

КЛИНИКО-ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ ОРГАНИЗМА ПРИ ДЛИТЕЛЬНОМ ВДЫХАНИИ УГОЛЬНО-ПОРОДНОЙ ПЫЛИ

Диана Валериевна ФОМЕНКО, Евгения Викторовна УЛАНОВА, Полина Викторовна ЗОЛОЕВА, Василий Васильевич ЗАХАРЕНКОВ, Александр Валерьевич БУРДЕЙН, Николай Иванович ПАНЕВ

НИИ комплексных проблем гигиены и профессиональных заболеваний СО РАМН
654041, г. Новокузнецк, ул. Кутузова, 23

Клинические исследования стажированных шахтеров показали, что длительное вдыхание угольно-породной пыли вызывает развитие пылевой патологии легких, характеризующейся рассогласованием гуморального звена иммунитета и выраженными нарушениями липидного профиля крови. В эксперименте на белых лабораторных крысах показаны изменения иммунологических параметров и липидного обмена при длительной заправке угольно-породной пылью, подтверждающие клинические наблюдения. Выявлена фазность формирования пылевой патологии легких, что позволит разработать способы патогенетически обоснованной, своевременной профилактики и коррекции нарушений при длительном воздействии на организм угольно-породной пыли.

Ключевые слова: угольно-породная пыль, пылевая патология легких, метаболизм, иммунитет, липидный обмен.

Анализ результатов профилактических осмотров и клинических наблюдений показывает, что в РФ сохраняется тенденция общего роста профессиональной заболеваемости. По мнению Н.Ф. Измерова и соавторов [1], это связано с тем, что вредные факторы труда не только являются основой формирования профпатологии, но и запускают патогенетические механизмы развития общих заболеваний, отягощающих течение профессиональных болезней. В структуре профессиональной заболеваемости шахтеров Кузбасса ведущее место занимают болезни органов дыхания, пневмокониозы, возникающие при длительном вдыхании угольно-породной пыли (УПП).

Пылевая патология органов дыхания имеет слабо выраженные клинические проявления, ранние метаболические изменения крови под влиянием вдыхания угольной пыли не диагностируются как патологические [2]. Биохимические тесты, регламентируемые приказом МЗ РФ № 90 от 14.03.1996 «О порядке проведения предварительных и периодических медицинских осмотров работников и медицинских регламентах допуска к профессии», позволяют лишь подтвердить наличие органических изменений, вызванных вредными факторами труда и определяющих, как правило, уже развернутую клиническую картину болезни [3].

Изменение характера клинического течения заболевания во многом связано с нарушением иммунной реактивности и липидного обмена. Поэтому представляется целесообразным проследить ранние иммунологические и метаболические изменения при вдыхании УПП для своевременной диагностики и проведения профилактических мероприятий. Это позволяют осуществить экспериментальные модели. В этой связи целью исследования явилось клинко-экспериментальное изучение особенностей иммунной реактивности и липидного профиля при вдыхании УПП.

Материалы и методы исследования

Всего был обследован 131 горнорабочий шахты юга Кузбасса, имеющий пылевую патологию легких (ППЛ), и 159 шахтеров без патологии легких. Все обследованные – мужчины в возрасте от 40 до 54 лет – горнорабочие очистных забоев, проходчики, длительно работавшие (более 15 лет) в условиях воздействия неблагоприятных производственных факторов: высоких концентраций угольно-породной пыли, тяжелого физического труда, вибрации, шума, охлаждающего микроклимата. Основная и контрольная группы обследованных шахтеров были близки по стажу работы во вредных условиях.

