузных машин – 126,3 и 129,3 дБ соответственно. Это сопоставимо с уровнями стажевой дозы вибрации у подземных горнорабочих Норильского региона: по общей вибрации у машинистов ПДМ (117,2 дБ); по локальной вибрации у проходчиков (125 дБ). Полученный результат объясним, в первую очередь, экспозицией неблагоприятного фактора, связанной с продолжительностью рабочей смены (12 часов). У машинистов СБУ рассчитана максимальная средняя стажевая доза локальной вибрации – 143,9 дБ (Рис. 1)

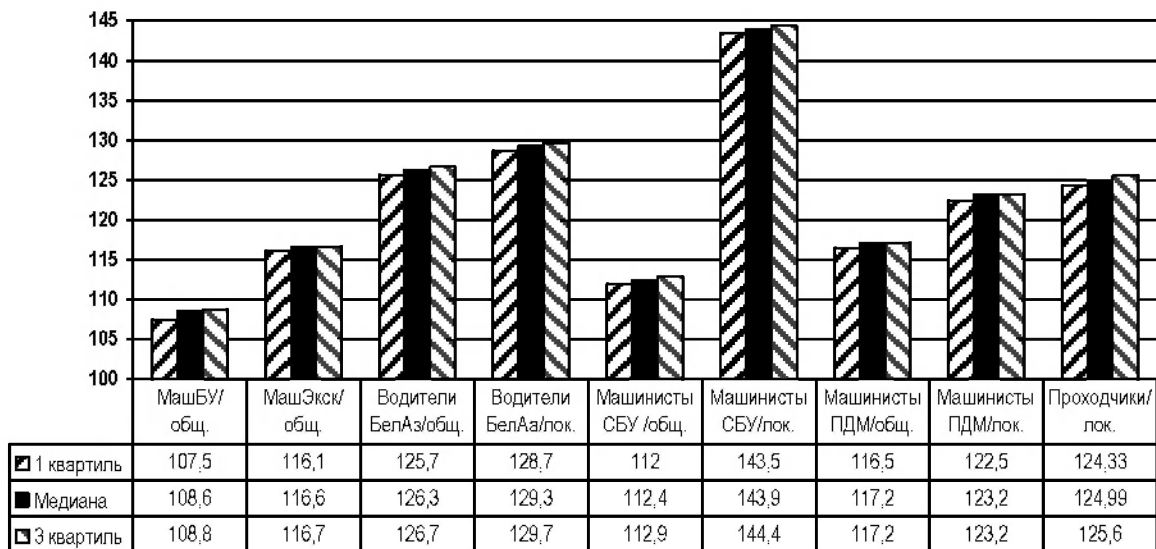


Рисунок 1. Медианы и квартили L_{dut} вибрации в профессиональных группах горнорабочих

Анализ динамики стажевой дозы локальной вибрации позволил определить максимальные показатели как при малом стаже работы (5 лет), так и при длительном (30 лет) у подземных горнорабочих Норильского региона, а также водителей большегрузных машин ГОКов. Вне зависимости от стажа, суммарная доза общей вибрации была наиболее высокой у водителей большегрузных машин по сравнению с другими профессиональными группами (Табл. 1).

Таблица 1

Динамики стажевых доз в профессиональных группах в зависимости от стажа работы

Профессия (вид вибрации)	5 лет	10 лет	15 лет	20 лет	25 лет	30 лет
<i>Машинисты БУ (общая)</i>	103,5	106,5	108,3	109,5	110,5	111,3

Машинисты экскаваторов (общая)	110,5	113,5	115,3	116,5	117,5	118,3
Водители большегрузных машин (общая)	120	123	124,8	126	127	127,8
Водители большегрузных машин (локальная)	123	126	127,8	129	130	130,8
Машинисты СБУ (общая)	106,6	109,6	111,4	112,6	113,6	114,4
Машинисты СБУ (локальная)	138,1	141,1	142,9	144,1	145,1	145,9
Машинисты ПДМ (общая)	111	114	115,8	117	118	118,8
Машинисты ПДМ (локальная)	117	120	121,8	123	124	124,8
Проходчики (локальная)	119	122	123,7	125	126	126,8

По результатам обследования горнорабочих достоверной разницы в выраженности проявлений вибрационной болезни в обследуемых подгруппах основной группы определено не было. Отдельные признаки вибрационной патологии отмечены, в среднем, в 18% случаев, начальные проявления заболевания (I ст.) – в 36%. Умеренно выраженные проявления вибрационной болезни (II ст.) были диагностированы во всех основных подгруппах примерно с одинаковой частотой 36,2-41% обследованных.

Выраженность ВБ (ранжированная по стадии заболевания) в значительной степени зависела от суммарной дозы вибрации, что подтверждается достаточно высокими значениями коэффициента корреляции Спирмена (r) – выше 0,7.

