

© Кузьмина Л.П., Измерова Н.И., Софронова Е.В., 2018

УДК 616.5-001.1-057: 613.634, 613.6.027, 616.43

СОСТОЯНИЕ НЕЙРОГУМОРАЛЬНОЙ РЕГУЛЯЦИИ У БОЛЬНЫХ ПРОФАЛЛЕРГОДЕРМАТОЗАМИ

Л.П. Кузьмина, Н.И. Измерова, Е.В. Софронова

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт медицины труда им. академика Н.Ф. Измерова»,
пр-кт Буденного, д. 31, 105275, г. Москва, Россия

Представлены результаты исследования состояния гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой, тиреоидной и гонадной систем. Выявлены достоверные изменения во всех перечисленных системах как на уровне центрального, так и периферического звеньев. Представлены некоторые данные клинического обследования эндокринологом и гинекологом. Выявлена взаимосвязь изменений в гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой, тиреоидной и гонадной системах со стажем работы во вредных условиях.

Ключевые слова: профессиональные аллергодерматозы, нейрогуморальная регуляция.

L.P. Kuzmina, N.I. Izmerova, E.V. Sofronova □ **STATE OF NEUROHUMORAL REGULATION IN PATIENTS WITH PROFESSIONAL ALLERGIC DERMATOSIS** □ Izmerov Research Institute of Occupational Medicine, 31, Avenue Budennogo, 105275, Moscow, Russia.

We presented the study results of the state of the hypothalamic-pituitary-adrenal, thyroid and gonadal systems. Significant changes were revealed in all listed systems both at the level of the central and peripheral links. Some data of clinical examination by an endocrinologist and a gynecologist are provided. We revealed the changes interrelation in the hypothalamic-pituitary-adrenal, thyroid and gonadal systems with work experience in harmful conditions.

Key words: professional allergic dermatosis, neurohumoral regulation.

Улучшение условий труда и быта людей, обеспечение широких возможностей для высокопроизводительной и творческой работы требуют глубокого изучения и анализа показателей здоровья трудовых коллективов, выявления закономерностей формирования общественно-го здоровья [5].

В последнее время огромное внимание уделяется демографической ситуации в России в связи с угрозой депопуляции. Поэтому особую значимость приобретает охрана репродуктивного здоровья женщин. Трудом отечественных ученых накоплены довольно многочисленные данные клинко-гигиенических, экспериментальных исследований об отрицательном воздействии условий труда в различных отраслях промышленности на показатели здоровья женщин.

Работающие люди постоянно взаимодействуют на производстве и в быту с разнообразными химическими веществами. Поскольку на производстве происходит постоянное внедрение разных химических соединений, бывает сложно оценить роль химического фактора в развитии того или иного заболевания. В современных условиях на фоне уменьшения токсического эффекта от химических веществ стало в большей степени проявляться их аллергическое действие. К простым химическим аллергенам, широко распространенным на производстве и в быту, относятся металлы (хром, кобальт, никель, марганец, бериллий, платина и др.), формальдегид, фталевый и малеиновый ангидриды, эпихлоргидрин, изоцианаты, фурановые соединения, хлорированные нафталины,

каптакс, тиурамы, неозон Д, триэтанолламин, парафенилендиамин, антибиотики, многие лекарственные препараты и др. Указанные соединения могут оказывать сенсибилизирующее действие как самостоятельно, так и в составе сложных химических компонентов. Проблема профессиональных аллергозов становится все более значимой. По данным отдельных исследований, наблюдается рост заболеваемости профессиональными аллергозами [5].

Интересным представляется изучение профессиональной аллергической патологии кожи у женщин, так как данная патология встречается в процентном соотношении больше у женщин, чем у мужчин [1, 8].

Химические вещества при попадании на кожу действуют на метаболические и иммунологические процессы непосредственно в ней самой. Проникая сквозь кожу или воздействуя опосредовано через местные реакции, они вызывают изменения во всем организме, нарушая функции многих органов и систем, усугубляя тем самым патологический процесс в коже [7–10].