Фоменко Д.В. – канд.б.н., старш.н.с. лаборатории экспериментальных гигиенических исследований, e-mail: fiskaf@mail.ru

Уланова Е.В. – канд.б.н., старш.н.с. лаборатории экспериментальных гигиенических исследований, e-mail: fiskaf@mail.ru

Золоева П.В. – аспирант лаборатории экспериментальных гигиенических исследований, e-mail: fiskaf@mail.ru

Захаренков В.В. – д.м.н., директор, e-mail: fiskaf@mail.ru

Бурдейн А.В. – канд.м.н., старш.н.с., e-mail: nvkzgig@nvkz.kuzbass.net

Панев Н.И. – канд.м.н., зав. отделением пульмонологии, e-mail: fiskaf@mail.ru

Для изучения особенностей иммунной реактивности и липидного профиля при вдыхании УПП в эксперименте было использовано 360 взрослых белых лабораторных крыс-самцов массой 180–200 г. Животные содержались в стандартных условиях вивария в соответствии с международными правилами «Guide for the Care and Use of Animals». Группы: 1 – интактная; 2–6 – крысы, вдыхавшие в затравочной камере УПП (уголь марки газово-жирный) ежедневно в течение 2, 3, 4, 6, 8 и 12 недель соответственно. Средняя концентрация пыли во всех исследуемых группах – 50 мг/м³. Время нахождения в затравочной камере – 4 часа, 5 дней в неделю. Ингаляционный способ затравки животных наиболее адекватен условиям шахто-угольного производства, где основным путем поступления пыли в организм являются органы дыхания. Биохимические показатели крови животных исследовались после декапитации, которая проводилась в соответствии с «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных» (приказ МЗ СССР № 755 от 12.08.1977).

В исследуемых образцах плазмы и сыворотки крови иммунотурбидиметрическим методом на фотометре 5010 (Германия) определяли содержание гаптоглобина (с помощью наборов «Haptoglobin» производства «Sprinreact», Испания), церулоплазмينا (наборы «Ceruloplasmin» производства «Sprinreact», Испания), сывороточных иммуноглобулинов А, G, М (Ig A, Ig G, Ig M) с помощью соответствующих наборов фирмы «PLIVA – Lachema» (Чехия).

Энзиматическим колориметрическим методом на фотометре 5010 (Германия) определяли содержание общего холестерина, липопротеинов низкой плотности (ХСЛПНП), липопротеинов высокой плотности (ХСЛПВП) и триглицеридов с

помощью соответствующих наборов фирмы «Ольвекс – Диагностикум» (Россия).

Статистическую обработку результатов исследования проводили, вычисляя среднее арифметическое значение (М), ошибку среднего арифметического значения (m) и представляли в виде $M \pm m$. Различия между группами оценивали с помощью критерия Стьюдента, достоверными считались результаты при $p \leq 0,05$. Клиническая часть работы выполнена в соответствии с требованиями GCP и Хельсинкской декларации.

Результаты и обсуждение

Для развития пылевой патологии легких необходимо присутствие в органах дыхания определенной «критической» массы угольной пыли, степени ее биологической агрессивности и стажа работы в запыленной атмосфере [4–6].

Анализ клинических данных показал, что у всех шахтеров с ППЛ достоверно повышен уровень церулоплазмينا и гаптоглобина в сыворотке крови (табл. 1). Известно, что церулоплазмин обладает супероксиддисмутазной активностью, его содержание увеличивается при активации процессов свободнорадикального окисления и воспалительных процессах, в связи с чем его рассматривают как белок острой фазы воспаления. Значительное повышение концентрации церулоплазмينا свидетельствует о высокой активности свободнорадикальных окислительных процессов у всех горнорабочих, длительно работающих в условиях воздействия высоких концентраций УПП, и подтверждает наличие у них состояния окислительного стресса. Гаптоглобин также рассматривается как типичный представитель белков острой фазы воспаления и неспецифично увеличивается в ответ на различные патологические стимулы. Таким образом, повышение в крови уровня вышеуказан-

Таблица 1

Показатели гуморального иммунитета и липидного профиля крови при пылевой патологии легких

