

© МЕЛЕНТЬЕВ А.В., ОШКОДЕРОВ О.А., 2021

Мелентьев А.В., Ошкодеров О.А.

Оценка диагностической значимости современных биомаркёров и гемодинамических изменений у работников виброопасных профессий

ФБУН «Федеральный научный центр гигиены имени Ф.Ф. Эрисмана» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 141014, Мытищи, Московская область, Россия

Введение. Одной из наиболее значимых задач в современной медицине труда является снижение показателей ранней инвалидизации у лиц, контактирующих с вредными и опасными факторами производственной среды. Актуален поиск маркёров ранних доклинических проявлений вибрационной болезни и коморбидных состояний, прогностически неблагоприятных для течения основного профессионального заболевания.

Цель исследования – оценка диагностической значимости современных нейроспецифических биомаркёров и гемодинамических изменений у работников виброопасных профессий.

Материал и методы. В первое исследование, направленное на определение концентрации нейроспецифических маркёров в крови горнорабочих, включены 154 рабочих виброопасных профессий. При этом были выделены группы в зависимости от вида воздействующей вибрации: общей (69 рабочих), локальной (24 работника) и сочетанной общей и локальной (61 горнорабочий) и контрольная группа не контактирующих с вибрацией рабочих (49 человек). Второе исследование выполнено для оценки изменения гемодинамических показателей среди 216 рабочих промышленных предприятий, из которых 114 человек контактировали с виброгенерирующим оборудованием и 102 рабочих составили контрольную группу.

Результаты. Данные первого исследования показали нарастание титра нейроспецифических показателей, преимущественно белка S100B, в зависимости как от типа воздействующей вибрации, так и от её стажевой дозы. Результаты второго исследования свидетельствовали об увеличении систолического артериального давления и общего периферического сосудистого сопротивления у горнорабочих при воздействии вибрационного фактора.

Заключение. Полученные результаты обоих исследований дают основание полагать, что гемодинамические нарушения и изменения показателей нейроспецифических белков могут носить взаимосвязанный характер. Целесообразным представляется продолжение исследования у работающих в виброопасных профессиях с коморбидной патологией.

Ключевые слова: нейроспецифические белки; белок S100B; нейронспецифическая енолаза; вибрационная болезнь; артериальная гипертензия

Для цитирования: Мелентьев А.В., Ошкодеров О.А. Оценка диагностической значимости современных биомаркёров и гемодинамических изменений у работников виброопасных профессий. *Здравоохранение Российской Федерации.* 2021; 65(4): 379-383. <https://doi.org/10.47470/0044-197X-2021-65-4-379-383>

Для корреспонденции: Мелентьев Андрей Владимирович, канд. мед. наук, зав. научно-консультативным отделением с многопрофильным дневным стационаром Института общей и профессиональной патологии им. акад. РАМН А.И. Потапова ФБУН «Федеральный научный центр гигиены им. Ф.Ф. Эрисмана» Роспотребнадзора, 141014, Мытищи, Московская область. E-mail: amedik@yandex.ru

Участие авторов: Мелентьев А.В. – концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, статистическая обработка данных, редактирование; Ошкодеров О.А. – концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, статистическая обработка данных, написание текста, составление списка литературы. Все соавторы – утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 07.07.2021

Принята в печать 14.07.2021

Опубликована 07.09.2021

Andrey V. Melentev, Oleg A. Oshkoderov

Assessment of the diagnostic significance of modern biomarkers and hemodynamic alterations in workers of vibration-hazardous occupations

Federal Scientific Center of Hygiene named after F.F. Erisman of the Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing, Mytishchi, Moscow Region, 141014, Russian Federation

Introduction. One of the most significant tasks in modern labor medicine is to reduce the indicators of early disability in persons in contact with harmful and dangerous factors of the production environment. The issue of finding markers of early preclinical manifestations of vibrational disease and establishing comorbid conditions that are prognostically unfavorable for the course of the underlying occupational disease remains relevant.