Исходя из наибольшей объективности и стабильности показателей стимуляционной ЭНМГ при диагностике нейропатических проявлений, обусловленных вибрационной болезнью, нами проведен сравнительный анализ этих показателей в основной и контрольной группах (Табл.2).

Практически все показатели в подгруппах основной группы достоверно отличались от контроля: амплитуда М-ответа моторных волокон на верхних и нижних конечностях; СРВ и амплитуда ПД моторных и сенсорных волокон были достоверно ниже; R-латентность моторных волокон на верхних и нижних конечностях – выше, чем в контроле ($p \leq 0,001$).

При этом между подгруппами основной группы также были выявлены некоторые различия. Обращает на себя внимание, что во II подгруппе амплитуда М-ответа на верхних и нижних конечностях (3,49 и 3,39 мВ, соответственно) была достоверно ниже, чем в I и III подгруппах и ее значение находилось на минимальной границе нормы ($>3,5$ мВ) ($p \leq 0,01$). R-латентность моторных волокон верхних конечностей (2,48 мс), была достоверно выше, чем в других основных подгруппах, а ее значение было на верхней границе нормальных значений ($<2,5$ мс) ($p \leq 0,01$). Среднее значение СРВ по сенсорным волокнам верхних конечностей

была ниже нормы (>50 м/с) во всех трех подгруппах и во II подгруппе была достоверно ниже, чем в I (46,9 и 47,9 м/с соответственно, $p \leq 0,01$). CPB по сенсорным волокнам нижних конечностей (>40 м/с) была ниже нормы в I и II подгруппах (39,2 и 38,8 м/с) и достоверно отличалась от таковой в III группе (40,0 м/с, $p \leq 0,01$).

При ЭНМГ-исследовании двигательных волокон наиболее высокая частота отклонений показателей от референсных значений определена во II подгруппе обследованных рабочих. Максимальной диагностической чувствительностью характеризовался показатель скорости распространения возбуждения (CPB) по моторным аксонам на верхних и нижних конечностях ($Se=0,75$ и $0,8$). Исследование проводимости по сенсорным аксонам периферических нервов определило высокое значение Se CPB по сенсорным волокнам верхних конечностей во всех основных подгруппах (от $0,97$ до 1) и амплитуды потенциала действия (ПД) сенсорного ответа с верхних конечностей (от $0,77$ до $0,93$).

В контрольной группе измененные показатели ЭНМГ при исследовании сенсорных аксонов выявлялись в ряде случаев. Их частота достигала $18,4\%$ при определении ПД сенсорного ответа на верхних конечностях ($Sp=0,82$); $16,3\%$ - при определении CPB по сенсорным волокнам ($Sp=0,84$). Наименьшей специфичностью ($Sp=0,75$) характеризовался показатель CPB по сенсорным волокнам на нижних конечностях, определяемый относительно высокой частотой отклонений данного показателя от нормы в контрольной группе (25%).

Таблица 2

Средние значения и диагностическая чувствительность и специфичность показателей стимуляционной ЭНМГ в обследованных группах

Показатель \ Группа	Верхние конечности					Нижние конечности				
	Амплитуда М-ответа мот. волокон	CPB мот. волокон	R-латентность мот. волокон	Амплитуда ПД сенсорн. волокон	CPB сенс. волокон	Амплитуда М-ответа мот. волокон	CPB мот. волокон	R-латентность мот. волокон	Амплитуда ПД сенсорн. волокон	CPB сенс. волокон
I подгруппа										
ср.знач.	3,74	49,45	2,26	5,61	47,91	3,6	39,9	3,07	4,74	39,26
<i>m</i>	0,07	0,15	0,05	0,04	0,13	0,05	0,16	0,04	0,05	0,11
Se	0,48	0,75	0,44	0,77	0,97	0,55	0,59	0,65	0,67	0,84
II подгруппа										
ср.знач.	3,49	49,29	2,48	5,4	46,92	3,39	39,62	3,09	4,54	38,8
<i>m</i>	0,04	0,14	0,05	0,04	0,26	0,04	0,11	0,03	0,06	0,12

Se	0,64	0,75	0,61	0,93	0,98	0,8	0,8	0,71	0,85	0,87
III подгруппа										
ср.знач	4,23	48,78	1,9	5,64	47,28	4,11	40,33	2,97	4,87	40,0
<i>m</i>	<i>0,12</i>	<i>0,47</i>	<i>0,04</i>	<i>0,05</i>	<i>0,23</i>	<i>0,08</i>	<i>0,22</i>	<i>0,08</i>	<i>0,1</i>	<i>0,21</i>
Se	0,025	0,71	0,54	0,88	1	0,21	0,5	0,047	0,46	0,54
Контроль										
ср.знач	4,91	52,42	1,42	6,06	50,69	4,21	41,84	2,4	5,51	40,69
<i>m</i>	<i>0,01</i>	<i>0,07</i>	<i>0,02</i>	<i>0,02</i>	<i>0,06</i>	<i>0,01</i>	<i>0,02</i>	<i>0,05</i>	<i>0,01</i>	<i>0,14</i>
Sp	1	1	1	0,82	0,84	1	1	1	1	0,75

Во II подгруппе горнорабочих практически все ЭНМГ-показатели имели значимую корреляционную связь с L_{DUT} , достигающую степени «сильной» для CPB по сенсорным и моторным волокнам верхних конечностей (r от $-0,71$ до $-0,76$). В I подгруппе отдельные показатели имели умеренную связь с L_{DUT} . В III подгруппе значимую корреляционную связь с L_{DUT} имели ЭНМГ-показатели, определяемые на верхних конечностях.