Содержание белков и липидов	Шахтеры с ППЛ (n = 131)	Шахтеры без ППЛ (n = 159)
Ig A (г/л)	2,60 ± 0,17*	3,47 ± 0,38
Ig M (г/л)	1,34 ± 0,11	1,58 ± 0,23
Ig G (г/л)	13,01 ± 0,35	11,40 ± 0,70
Церулоплазмин (мг/дл)	30,28 ± 1,04*	21,79 ± 0,55
Гаптоглобин (мг/дл)	102,63 ± 2,75*	82,26 ± 3,33
Триглицериды (ммоль/л)	1,53 ± 0,08*	1,29 ± 0,04
Общий холестерин (ммоль/л)	5,45 ± 0,1*	5,23 ± 0,06
ХСЛПНП (ммоль/л)	3,57 ± 0,08*	3,36 ± 0,06
ХСЛПВП (ммоль/л)	1,23 ± 0,03	1,27 ± 0,04

Примечание: * – отличие от соответствующего показателя в группе шахтеров без ППЛ достоверно при $p \leq 0,05$.

ных белков расценивается как наличие воспалительного процесса у всех больных с ППЛ.

У шахтеров с ППЛ наблюдаются выраженные нарушения липидного обмена, проявившиеся в достоверном увеличении, по сравнению с шахтерами без ППЛ, уровня триглицеридов, общего холестерина и ХСЛПНП (табл. 1).

Одновременно с наличием воспалительного процесса, окислительного стресса и нарушениями липидного профиля у шахтеров с данной патологией выявлено рассогласование гуморального звена иммунитета, выразившееся в достоверном уменьшении концентрации сывороточного Ig A, тенденции к увеличению содержания Ig G и сохранению в пределах фоновых значений Ig M (табл. 1).

Таким образом, у стажированных шахтеров выявлены метаболические изменения на фоне иммунодефицита, которые на ранних сроках контакта с УПП не диагностируются как патологические, что существенно осложняет диагностику, лечение и своевременную профилактику ППЛ. Оценить состояние организма на начальных этапах развития заболевания, выявить стадии его формирования позволяют экспериментальные модели, приближенные к производственным условиям и отражающие основные патогенетические звенья в динамике развития той или иной патологии.

Анализ экспериментального материала показывает, что УПП, поступая через органы дыхания, начиная с самых ранних сроков затравки влияет на характер метаболических процессов, происходящих в организме опытных животных. На это указывает изменение липидного профиля крови, представленного в таблице 2.

К концу второй недели затравки в плазме крови достоверно снизилось содержание ХСЛПВП и ХСЛПНП, равно как и общего холестерина, что свидетельствует об их активном участии в системе энергообеспечения, достаточность которой опре-

деляет период острой фазы адаптации. Достоверный же рост концентрации триглицеридов в этот период свидетельствует об активизации транспортных форм жирных кислот, которые также служат важным источником энергии.

Иммунного ответа на начальном этапе затравки не отмечено — уровень иммуноглобулинов находился в пределах физиологической нормы (табл. 3).

Стресс-реакция, или так называемая срочная адаптация, дает возможность организму противостоять возмущающему фактору, однако, в силу своей расточительности, она не может длительно продолжаться и обеспечивать организму эффективное устойчивое приспособление к продолжающемуся патогенетическому воздействию. Этот постулат подтверждается изменившейся к концу третьей недели затравки метаболической картиной экспериментальных животных.

Так, трехнедельная затравка вызвала дальнейшее снижение уровня ХСЛПВП и ХСЛПНП в плазме крови экспериментальных животных (табл. 2). На наш взгляд, сохранившийся в физиологических пределах уровень общего холестерина в плазме крови крыс на этом этапе эксперимента объясняется достоверно повышенным, по сравнению с контролем, содержанием его транспортных форм — триглицеридов.