The purpose of the study is assessment of diagnostic significance of current neurospecific biomarkers and hemodynamic changes in workers of the profession related to vibration.

Material and methods. The results of two studies were the basis for this work. The first, aimed at determining the concentration of neurospecific markers in the blood of miners, includes 154 working vibration hazardous professions. At the same time, groups were identified depending on the type of exposure to vibration: total (69 workers), local (24 workers) and combined general and local (61 miners) and control group of workers not in contact with vibration (49 people). The second study was performed to assess the change in hemodynamic parameters among 216 industrial workers, of which 114 people were in contact with vibration generating equipment, and 102 workers were included in the control group.

Results. Data from the first study showed an increase in the titer of neuron-specific indicators, mainly protein S100B, depending on the type of exposure vibration and its seniority dose. The second study results indicated an increase in systolic blood pressure and total peripheral vascular resistance in miners under exposure to vibration factor.

Conclusion. The results of both studies suggest that hemodynamic disorders and changes in the performance of neuro specific proteins may be interconnected. It seems advisable to continue the study in workers in vibrant occupations with comorbid pathology.

Keywords: *neuron-specific protein; protein S100B; neuron specific enolase; vibration disease; arterial hypertension*

For citation: Melentev A.V., Oshkoderov O.A. Assessment of the diagnostic significance of modern biomarkers and hemodynamic alterations in workers of vibration-hazardous occupations. *Zdravookhranenie Rossiiskoi Federatsii (Health Care of the Russian Federation, Russian journal)*. 2021; 65(4): 379-383. (In Russ.). <https://doi.org/10.47470/0044-197X-2021-65-4-379-383>

For correspondence: *Andrey V. Melentev*, MD, PhD, Federal Scientific Center of Hygiene named after F.F. Erisman of the Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing, Mytishchi, Moscow Region, 141014, Russian Federation. E-mail: amedik@yandex.ru

Information about the authors:

Melentev A.V., <https://orcid.org/0000-0002-1074-0841> Oshkoderov O.A., <https://orcid.org/0000-0002-1021-6521>

Contribution of the authors: *Melentev A.V.* – research concept and design of the study, collection and processing of the material, statistical data processing, editing; *Oshkoderov O.A.* – research concept and design of the study, collection and processing of the material, statistical data processing, writing the text, a compilation of the list of references. *All authors* are responsible for the integrity of all parts of the manuscript and approval of the manuscript final version.

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

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

Received: July 07, 2021

Accepted: July 14, 2021

Published: September 07, 2021

Введение

Сохранение здоровья работающего населения России и снижение показателей ранней инвалидизации у лиц, контактирующих с вредными и опасными производственными факторами или их различными сочетаниями, – приоритетные задачи современной медицины труда. Несмотря на значительные достижения в разработке методов диагностики и лечения клинически выраженного симптомокомплекса вибрационной патологии, актуальным остаётся вопрос поиска маркёров минимальных проявлений вибрационного поражения и выявления коморбидных состояний, наиболее неблагоприятных в течении основного профессионального заболевания [1].

Диагностика вибрационной болезни в настоящее время основана на углублённом анализе профессионального маршрута, изучении параметров вибрации и сопутствующих неблагоприятных факторов производственного процесса, оценке интенсивности и длительности воздействия их на рабочего. В основе установки диагноза вибрационной болезни лежит тщательная оценка комплекса не только клинических данных, но, что более важно, результатов клиничко-функциональных и лабораторных исследований. Следует отметить, что при решении вопросов экспертизы связи заболевания с профессией у работников, подвергающихся воздействию вибрационного фактора, первоочередную роль играет исследование анамнеза заболевания, сбор сведений о состоянии здоровья на протяжении трудовой деятельности согласно результатам предварительных и периодических медицинских осмотров.