Рассчитанные нами значения Se и Sp служат дополнительным аргументом не только для использования ЭНМГ-показателей для определения степени вибрационного поражения периферических нервов, но также для сопоставления с ними других диагностических параметров при изучении информативной значимости новых методов диагностики.

В нашем исследовании изменения центральной нервной регуляции оценивались по сумме баллов шкалы астенического состояния (ШАС). Полученные результаты свидетельствовали как о более частом развитии астенических расстройств, так и о большей их выраженности у рабочих, подвергающихся неблагоприятному воздействию общей вибрации, особенно, в комплексе с локальной вибрацией (сумма баллов 70,6 и 72,9 в I и II подгруппах соответственно). Корреляция этого показателя с L_{DUT} колебалась от умеренной до сильной (r от 0,6 до 0,71) в профессиональных группах II подгруппы.

Оценка клинико-лабораторных показателей позволила определить ряд закономерностей, отражающих изменений биохимических и иммунологических показателей при ВБ.

Так, во всех основных подгруппах отмечены нарушения соотношения белковых фракций (диспротеинемии), носившие схожий (однонаправленный) характер. Во всех трех основных подгруппах уровень α_1 -глобулина был достоверно выше, чем в контроле, что может свидетельствовать о повышении уровня острофазовых белков у работающих в условиях воздействия неблагоприятных факторов рабочей среды и производственного процесса. Кроме того, отмечено

увеличение относительного содержания γ -глобулинов при тенденции к снижению процентного содержания других белковых фракций.

Максимальная частота данных изменений (62,3%) определена во II основной подгруппе, что было достоверно выше, чем в I подгруппе (36%; $\chi^2=7,8$) и III подгруппе (16,7%; $\chi^2=12,58$). Полученные результаты свидетельствуют о вариабельности Se показателей белкового обмена с максимальным значением Se относительной гипер- γ -глобулинемии при комбинированном воздействии вибрационного фактора (Se=0,62). В контрольной группе диспротеинемии не наблюдались (Sp=1).

Изменения белкового обмена сопровождались достоверным относительным повышением уровней иммуноглобулинов G и M у рабочих основных подгрупп по сравнению с контролем, а также у рабочих I и II подгрупп по сравнению с III подгруппой. Максимальной диагностической чувствительностью при вибрационном воздействии характеризовался уровень IgG, особенно, при общем и комбинированном воздействии вибрации (Se = 0,48 и 0,64 соответственно). В контроле отклонений от референсных значений уровней иммуноглобулинов выявлено не было (Sp=1).

Уровень креатинина крови в основных подгруппах был в пределах нормы с максимальным средним значением ($105,9 \pm 1,4$ мкмоль/л) в III подгруппе, состоящей из проходчиков с значительной степенью выраженности физических перегрузок. Вместе с тем, превышения референсного значения ни у одного обследованного основных подгрупп и контроля выявлено не было, в связи с чем Se данного показателя была равна 0 при максимальной специфичности показателя Sp=1.

Оценка корреляционной связи клинико-лабораторных показателей с суммарной стажевой дозой (L_{DUT}) выявила положительную достоверную корреляционную связь уровня гамма-глобулина и взаимосвязанных с данным показателем уровней иммуноглобулинов M и G (r от 0,31 до 0,77). Определена также слабая положительная корреляция уровня креатинина крови с L_{DUT} в III основной подгруппе ($r=0,39$). Данный результат также свидетельствует в пользу зависимости вышеперечисленных показателей от вибрационного фактора и возможности ориентирования на их уровень при оценке степени воздействия вибрации на организм горнорабочих.

Одной из задач исследования был поиск новых более чувствительных и специфичных показателей для диагностики и определения степени тяжести вибрационной патологии. В этой связи нами оценены показатели, имеющие

большое значение для диагностики повреждений нервной ткани различной этиологии - белка S100B и нейронспецифической енолазы (НСЕ).

По данным обследования средние значения белка S100B были выше нормы в I и II основных подгруппах и достигали максимального во II подгруппе горнорабочих ($146,13 \pm 8,89$ нг/л), что было достоверно выше, чем у обследованных других основных подгрупп и контроля. Среднегрупповые значения НСЕ не выходили за пределы референсных, однако основных подгруппах были достоверно выше, чем в контроле ($4,45; 5,59$ и $2,77$ нг/л против $1,39$ нг/л соответственно) (Табл.3).