На протяжении трех недель затравки отмечалась лишь тенденция к повышению уровня лейкоцитов в крови (рис. 1). Гуморальный же иммунный ответ начал проявляться более выражено. Так, содержание Ig A возросло по сравнению с контролем в два раза (табл. 3). Сывороточный Ig A, который функционально выступает в качестве первой линии защиты на слизистых поверхностях, препятствует проникновению чужеродного материала. Не случайно его более высокое содержание определяется у больных при острых абсцессах легких [7]. Тенденция к повышению концентрации Ig M,

Таблица 2

Динамика изменения липидного профиля крови крыс при длительном вдыхании УПП

Группы животных	Контроль (n = 40)	Продолжительность затравки угольно-породной пылью					
		2 недели (n = 40)	3 недели (n = 40)	4 недели (n = 40)	6 недель (n = 40)	8 недель (n = 40)	12 недель (n = 40)
Триглицериды	0,67 ± 0,1	0,95 ± 0,1*	0,9 ± 0,07*	0,5 ± 0,03	0,7 ± 0,07	1,3 ± 0,2**	0,9 ± 0,09*
ХС	1,6 ± 0,04	1,1 ± 0,03*	1,6 ± 0,1	1,5 ± 0,08	2,0 ± 0,06*	1,5 ± 0,08	1,3 ± 0,06*
ХСЛПВП	1,0 ± 0,02	0,6 ± 0,04*	0,6 ± 0,05*	0,9 ± 0,08	0,9 ± 0,06	1,0 ± 0,03	0,9 ± 0,03
ХСЛПНП	0,8 ± 0,04	0,4 ± 0,08*	0,6 ± 0,08*	0,6 ± 0,04	0,7 ± 0,03	0,5 ± 0,02	0,2 ± 0,02**

Примечание: здесь и в табл. 3: * — отличие от соответствующего показателя в группе контрольных животных достоверно при $p \leq 0,05$, ** — при $p \leq 0,01$.

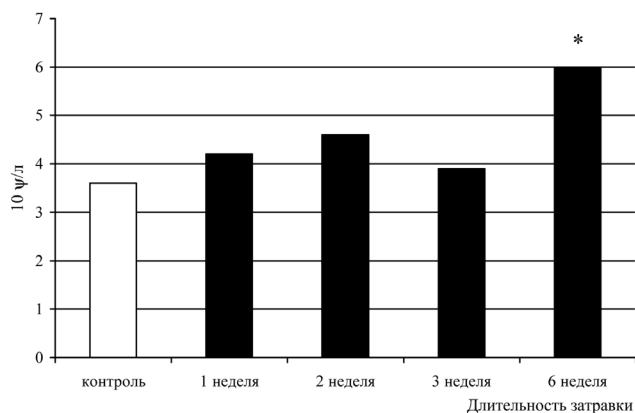


Рис. 1. Динамика изменения количества лейкоцитов в крови крыс в условиях длительного вдыхания УПП. Здесь и на рис. 2 и 3: * – отличие от соответствующего показателя в группе контрольных животных достоверно при $p \leq 0,05$, ** – при $p \leq 0,01$.

обладающего свойством связывания микроорганизмов, свидетельствует о готовности к быстрому иммунному ответу. Достоверное увеличение содержания Ig G подтверждает этот факт.

Доказательством начала воспалительного процесса в ответ на воздействие УПП является не только изменение иммунной реактивности, но и повышение содержания гаптоглобина (рис. 2). Данный факт согласуется с результатами клинических наблюдений у больных с ППЛ. Полуторакратное увеличение содержания церулоплазмينا в плазме крови животных к концу третьей недели пылевого воздействия УПП указывает на включение одного из компенсаторных стресс-лимитирующих механизмов клеточной защиты (рис. 3).

Продолжение пылевого воздействия на организм животных сроком до шести недель характеризовалось дальнейшими изменениями со стороны иммунной системы, проявившимися в появлении элементов иммунодефицита.

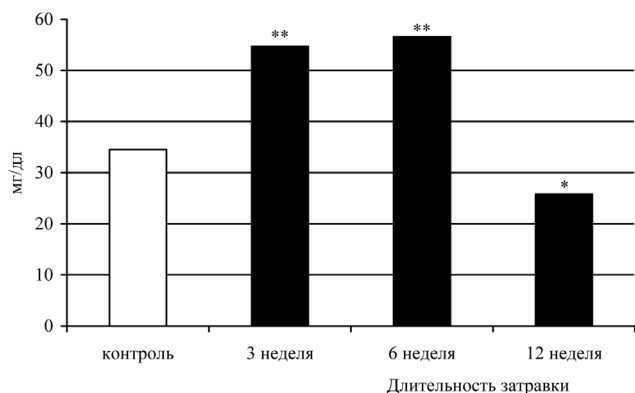


Рис. 2. Динамика изменения уровня гаптоглобина в крови крыс в условиях длительного вдыхания УПП.