Многочисленные научные исследования свидетельствуют, что при воздействии производственной вибрации на организм человека происходят разнонаправленные изменения в системах гомеостаза, в том числе колебания концентрации биомаркёров, отражающие нейродистрофические процессы. Кроме того, имеются убедительные данные о наличии патологии со стороны сердечно-сосудистой системы у стажированных работников на преморбидных стадиях развития вибрационной патологии. Так, в работах отечественных авторов [2] доказана значимость лабильности артериальной гипертензии, нарушения процессов возбудимости, проводимости, автоматизма миокарда, увеличения толщины комплекса интима-медиа брахиоцефальных артерий на экстракраниальном уровне как диагностически важных показателей кардиальной патологии у работников горнорудной промышленности, контактирующих с вибрацией. Полученные сведения позволяют рассматривать включение таких инструментальных методик, как холтеровское мониторирование артериального давления, дуплексное и триплексное сканирование сонных артерий, в комплексную программу периодических медицинских осмотров как значимых при динамическом наблюдении работающих.

Однако, принимая во внимание высокие временные затраты, трудоёмкость при выполнении, а также зачастую субъективность в интерпретации результатов функциональных методов исследования, в настоящее время более важным представляется поиск иных специфических диагностически значимых показателей, требующих меньших финансовых затрат и времени [3].

Оценка изменения в сыворотке крови концентрации таких нейроспецифических белков, как S100B и нейрон-специфической енолазы (НСЕ), представляется перспективным направлением изучения развития вибрационного поражения.

Белок S100B – кальцийсвязывающий протеин, обеспечивающий разнообразие пластические процессы в нервной системе. В общесоматической практике широко применяется исследование количества белка S100B при травмах центральной нервной системы (ЦНС), острых нарушениях мозгового кровообращения, опухолевых процессах, а также астенических состояниях различной этиологии. Показана диагностическая значимость изменения во времени концентрации белка S100B в плазме крови по мере развития патологического состояния: высокие значения данного показателя и их устойчивость ассоциированы с неблагоприятным течением заболевания [4–6].

НСЕ является тканеспецифичным для нервной системы гликолитическим ферментом. Основные состояния, при которых на сегодняшний день доказана диагностическая ценность определения НСЕ, – острая и хроническая ишемия нервной ткани, её травматические поражения, нейродегенеративные заболевания, онкологические заболевания [7].

Кроме того, ряд научных работ показывает значительный рост концентрации нейротрофических белков в крови при хронических ишемических состояниях нервной системы, связанных преимущественно с артериальной гипертензией [8–10].

Цель исследования – оценка диагностической значимости современных нейроспецифических биомаркёров и гемодинамических изменений у работников виброопасных профессий.

Материал и методы

В Институте общей и профессиональной патологии им. акад. РАМН А.И. Потапова ФБУН «ФНЦГ им. Ф.Ф. Эрисмана» проведены два комплексных исследования состояния здоровья работников для установления степени влияния общей и локальной вибрации на динамику нейробиохимических маркёров в крови и гемодинамические изменения у горнорабочих для оценки вероятной связи между данными нарушениями.

В исследования были включены работники горнорудных предприятий только мужского пола. Критериями исключения стали наличие заболеваний сердечно-сосудистой системы, такие как перенесённый инфаркт миокарда, нарушения ритма и проводимости различной этиологии, а также указания на травматические поражения ЦНС и периферической нервной системы, последствия острых нарушений мозгового кровообращения, онкологические заболевания.

Первое исследование, включавшее 154 рабочих виброопасных профессий горнодобывающей промышленности, было направлено на изучение диагностической значимости белка S100B и НСЕ у больных вибрационной болезнью. Средний возраст включенных в данное исследование составил $47,9 \pm 0,4$ года, стаж $19,9 \pm 0,3$ года. Исходя из вида вибрации, которая превышала предельно допустимые уровни, были сформированы 3 группы: 1-я группа – 69 рабочих, подвергающихся воздействию общей вибрации, 2-я группа – 61 горнорабочий, работающий в условиях комплексного воздействия локальной

и общей вибрации, 3-я группа – 24 работника, контактирующих только с локальной вибрацией.