Таблица 3

**Средние значения содержания в сыворотке крови обследованных
белка S100 и нейронспецифической енолазы (НСЕ)**

<i>Группа</i>	S100B, нг/л	НСЕ, нг/л
<i>Норма</i>	≤ 101 нг/л	≤ 13 нг/л
<i>I подгруппа, n=69</i>		
<i>M\pmm</i>	$104,73 \pm 5,28$	$4,45 \pm 0,25$
<i>t I-II</i>	4,01	2,89
<i>t I-III</i>	4,4	5,48
<i>t I-K</i>	15,05	12,12
<i>II подгруппа, n=61</i>		
<i>M\pmm</i>	$146,13 \pm 8,89$	$5,59 \pm 0,3$
<i>t II-III</i>	7,27	8,04
<i>t II-K</i>	13,8	13,8
<i>III подгруппа, n=24</i>		
<i>M\pmm</i>	$78,6 \pm 2,76$	$2,77 \pm 0,17$
<i>t III-K</i>	17,9	7,8
<i>Контроль, n=49</i>		
<i>M\pmm</i>	$21,87 \pm 1,57$	$1,39 \pm 0,02$

Частота выявления отклонения изучаемых показателей от референсных значений была также выше в I и II основных подгруппах. Однако в ряде случаев норму превосходил только белок S100B, тогда как НСЕ превышала норму лишь в единичных случаях пациентов II подгруппы ($3,3 \pm 2,2\%$). В результате значение Se S100B варьировалось от 0,17 до 0,43 при максимальной специфичности данного показателя Sp=1.

Изучение зависимости нейроспецифических показателей от возрасто-стажевых характеристик, дозы вибрации, степени выраженности ВБ и взаимосвязи с информативными функциональными, клинико-лабораторными, биохимическими и

иммунологическими параметрами, исходя из нормальности распределения данных, было проведено с применением корреляционного анализа (Табл.4).

Определена статистически значимая положительная корреляция изучаемых нейроспецифических показателей с возрастом, стажем, суммарной стажевой дозой вибрации ($r=0,59-0,91$). С выраженностью вибрационной патологии, определяемой стадией заболевания, положительная корреляция имела умеренную-сильную степень выраженности ($r=0,58-0,81$).

Показатели S100B и HSE также имели достоверную положительную корреляцию между собой, однако в контрольной группе степень ее была ниже ($r=0,35$ по сравнению с $r=0,61-0,73$).

Таблица 4

Корреляция S100 и HSE с L_{DUT}, клиническими и лабораторными параметрами

	I подгруппа		II подгруппа		III подгруппа		Контроль	
	S100B	HSE	S100B	HSE	S100B	HSE	S100B	HSE
L _{DUT}	0,76	0,66	0,76	0,66	0,90	0,60	-	-
Стадия ВБ	0,81	0,77	0,76	0,59	0,70	0,58	-	-
Альбумин	-0,49	-0,34	-0,35	-0,07	-0,53	-0,42	0,02	0,15
Альфа1-глобулин	-0,31	-0,21	-0,31	-0,44	-0,42	-0,49	0,06	-0,07
Альфа2-глобулин	-0,35	-0,19	-0,23	-0,50	-0,27	-0,24	0,22	0,22
Бета-Глобулин	-0,14	-0,04	0,02	-0,22	0,19	0,25	-0,27	-0,17
Гамма-глобулин	0,60	0,59	0,65	0,33	0,56	0,30	0,05	0,09
Креатинин	0,26	0,16	0,35	0,20	0,39	0,31	-0,16	-0,02
IgA	-0,11	-0,20	-0,17	-0,24	0,21	-0,11	-0,15	0,07
IgG	0,73	0,74	0,65	0,44	0,82	0,80	-0,18	0,06
IgM	0,53	0,37	0,60	0,46	0,32	0,23	-0,10	0,01
ЭНМГ в/к; амплитуда М-ответа мот. волокон	-0,63	-0,35	-0,59	-0,24	-0,69	-0,71	-0,18	0,05
ЭНМГ в/к; СРВ мот. волокон	-0,25	-0,23	-0,28	-0,33	-0,81	-0,69	-0,06	-0,01
ЭНМГ в/к; R-латентность мот. волокон	0,65	0,54	0,78	0,35	0,48	0,48	0,18	-0,07
ЭНМГ в/к; амплитуда ПД сенс. волокон	-0,55	-0,50	-0,54	-0,54	-0,60	-0,79	0,31	-0,07
ЭНМГ в/к; СРВ сенс. волокон	-0,41	-0,31	0,44	-0,30	-0,66	-0,58	0,17	0,07
ЭНМГ н/к; амплитуда М-ответа мот. волокон	-0,58	-0,60	-0,42	-0,31	-0,22	-0,25	0,13	-0,07
ЭНМГ н/к; СРВ мот. волокон	-0,76	-0,60	-0,41	-0,30	-0,37	-0,28	-0,07	-0,01