Самое первое событие, происходящее при попадании в организм чужеродного материала, – это поглощение последнего фагоцитами, происходящее обычно неспецифическим образом. Ассоциированный с макрофагами антиген играет ключевую роль в инициации иммунного ответа, осуществляемого лимфоидными клетками. Альвеолярные макрофаги выстилают альвеолы и являются первыми иммунологически компетентными клетками, поглощающими вдыхаемые патогены; они идеально расположены для взаимодействия с антигеном и предоставления его Т-лимфоцитам [8].

Кроме того, известно, что лимфоциты находятся в окружении сывороточных липопротеинов, которые блокируют включение тимидина в лимфоцитах. Наибольшей ингибирующей способностью обладают липопротеины низкой плотности [9].

Полученное нами достоверное снижение содержания ХСЛПВП в ранние сроки затравки и двукратное увеличение концентрации лейкоцитов в крови в более поздние сроки косвенно свидетельствуют об изменении иммунной реактивности. Достоверное повышение уровня Ig M является непосредственно тому подтверждением, поскольку известно, что в ходе иммунного ответа вначале появляются антитела Ig M-класса, будучи основными рецепторами для антигенов на поверхности зрелых В-клеток.

Данный факт служит показателем одного из первичных иммунодефицитов, обусловленного отсутствием на Т-хелперах лиганда и в связи с этим – невозможностью передачи постстимуляционного сигнала В-лимфоцитам для переключения синтеза иммуноглобулина М на синтез иммуноглобулинов другого класса [10].

Достоверное снижение уровня сывороточного Ig A также свидетельствует о формировании иммунной недостаточности, которая способствует присоединению инфекции органов дыхания (табл. 3). На фоне появления элементов иммунодефицита к концу шестой недели затравки УПП отмечено достоверное почти двукратное увеличение содержания в

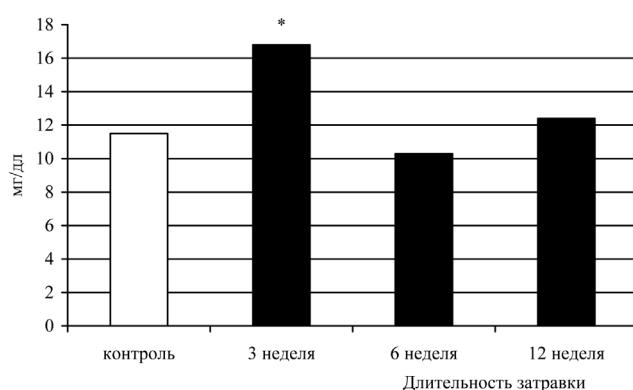


Рис. 3. Динамика изменения уровня церулоплазмينا в крови крыс в условиях длительного вдыхания УПП.

Таблица 3

Динамика иммунологических показателей крови крыс при длительном вдыхании УПП

Содержание липидов, ммоль/л	Группы животных	Контроль (n = 40)	Продолжительность затравки угольно-породной пылью		
			3 недели (n = 40)	6 недель (n = 40)	12 недель (n = 40)
Ig A		0,12 ± 0,01	0,25 ± 0,01*	0,07 ± 0,002*	0,08 ± 0,007**
Ig G		2,4 ± 0,06	3,0 ± 0,09*	2,7 ± 0,04	1,5 ± 0,06*
Ig M		0,36 ± 0,01	0,45 ± 0,01	0,5 ± 0,01*	0,3 ± 0,03

крови лейкоцитов и гаптоглобина (рис. 2). Тем не менее, относительно благополучная метаболическая картина и отсутствие изменений в содержании Ig G, основного иммуноглобулина, составляющего около 75 % от общего количества, свидетельствуют о том, что на этой стадии развития патологического процесса оно не перешло еще в состояние хронического. Этот факт подтверждается и стабилизировавшимся уровнем липидного профиля крови вплоть до восьмой недели эксперимента.