В качестве контроля рассматривались 49 рабочих, в профессиональной деятельности контакта с вибрацией не имеющих (вспомогательные профессии горнорудных производств) и без объективных признаков вибрационной патологии. Группа контроля и основные группы значимых статистически различий не имели.

Гигиеническая оценка вибрации включала расчёт по формуле стажевой дозы [7], анализ динамики стажевой дозы вибрации в зависимости от стажа для работников всех основных профессиональных групп [11].

С помощью шкалы астенического состояния (в модификации Чертовой) [8] дана объективная оценка в баллах основных патологических изменений регуляции ЦНС у обследованных горнорабочих [12].

Второе исследование было направлено на выявление гемодинамических нарушений у лиц, подвергающихся сочетанному воздействию общей и локальной вибрации, в него были включены 216 рабочих горнорудных предприятий. Четвертую группу составляли 114 человек, все они подвергались воздействию вибрации выше допустимых значений. В 5-ю группу вошли 102 рабочих, не контактировавших с вибрацией на рабочих местах. Достоверных различий по возрасту и стажу в 4-й и 5-й группах не выявлено (средний возраст в 4-й группе составлял $53,9 \pm 7,1$ года, стаж – $24,1 \pm 6,5$ года, во 5-й группе – $51,2 \pm 10,6$ года, стаж – $25,4 \pm 9,2$ года соответственно).

Статистический анализ проводили с использованием программного пакета Statistica 6.0 (StatSoft). Данные представлены в виде средних значений, ошибки средней ($M \pm m$) и стандартного отклонения ($M \pm SD$). Нормальность распределения оценивали с использованием критерия Колмогорова–Смирнова. Оценку значимости различий количественных показателей в сравниваемых группах проводили по критерию Стьюдента (t). Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты

При оценке уровней нейромаркёров в **первом исследовании** отмечено, что значения белка S100B и НСЕ достигали наибольших значений у горнорабочих 2-й группы (соответственно 146 и 5,6 нг/л) и были существенно выше, чем у обследованных 1-й и 3-й группы и группы контроля (**табл. 1**). В 1-й группе у горнорабочих концентрации нейроспецифических белков были выше,

Таблица 1. Средние показатели белка S100B и НСЕ в крови рабочих, $M \pm m$

Table 1. Average blood S100 protein and neuron-specific enolase (NSE) levels in workers, $M \pm m$

Группа Group	<i>n</i>	Белок S100B, нг/л (норма ≤ 101) S100B, ng/l (normal values ≤ 101)	НСЕ, нг/л (норма ≤ 13) NSE, ng/l (normal values ≤ 13)
1	69	104.73 ± 5.28	4.45 ± 0.25
2	61	146.13 ± 8.89	5.59 ± 0.3
3	24	78.6 ± 2.76	2.77 ± 0.17
Контроль Control	49	21.87 ± 1.57	1.39 ± 0.02

Таблица 2. Корреляционная взаимосвязь стажевых параметров с белком S100 и HCE
Table 2. Correlation of experience indices with protein S100 and neuron specific enolase (NSE)

Показатель Index	Группа / Group							
	1		2		3		Контроль / Control	
	S100B	HCE	S100B	HCE	S100B	HCE	S100B	HCE
Стаж Experience	0.72	0.68	0.59	0.59	0.91	0.66	–	–
Стажевая доза (LDUT) Experience dose (LDUT)	0.76	0.66	0.76	0.66	0.90	0.60	–	–

чем в 3-й группе и контроле. Как в 1-й, так и во 2-й группах средние уровни белка S100B превысили референсные значения. У работников группы контроля определены минимальные показатели нейроспецифических белков – достоверно более низкие, чем в основных группах. Стоит отметить, что динамика изменения концентрации белка S100B выражена в гораздо большей степени в сравнении с уровнями HCE. Во всех группах не получено концентрации HCE выше условной нормы. При этом титры HCE достоверно выше контроля в каждой группе.