ЭНМГ н/к; R-латентность мот. волокон	0,63	0,54	0,73	0,66	0,43	0,233	-0,10	0,01
ЭНМГ н/к; амплитуда ПД сенс. волокон	-0,48	-0,42	-0,50	-0,56	-0,28	-0,24	-0,18	0,05
ЭНМГ н/к; СРВ сенс. волокон	-0,59	-0,36	-0,34	-0,24	-0,37	-0,38	0,18	-0,06
Индекс астении	0,58	0,71	0,77	0,56	0,43	0,31	-0,23	0,13

Взаимосвязь клинико-лабораторных параметров с нейроспецифическими показателями в основных подгруппах была менее выраженной. Вместе с тем, в контроле таких взаимосвязей выявлено не было.

В основных подгруппах определена разнонаправленная, различной степени выраженности корреляция S100B и HSE с показателями белкового обмена: слабая-умеренная отрицательная с альбуминами и α 1-, α 2-глобулинами и более выраженная (преимущественно умеренная) положительная связь с уровнем γ -глобулинов (r до 0,65). Установлена также достоверная положительная умеренная-сильная корреляция с иммуноглобулином G во всех основных подгруппах ($r=0,44-0,82$) и слабая-умеренная – с иммуноглобулином M ($r=0,32-0,6$).

Более значимые корреляционные связи нейроспецифических лабораторных показателей имелись с нейрофункциональными параметрами ЭНМГ. При этом при ЭНМГ-обследовании верхних конечностей более постоянную и выраженную корреляционную связь с нейроспецифическими белками имели ЭНМГ-показатели в III основной подгруппе (r до – 0,81), тогда как при обследовании нижних конечностей более четкие корреляционные связи выявлены в I и II подгруппах (r до – 0,76). Все амплитудные, скоростные ЭНМГ-показатели имели отрицательную корреляционную связь, а R-латентность моторных волокон – положительную корреляционную связь с белком S100B и HSE. В контрольной группе достоверных корреляционных связей результатов ЭНМГ-обследования с показателями S100B и HSE выявлено не было.

С изменениями центральной нервной регуляции изучаемые показатели также имели определенную взаимосвязь. Так, показатели шкалы астенического состояния имели положительную корреляционную связь с белком S100B и HSE, характеризующуюся как сильная и умеренная в I и II основных подгруппах ($r=0,56-0,77$) и слабая в III подгруппе ($r=0,31-0,43$). В контроле эти показатели корреляционной связи не имели.

С целью интегральной оценки выраженности поражения нервной системы при вибрационном воздействии, исходя из результатов исследования, позволяющих

оценить клинико-функциональные и параметры с позиции чувствительности, специфичности, корреляционной взаимосвязи, был определен комплекс наиболее объективных диагностических показателей которые характеризовались высокой диагностической чувствительностью во всех основных подгруппах обследуемых и имели наиболее значимую корреляционную связь (умеренную и сильную) с суммарной стажевой дозой.

В результате для построения диагностических моделей были использованы показатели электронейромиографического исследования (амплитуда М-ответа моторных волокон, R-латентность моторных волокон, СРВ моторных и сенсорных волокон верхних конечностей) и лабораторные показатели (гамма-глобулин, иммуноглобулин G, белок S100B и HCE).

Учитывая выявляемые различия в уровнях вышеперечисленных показателей, отмечающихся при ВБ различной степени выраженности, нами проведен корреляционный анализ с использованием ранговой корреляции Спирмена.

Выраженность ВБ была ранжирована следующим образом: 1 ранг – отдельные признаки ВБ; 2 ранг – I стадия ВБ; 3 ранг – II стадия ВБ. У 11 больных III подгруппы была диагностирована промежуточная I-II стадия ВБ, которая была отнесена ко 2 или 3 рангу в зависимости от выявляемых синдромов.

Динамика изучаемых диагностических показателей, убедительно коррелирующих со стадией ВБ, дала возможность построить модели линейной регрессии, демонстрирующие темпы их изменения.

Полученные модели, характеризовались высокой степенью достоверности линейной аппроксимации (R^2 от 0,88 до 0,98), а полученные линейные уравнения имели следующий вид: $y = a \cdot x + b$, где y – изучаемый диагностический показатель, x – показатель выраженности ВБ (ранг от 1 до 3), a и b – регрессионные коэффициенты. Исходя из данных результатов, были получены уравнения обратной зависимости выраженности ВБ от изучаемого функционального или лабораторного параметра: $x = y/a - b/a$. На основании этих уравнений были рассчитаны диагностические модели множественной линейной регрессии с использованием различных комплексов диагностических параметров для сравнительной оценки их эффективности, которая определялась по корреляции расчетных результатов с действительными (Табл. 5).