К двенадцатой неделе затравки воспалительный процесс трансформируется в хроническое заболевание, на что указывает явление дислипидемии, при котором достоверно увеличивается уровень триглицеридов, а содержание общего холестерина достоверно снижается. При этом концентрация ХСЛПНП падает в 4 раза по сравнению с контролем (табл. 2). Установлено, что противовоспалительные интерлейкины снижают синтез и секрецию холестерина и белка ЛПНП апо В в печени, а также активируют рецепторы к ХСЛПНП, способствуя захвату последних печенью и выведению из кровотока [8]. У экспериментальных животных на данном сроке затравки отмечено ярко выраженное состояние иммунной недостаточности: уровень Ig A снизился в 1,5 раза, а Ig G – в 1,6 раза по сравнению с контрольными значениями (табл. 3). В два раза, по сравнению с показателями шестинедельной затравки, упало содержание гаптоглобина, оказавшись достоверно ниже даже контрольных значений (рис. 2).

Заключение

Таким образом, УПП является мощным повреждающим фактором, вызывающим у шахтеров развитие пылевой патологии легких, характеризующейся рассогласованием гуморального звена иммунитета и выраженными нарушениями липидного профиля крови. На организм опытных животных УПП оказывает влияние начиная с самых ранних сроков затравки. На основании проведенных экспериментальных исследований можно проследить фазность формирования ППЛ. В течение первых двух недель затравки просле-

живались элементы срочной адаптации, которая привела к относительному истощению организма к концу третьей недели и, в свою очередь, явилась пусковым механизмом к более выгодной долгосрочной адаптации, позволившей удерживать показатели липидного обмена на уровне физиологических значений. Тем не менее, с продолжением затравки УПП усугублялись воспалительные процессы и изменялась иммунная реактивность в организме животных. И хотя к концу шестой недели эксперимента отмечались элементы иммунодефицита, на этой стадии развития патологический процесс еще не перешел в хроническую форму. Вследствие чрезмерно продолжительного действия патогенетического фактора к концу эксперимента (12 недель затравки) воспалительный процесс постепенно начал трансформироваться в хроническое заболевание.

Проведенное клинико-экспериментальное исследование, на основании выделенных фаз формирования ППЛ, позволит разработать способы патогенетически обоснованной, своевременной профилактики и коррекции нарушений при длительном воздействии на организм угольно-породной пыли.

Литература

1. Измеров Н.Ф., Суворов Г.А., Куралесин Н.А. Физические факторы. Эколого-гигиеническая оценка и контроль. М., 1999. 2. 470 с.
Izmerov N.F., Suvorov G.A., Kuralesin N.A. Physical factors. The ecological and hygienic estimation and the control. M., 1999. 2. 470 p.
2. Разумов В.В., Леонтьева Е.Л., Сницкая Н.А., Архипов О.Г. О причинах неприемлемости для профессиональной пульмонологии представлений о хронической бронхообструктивной болезни легких // Актуальные проблемы медицины труда. Новокузнецк, 2005. 10–14.
Razumov V.V., Leontjeva E.L., Snitskaya N.A., Arkhipov O.G. About the reasons of unacceptability for professional pulmonology of representations on chronic bronchoobstructive diseases of lungs // Actual

problems of occupational medicine. Novokuznetsk, 2005. 10–14.

3. Лившиц В.М., Сидельникова В.И. Медицинские лабораторные анализы: Справочник. М., 2000. 145 с.

Livshits V.M., Sidelnikova V.I. Medical laboratory analyses: Book of reference. M., 2000. 145 p.

4. Давыдова Н.Н. Проблемы профессионального риска у работающих в угольной промышленности // Медико-экологические проблемы репродуктивного здоровья работающих. М.; Новокузнецк, 2000. 36–39.

Davydova N.N. The problem of occupational risk in the workers of coal industry // Medical and environmental problems of reproductive health of workers. M.; Novokuznetsk, 2000. 36–39.