Анализ стажевых доз вибрации (L_{DUT}) в изучаемых профессиональных группах показал, что максимальная стажевая доза общей и локальной вибрации определена у водителей большегрузных машин (2-я группа) – 126,3 и 129,3 дБ соответственно. Рассчитанное максимальное значение L_{DUT} локальной вибрации составило 143,9 дБ у машинистов самоходных буровых установок, включённых при исследовании во 2-ю группу, что достоверно выше, чем у работников 3-й группы ($L_{DUT} = 125$ дБ).

Результаты корреляционного анализа свидетельствовали о статистически значимой положительной корреляционной связи изучаемых нейроспецифических показателей со стажем и суммарной стажевой дозой вибрации ($r = 0,59–0,91$; табл. 2).

Вегетативно-астенические симптомы умеренной и выраженной степени в основной группе достоверно чаще развивались в 1-й и 2-й группах горнорабочих, слабая степень астении преобладала в 3-й группе. В группе контроля признаков астенического состояния не выявлено. В основной группе, независимо от типа воздействующей вибрации, средние значения суммы баллов по шкале астении были выше, чем в контроле. Корреляция показателей шкалы астенического состояния со стажевой дозой (L_{DUT}) колебалась от умеренной до сильной ($r = 0,6–0,71$) во 2-й группе.

Полученные в исследовании данные позволяют расценивать изменения в регуляции ЦНС как следствие воздействия преимущественно общей вибрации или её комплекса с локальной вибрацией.

Результаты *второго исследования* продемонстрировали статистически значимые различия инотропной функции сердца. Так, минутный объем крови в 4-й группе составлял $3,3 \pm 0,2$ л/мин, против $3,0 \pm 0,1$ л/мин в 5-й группе ($p < 0,05$), общее периферическое сосудистое сопротивление также значимо различалось между группами – $3081,7 \pm 90,4$ и $2853,0 \pm 71,2$ дин \times см/с⁵ соответственно ($p < 0,05$).

Вместе с тем выявлено достоверное повышение систолического и пульсового давления у наблюдаемых в 4-й группе – $143,7 \pm 2,1$ и $53,9 \pm 1,4$ мм рт. ст., тогда как в

5-й группе эти данные были несколько ниже – $137,9 \pm 1,7$ ($p < 0,01$) и $49,0 \pm 1,1$ мм рт. ст. ($p < 0,05$) соответственно. Показатели ударного объёма крови, диастолического артериального давления и среднединамического давления достоверно не различались в обеих группах и не выходили за пределы референтных значений.

Данные хронотропной функции сердца выявили различия в средней ЧСС, которая в 4-й группе составляла $77,6 \pm 0,9$ уд/мин, тогда как в 5-й группе ЧСС была достоверно ниже и составляла $71,2 \pm 0,8$ уд/мин ($p < 0,01$).

Обсуждение

Анализ полученных данных позволяет судить о ведущей роли общей вибрации в формировании значимых нарушений центральной нервной регуляции у горнорабочих. Воздействие общей вибрации в комплексе с локальной вибрацией приводит к ещё более существенным изменениям в ЦНС.

Первое исследование убедительно показывает диагностическую значимость нейроспецифического белка S100B у горнорабочих в зависимости от длительности контакта с вибрационным фактором, типом воздействующей вибрации.

Повышение концентрации белка S100B в крови работников виброопасных профессий выше референсных значений свидетельствует о нарушении проницаемости гематоэнцефалического барьера, что позволяет судить о взаимосвязи патологических изменений со стороны как нервной, так и сердечно-сосудистой системы при вибрационном поражении.

Полученные результаты могут рассматриваться в виде взаимосвязанных патологических изменений нервной и сердечно-сосудистой системы у работников виброопасных профессий. Дальнейшее исследование вероятной взаимосвязи нейроспецифических биомаркёров и гемодинамических изменений даёт основание для продолжения углублённого изучения их корреляции.