На основании регрессионного анализа были получены три модели множественной линейной регрессии, позволяющие определить выраженность ВБ у горнорабочих различных групп:

А - с учетом показателей ЭНМГ (амплитуда М-ответа моторных волокон, R-латентность моторных волокон, СРВ моторных и сенсорных волокон верхних конечностей) ;

В- с учетом показателей ЭНМГ и нейроспецифических показателей (белок S100В и HCE) ;

С - с учетом показателей ЭНМГ, нейроспецифических показателей, гамма-глобулина и иммуноглобулина G.

Таблица 5

Диагностические модели определения степени выраженности ВБ

Группа обследуемых	Варианты диагностических моделей (уравнения множественной линейной регрессии)		Г (коэфф. корреляции с фактическим результатом)
Основная группа	А	$x = 41 - 0,65 y_1 + 0,67 y_2 - 0,31 y_3 - 0,5 y_4$	0,39
	В	$x = 27,3 - 0,43 y_1 + 0,45 y_2 - 0,21 y_3 - 0,33 y_4 + 0,03 y_5 + 0,09 y_6$	0,6
	С	$x = 19,37 - 0,325 y_1 + 0,34 y_2 - 0,16 y_3 - 0,25 y_4 + 0,02 y_5 + 0,07 y_6 + 0,026 y_7 + 0,055 y_8$	0,49
I подгруппа	А	$x = 39,4 - 0,48 y_1 + 0,62 y_2 - 0,19 y_3 - 0,55 y_4$	0,34
	В	$x = 26,3 - 0,32 y_1 + 0,42 y_2 - 0,13 y_3 - 0,37 y_4 + 0,012 y_5 + 0,08 y_6$	0,55
	С	$x = 14,95 - 0,24 y_1 + 0,31 y_2 - 0,096 y_3 - 0,275 y_4 + 0,009 y_5 + 0,06 y_6 + 0,02 y_7 + 0,055 y_8$	0,63
II подгруппа	А	$x = 35,7 - 1,1 y_1 + 2,4 y_2 - 0,5 y_3 - 0,14 y_4$	0,55
	В	$x = 23,9 - 0,73 y_1 + 1,6 y_2 - 0,33 y_3 - 0,09 y_4 + 0,002 y_5 + 0,06 y_6$	0,63
	С	$x = 16,95 - 0,55 y_1 + 1,2 y_2 - 0,25 y_3 - 0,07 y_4 + 0,001 y_5 + 0,046 y_6 + 0,025 y_7 + 0,047 y_8$	0,6
III подгруппа	А	$x = 15,8 - 0,35 y_1 + 1,4 y_2 - 0,08 y_3 - 0,23 y_4$	0,65
	В	$x = 10,0 - 0,23 y_1 + 0,95 y_2 - 0,055 y_3 - 0,15 y_4 + 0,008 y_5 + 0,18 y_6$	0,7
	С	$x = 6,4 - 0,175 y_1 + 0,71 y_2 - 0,04 y_3 - 0,11 y_4 + 0,006 y_5 + 0,14 y_6 + 0,057 y_7 + 0,046 y_8$	0,7

Где x – степень выраженности ВБ по рангу (от 1 до 3),

y_1 - амплитуда М-ответа мот. волокон верхних конечностей, мВ,

y_2 —латентность мот. волокон верхних конечностей, мс,

y_3 — CPV мот. Волокон верхних конечностей, м/с,

y_4 — CPV сенс. волокон верхних конечностей, м/с,

y_5 — уровень S100B, нг/л,

y_6 — уровень HSE, нг/л,

y_7 — уровень γ -глобулина, %,

y_8 — уровень IgG, г/л.

Сравнение корреляции рассчитанной степени выраженности вибрационной болезни (по рангу от 1 до 3) с применением разработанных моделей с фактическим результатом (с учетом установленного диагноза) свидетельствовало о том, что, в целом, модель с применением ЭНМГ-параметров и нейроспецифических показателей была максимально эффективна ($r=0,6$).

В I подгруппе горнорабочих, подвергающихся воздействию общей вибрации, эффективность диагностических моделей возрастала при использовании нейроспецифических и иммунологических показателей ($r=0,55$ и $0,63$), тогда как расчет тяжести ВБ от воздействия общей вибрации по показателям ЭНМГ был не столь эффективным ($r=0,34$).

При комплексном воздействии вибрации (II подгруппа) все три разработанные модели имели умеренную корреляционную связь с фактическим результатом, несколько более выраженную при применении ЭНМГ и нейроспецифических показателей ($r=0,63$).

В III подгруппе корреляция расчетных данных с фактическими была максимальной и при использовании лабораторных показателей коэффициент корреляции Пирсона достигал $0,7$ (сильная положительная связь).