5. Кулkyбаев Г.А., Исмаилова А.А., Карабалин С.К., Ажиметова Г.Н. Оценка риска развития пневмокониоза на основе применения компьютерной технологии // Актуальные вопросы медицины труда. Новокузнецк, 2005. 43–46.

Kulkybaev G.A., Ismailova A.A., Karabalin S.K., Azhimetova G.N. Estimation of the risk of pneumoconiosis development on the basis of application of computer technology // Actual problems of occupational medicine. Novokuznetsk, 2005. 43–46.

6. Разумов В.В., Вилкова Т.А., Бондарев О.И. Пневмокониотические проявления в системе ор-

ганов дыхания у шахтеров в донозологическом периоде // Актуальные вопросы современной патологии. Материалы Всероссийской научно-практической конференции. Красноярск, 2008. 333–335.

Razumov V.V., Vilкова T.A., Bondarev O.I. Pneumoconiotic manifestations in the system of respiratory organs in miners in prenosological period // Actual problems of modern pathology. Materials of the All-Russian scientific and practical conference. Krasnoyarsk, 2008. 333–335.

7. Голубев А.Г., Федосейкин И.В. Изменения некоторых показателей гуморального иммунитета при острых абсцессах легких // Физиология человека. 2007. 33. (4). 126–127.

Golubev A.G., Fedoseikin I.V. Changes of some indices of humoral immunity in acute abscesses of lungs // Fiziologiya cheloveka. 2007. 33. (4). 126–127.

8. Khovidhunkit W., Kim M.S., Memon R.A. et al. Effects of infection and inflammation on lipids and lipoprotein metabolism; mechanisms and consequences to the host // J. Lipid Res. 2004. 45. 1169.

9. Эшмен Р.Ф. Иммунология. М., 1987. 1. 50 с.

Eshmen R.F. Immunology. M., 1987. 1. 50 p.

10. Дранник Г.Н. Клиническая иммунология и аллергология. М., 2003. 604 с.

Drannik G.N. Clinical immunology and allergology. M., 2003. 604 p.

CLINICAL AND EXPERIMENTAL RESEARCH OF METABOLIC CHANGES IN AN ORGANISM AT LONG-TERM INHALATION OF COAL DUST

Diana Valerievna FOMENKO, Evgeniya Victorovna ULANOVA, Polina Victorovna ZOLOEVA, Vasily Vasiljevich ZAKHARENKOV, Alexander Valerjevich BURDEIN, Nikolai Ivanovich PANEV

Research Institute for Complex Problems of Hygiene and Occupational Diseases SB RAMS
654041, Novokuznetsk, Kutuzov st., 23

Clinical researches of the experienced miners have shown that long-term inhalation of coal dust causes the development of dust pulmonary pathology characterized by mismatch of humoral immunity and expressed disorders in lipid blood profile. In the experiment on white laboratory rats the changes of immunologic parametres and lipid exchange at long-term priming with coal dust have been shown that confirms clinical observations. Staging of formation of dust pulmonary pathology that will allow developing ways of pathogenetically proved, timely prevention and correction of disorders at long-term influence of coal dust on an organism has been revealed.

Key words: coal dust, dust pulmonary pathology, metabolism, immunity, lipid exchange.

Fomenko D.V. – candidate of Biology, the senior scientific worker of the laboratory for experimental hygienic researches, e-mail: fiskaf@mail.ru

Ulanova E.V. – candidate of Biology, the senior scientific worker of the laboratory for experimental hygienic researches, e-mail: fiskaf@mail.ru

Zoloeva P.V. – a graduate student of the laboratory for experimental hygienic researches, e-mail: fiskaf@mail.ru

Zakharenkov V.V. – doctor of Medicine, director, e-mail: fiskaf@mail.ru

Burdein A.V. – candidate of Medicine, senior scientific worker, e-mail: nvkzgif@nvkz.kuzbass.net

Panev N.I. – candidate of Medicine, the manager of pulmonology department, e-mail: fiskaf@mail.ru