Заключение

Повышение концентрации белка S100B и HCE в плазме крови у работников, подвергающихся воздействию вибрации, свидетельствует о формировании патологического процесса как в периферической нервной системе, так и ЦНС, включая изменение проницаемости гематоэнцефалического барьера. Нарастание титра нейроспецифических белков у рабочих виброопасных профессий доказывает, что белок S100B и HCE стоит рассматривать как перспективные и диагностически значимые лабораторные маркёры.

Наращение титра белка S100B и HSE у рабочих виброопасных профессий может быть с большой долей вероятности неблагоприятным прогностическим признаком, свидетельствующим о раннем вовлечении в патологический процесс структур ЦНС. Представляется целесообразным включение в комплекс лабораторных исследований определения концентрации нейроспецифических белков S100B и HSE при углубленном обследовании состояния здоровья работающих в неблагоприятных условиях труда, в первую очередь при наличии у них признаков кардиоваскулярной патологии.

Дальнейшее изучение взаимосвязи гемодинамических нарушений и изменений показателей нейроспецифических белков позволит определить их диагностическую ценность при обследовании состояния здоровья работающих в неблагоприятных условиях труда с учётом стажа.

ЛИТЕРАТУРА

1. Антошина Л.И., Павловская Н.А., Яцына И.В. Информативные лабораторные биомаркеры для выявления негативного воздействия вибрации на организм рабочих. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2015; 60(1): 19–23.
2. Обухова М.П., Валева Э.Т., Волгарева А.Д., Галимова Р.Р., Гимранова Г.Г. Анализ результатов изучения гемомикроциркуляции у лиц, подвергающихся воздействию различных производственных факторов. *Пермский медицинский журнал*. 2016; 33(4): 94–101. <https://doi.org/10.18821/0016-9900-2018-97-10-905-909>
3. Бабанов С.А., Татаровская Н.А. Вибрационная болезнь: современное понимание и дифференциальный диагноз. *Русский медицинский журнал. Медицинское обозрение*. 2013; 21(35): 1777–84.
4. Нерянова Ю.Н. Диагностическое значение детекции сывороточного уровня маркеров повреждения мозговой ткани в первые сутки мозгового ишемического инсульта. *Запорожский медицинский журнал*. 2014; (6): 48–51. <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2014.6.35764>
5. Елифанцева Н.Н., Борщикова Т.И., Чурляев Ю.А., Раткин И.К., Екимовских А.В. Прогностическое значение белка S100, нейронспецифической енолазы, эндотелина 1 в остром периоде тяжелой черепно-мозговой травмы. *Медицина неотложных состояний*. 2013; (3): 85–90.
6. Ефремова Н.М., Скворцова В.И., Грудень М.А. Изучение содержания белка S100B и первичных и вторичных антител к нему у больных с острой церебральной ишемией в зависимости от патогенетических вариантов инсульта. В кн.: *Современные подходы к диагностике и лечению нервных и психических заболеваний*. СПб.; 2000.
7. Измеров Н.Ф., Денисов Э.И. *Профессиональный риск для здоровья работников*. М.; 2003.
8. Малкова Л.Д., Чертова Т.Г. Шкала астенических состояний. Available at: <https://psytests.org/psystate/shas.html>
9. Жукова И.А., Алифирова В.М., Жукова Н.Г. Нейронспецифическая енолаза как неспецифический маркер нейродегенеративного процесса. *Бюллетень сибирской медицины*. 2011; 10(2): 15–21.
10. Елистратова Е.И. *Особенности участия белков S100B, HLFDF и аутоантител к ним в развитии цереброваскулярных осложнений гипертонической болезни*: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М.; 2011.
11. Измеров Н.Ф., Бухтияров И.В., Ермакова М.А., Шпагина Л.А. Особенности системы гемостаза и факторы

роста эндотелия сосудов при артериальной гипертензии в условиях высокого профессионального риска. *Медицина труда и промышленная экология*. 2014; (1): 1–6. <https://doi.org/10.4172/2165-8048.s11-006>