Таким образом, сравнительное сопоставление значений S100B и HSE в зависимости от характера воздействующей вибрации, степени выраженности вибрационной патологии, оценка их диагностической чувствительности и специфичности и выявленные корреляционные взаимосвязи нейроспецифических показателей со значимыми в диагностике ВБ параметрами служат обоснованием в пользу применения S100B и HSE в качестве критериев оценки степени вибрационного воздействия и выраженности вибрационной патологии.

ВЫВОДЫ

1. Вибрационный фактор в горнодобывающей промышленности по эквивалентному скорректированному уровню достигает максимальной интенсивности на рабочих местах подземных рудников Норильского региона и менее выражен у горнорабочих открытых горных разработок. Вместе с тем, у водителей большегрузных машин ГОКов определена суммарная стажевая доза (L_{DUT}) общей и локальной вибрации - 126,3 и 129,3 дБ соответственно, что превышало L_{DUT} у подземных горнорабочих: по общей вибрации у машинистов ПДМ (117,2 дБ), по локальной вибрации у проходчиков (125 дБ). Максимальная медиана L_{DUT} локальной вибрации (143,9 дБ) определена у машинистов СБУ.
2. При ВБ показатели стимуляционной ЭНМГ верхних и нижних конечностей обладают значительной степенью диагностической чувствительности (Se до 0,98) при максимально высокой специфичности результатов исследования сенсорных волокон (Sp до 1). Наиболее высокая частота и степень отклонений показателей ЭНМГ, имеющих сильную корреляционную связь с L_{DUT} (r от -0,71 до -0,76), определена при комплексном действии общей и локальной вибрации (II подгруппа горнорабочих).
3. Наиболее высокой чувствительностью и специфичностью при лабораторном обследовании горнорабочих с ВБ характеризуются изменения белкового обмена, связанные с относительным повышением уровня $\alpha 1$ -глобулина, содержания γ -глобулинов и нарастанием уровней Ig G (Se от 0,36 до 0,64; $Sp=1$). Выявленная положительная корреляция этих показателей с L_{DUT} (r от 0,31 до 0,77) свидетельствует об активации гуморального звена иммунитета, обусловленного вибрационным воздействием. Определена также корреляция уровня креатинина крови с L_{DUT} в III основной подгруппе ($r=0,39$).
4. При общем и комплексном воздействии вибрации средний уровень S100B был выше нормы (110 нг/л) и достоверно превышал таковой в III основной подгруппе ($146,13 \pm 8,89$ и $104,73 \pm 5,28$ нг/л в I и II подгруппах соответственно). При этом диагностическая чувствительность S100B достигала 0,43 при максимальной специфичности данного показателя ($Sp=1$) на этапе выраженной клинической картины.
5. Во всех основных подгруппах определена достоверная корреляция значений S100B, HCE с уровнем γ -глобулинов ($r=0,3-0,65$), Ig G ($r=0,44-0,82$) и Ig M ($r=0,32-$

0,6), ЭНМГ-показателями (r от $-0,81$ до $0,78$) и индексом астении ($r=0,31-0,77$), а также статистически значимая корреляция между нейроспецифическими показателями и уровнем креатинина крови в III подгруппе ($r=0,31-0,39$), что достоверно подтверждает комплексное воздействие вибрации как на периферическую, так и центральную нервную системы.

6. Разработаны диагностические модели множественной линейной регрессии для интегральной оценки степени выраженности ВБ с применением различных комбинаций диагностических критериев, эффективность которых возрастала при использовании показателей S100B и HSE, о чем свидетельствовала корреляция расчётных показателей с фактическими результатами (r до $0,7$)