12. Устинова О.Ю., Власова Е.М., Лужецкий К.П., Ивашова Ю.А., Белицкая В.Э. Преморбидные маркеры сердечно-сосудистой патологии у работников горнорудного производства. *Медицина труда и промышленная экология*. 2014; (12): 28–31. <https://doi.org/10.21668/health.risk/2017.3.09>

REFERENCES

1. Antoshina L.I., Pavlovskaya N.A., Yatsyna I.V. The informative laboratory biomarkers for detection of negative impact of vibration on organism of workers. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*. 2015; 60(1): 19–23. (in Russian)
2. Obukhova M.P., Valeeva E.T., Volgareva A.D., Galimova R.R., Gimranova G.G. Analysis of results of studying hemomicrocirculation in subjects exposed to different industrial factors. *Permskiy meditsinskiy zhurnal*. 2016; 33(4): 94–101. <https://doi.org/10.18821/0016-9900-2018-97-10-905-909> (in Russian)
3. Babanov S.A., Tatarovskaya N.A. Vibration disease: modern understanding and differential diagnosis. *Russkiy meditsinskiy zhurnal. Meditsinskoe obozrenie*. 2013; 21(35): 1777–84. (in Russian)
4. Neryanova Yu.N. Diagnostic value of brain damage markers levels in serum during the first 24 hours of the brain ischemic stroke. *Zaporozhskiy meditsinskiy zhurnal*. 2014; (6): 48–51. <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2014.6.35764> (in Russian)
5. Epifantseva N.N., Borshchikova T.I., Churlyayev Yu.A., Ratin I.K., Ekimovskikh A.V. Prognostic value of S100 protein, neuron-specific enolase, and endothelin 1 in the acute period of severe traumatic brain injury. *Meditsina neotlozhnykh sostoyaniy*. 2013; (3): 85–90. (in Russian)
6. Efremova N.M., Skvortsova V.I., Gruden' M.A. To study the content of S100B protein and primary and secondary antibodies to it in patients with acute cerebral ischemia, depending on the pathogenetic variants of stroke. In: *Modern Approaches to the Diagnosis and Treatment of Nervous and Mental Diseases [Sovremennye podkhody k diagnostike i lecheniyu nervnykh i psikhicheskikh zabolevaniy]*. St. Petersburg; 2000. (in Russian)
7. Izmerov N.F., Denisov E.I. *Occupational Risk for Workers' Health [Professional'nyy risk dlya zdorov'ya rabotnikov]*. Moscow; 2003. (in Russian)
8. Malkova L.D., Chertova T.G. Scale of Asthenic States. Available at: <https://psytests.org/psystate/shas.html> (in Russian)
9. Zhukova I.A., Alifirova V.M., Zhukova N.G. Neurospecific enolase as a nonspecific neurodegenerative process marker. *Byulleten' sibirskoy meditsiny*. 2011; 10(2): 15–21. (in Russian)
10. Elistratova E.I. *Features of the participation of S100B, HLFDF proteins and autoantibodies to them in the development of cerebrovascular complications of hypertension*: Diss. Moscow; 2011. (in Russian)
11. Izmerov N.F., Bukhtiyarov I.V., Ermakova M.A., Shpagina L.A. Features of hemostasis system and vascular epithelium growth factor in arterial hypertension with high occupational risk. *Meditsina truda i promyshlennaya ekologiya*. 2014; (1): 1–6. <https://doi.org/10.4172/2165-8048.s11-006> (in Russian)
12. Ustinova O.Yu., Vlasova E.M., Luzhetskiy K.P., Ivashova Yu.A., Belitskaya V.E. Premorbid markers of cardiovascular diseases in mining industry workers. *Meditsina truda i promyshlennaya ekologiya*. 2014; (12): 28–31. <https://doi.org/10.21668/health.risk/2017.3.09> (in Russian)