7. Применение нейроспецифических показателей в качестве критериев экспертной оценки степени выраженности вибрационной патологии аргументировано уровнями диагностической чувствительности (Se) и специфичности (Sp) S100B и HSE в зависимости от характера воздействующей вибрации, корреляцией данных показателей с клинико-функциональными и лабораторными проявлениями вибрационной болезни и эффективностью разработанных диагностических моделей.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Кирьяков В.А., Крылова И.В., Новикова А.В., **Ошкодеров О.А.** Клинико-диагностические критерии коморбидных состояний в профпатологии. // X Всероссийский съезд неврологов с международным участием / Материалы съезда.- Нижний Новгород, 2012.- С.653.
2. **Ошкодеров О.А., Кирьяков В.А., Антошина Л.И., Сухова А.В.** Маркеры нейроиммунологических нарушений при вибрационной болезни // Санитарный врач.-2013.-№10.-С.38-40.
3. Кирьяков В.А., **Ошкодеров О.А., Павловская Н.А., Антошина Л.И.** Влияние вибрации на изменение содержания белка S100B в периферической крови горнорабочих // Медицина труда и промышленная экология.-2014.-№8.- С.26-29.
4. Жеглова А.В., Кирьяков В.А., Сухова А.В., **Ошкодеров О.А.** Оптимизация диагностики вибрационной болезни на основе анализа информативности нейрогуморальных и биохимических параметров // Актуальные проблемы медицины труда. Сохранение здоровья работников как важнейшая национальная задача. Материалы научной конференции с международным участием, под ред. С.В.Гребенькова, И.В.Бойко.-СПб.: Изд-во СЗГМУ им. И.И. Мечникова, 2014.-С. 126-127.
5. **Ошкодеров О.А., Кирьяков В.А., Антошина Л.И.** Оценка значимости белка SB-100 в качестве нейроиммунологического маркера поражений нервной системы у горнорабочих // Актуальные проблемы безопасности и оценки риска здоровью населения при воздействии факторов среды обитания / Материалы Всероссийской научно-практической конференции с международным участием, под ред. профессора А.Ю. Поповой, академика РАН Н.В.Зайцевой.-Пермь: Книжный формат, 2014. -С.469-472.
6. Кирьяков В.А., **Ошкодеров О.А., Антошина Л.И., Жеглова А.В.** Изменения белка SB 100 на ранней стадии вибрационной патологии // Материалы юбилейной научно-практической конференции с международным участием "Медико-экологические проблемы здоровья работающих Северо-Западного региона и пути их решения", посвящённой 90-летию ФБУН "СЗНЦ гигиены и общественного здоровья", 4-5 декабря 2014 года.- г. Санкт-Петербург: Коста, 2014. -С.62-65
7. Жеглова А.В., **Ошкодеров О.А.** Донозологическая диагностика поражений костно-суставного аппарата при воздействии неблагоприятных условий труда // Материалы 10-й Евразийской научной конференции "Гигиеническая донозологическая диагностика и донозологическая коррекция здоровья при формировании здорового образа жизни", под редакцией профессора М.П.Захарченко.- г. Санкт-Петербург: Крисмас+, 2014. -С.156-158.

8. **Лапко И.В., Кирьяков В.А., Павловская Н.А., Жеглова А.В., Ошкодеров О.А.** Воздействия комплекса физических факторов на нейрогормональную регуляцию у рабочих горнодобывающей промышленности и машиностроения // Санитарный врач.-2015.-№2.-С.9-15.
9. **Кирьяков В.А., Лапко И.В., Павловская Н.А., Жеглова А.В., Ошкодеров О.А.** Изменения уровней гормонов гипофизарно-надпочечниковой системы у рабочих горнодобывающей промышленности и машиностроения // Санитарный врач. -2015.-№3.-С.46-52.
10. **Кирьяков В.А., Павловская Н.А., Антошина Л.И., Жеглова А.В., Сухова А.В. Ошкодеров О.А.** Изменение показателей белка S100B в крови и цереброспинальной жидкости при черепно-мозговой травме и осложнениях артериальной гипертензии // Санитарный врач.-2015.-№5-6.-С.44-49.
11. **Ошкодеров О.А.** Оценка значимости белка SB 100 в качестве нейроиммунологического маркера поражений нервной системы у горнорабочих // Современные подходы к обеспечению санитарно-эпидемиологического благополучия населения России / Материалы научно-практической конференции молодых ученых, посвященной 80-летию со дня рождения академика РАМН, заслуженного деятеля науки РФ А.И. Потапова, под ред. академика РАН, профессора, Заслуженного деятеля науки РФ В.Н. Ракитского,- М.: Издательско-торговая корпорация «Дашков и К[^]», 2015.-С. 193-198.
12. **Лапко И.В., Кирьяков В.А., Павловская Н.А., Ошкодеров О.А., Климкина К.В.** Выбор информативных лабораторных биомаркеров для раннего выявления изменений нейрогуморальной регуляции и углеводного обмена у рабочих горнодобывающей промышленности и машиностроения // Гигиена и санитария. -2016.-№95(11).-С.1061-1065.
13. **Кирьяков В.А., Жеглова А.В., Климкина К.В., Ошкодеров О.А.** Оценка состояния поясничного отдела позвоночника у больных вибрационной болезнью // Санитарный врач. -2016. -№3.- С. 37-40.
14. **Лапко И.В., Кирьяков В.А., Ошкодеров О.А., Климкина К.В.** Оценка гипоталамо-гипофизарных изменений у больных профессиональными заболеваниями от воздействия комплекса физических факторов // Актуальные проблемы безопасности и анализа риска здоровью населения при воздействии факторов среды обитания / Материалы VII Всероссийской научно-практической конференции с международным участием: в 2 томах; под ред. проф. А.Ю. Поповой, акад. РАН Н.В. Зайцевой.-Пермь: Книжный формат, 2016.-Т.2. -С.124-127.
15. **Сааркоппель Л.М., Кирьяков В.А., Ошкодеров О.А.** Роль современных биомаркеров в диагностике вибрационной болезни // Медицина труда и промышленная экология.-2017.-№2.-С. 6-10.