К веществам, опасным для репродуктивной системы, относятся: соли хрома, растворители (ацетон, бензол, бензин, фенол), формальдегид, эпоксиные смолы, гормональные препараты, антибиотики, хлороформ, пестициды и другие [2]. С ними в процессе работы контактируют и больные профаллергодерматозами.

В развитии профессиональных аллергических дерматозов задействованы многие системы организма. Накоплены данные об иммунологических, гуморальных, нейровегетативных, обменных нарушениях. В патологический про-

цесс вовлекаются и активно участвуют ЦНС, пищеварительная, эндокринная и другие системы. В связи с этим аллергические дерматозы относятся к группе мультифакториальных заболеваний [1]. В последние годы значительный интерес вызывает изучение неиммунных механизмов развития аллергических заболеваний кожи. Такие исследования проводятся и в пропатологии [4], хотя носят крайне ограниченный характер.

Все вышесказанное определяет актуальность изучения нейрогуморальной регуляции у больных профаллергодерматозами для расширения представлений о роли неиммунных механизмов в патогенезе профессиональных заболеваний кожи.

Цель исследования – изучить нейрогуморальную регуляцию у больных профаллергодерматозами.

Материалы и методы. Для оценки состояния нейрогуморальной регуляции в сыворотке крови обследованных больных и лиц контрольной группы проводилось определение содержания следующих гормонов: тироксина (Т4), тиреотропного гормона (ТТГ), тиреоглобулина, антител к тиреоглобулину (АТ к ТГ), кортизола, тестостерона, дегидроэпиандростерона сульфата (ДГЭАс), лютеинизирующего гормона (ЛГ), фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), прогестерона, эстрадиола, пролактина, соматотропного гормона (СТГ) с использованием тест-систем следующих фирм: «НВО Иммуно-тех» (Москва), «Хема Медика» (Москва), «Алкор Био» (Санкт-Петербург), «Monobind Inc» (США). Содержание адренокортикотропного гормона (АКТГ) определяли в плазме с использованием тест-систем фирмы «DIAGNOSTIC SYSTEMS LABORATORIES INC» (США). Для определения всех показателей в работе был использован метод твердофазного иммуноферментного анализа. Измерение оптической плотности проводилось на вертикальном фотометре «Мультискан-ЕХ» фирмы «Labsystems» с последующей обработкой результатов компьютерной программой «Genesis».

Все обследованные женщины (131 чел.) в зависимости от формы профессионального аллергического заболевания кожи были разделены на четыре группы. Первую группу обследованных составили 82 больных профессиональной экземой. Во вторую группу (31 чел.) вошли больные профессиональным аллергическим дерматитом. Третью группу составили 8 больных профессиональной токсикодермией. Четвертую группу составили лица (10 чел.), имеющие профессиональные аллергодерматозы (экзема или аллергический дерматит) в сочетании с профессиональной бронхиальной астмой.

В соответствии со стажем работы во вредных условиях больные были разделены следующим образом. Первую группу обследован-

ных составили 27 человек со стажем работы до 10 лет, вторую группу – 43 человека со стажем работы 10–19 лет, третью – 35 человек со стажем 20–29 лет, четвертую – 26 человека со стажем более 30 лет.

Результаты биохимических исследований сопоставлялись с контрольной группой из 40 практически здоровых лиц, не имевших заболеваний кожи и контакта с веществами раздражающего и сенсибилизирующего действия.

По возрасту обследованные находились в основном в старшей и средней возрастных группах. В зависимости от профессиональной группы обследованные были распределены следующим образом: большая часть работала в строительной промышленности – 32,4 %; машиностроительной и металлообрабатывающей – по 15,6 %; медицинской и фармацевтической – 14,6 %; приборостроительной – 8,3 % и в текстильной – 13,5 %. Широко распространены на данных производствах вещества раздражающего и сенсибилизирующего свойства: цементные растворы, органические растворители, полимерные соединения, медикаменты, аминокислоты и другие вещества. Среди веществ, с которыми контактировали в процессе своей работы обследованные лица практически во всех профессиональных группах, присутствуют вещества, опасные для репродукции [2]. Среди обследованных встречались следующие профессии: штукатуры, маляры, гальваники, облицовщики-плиточники, формовщики, лаборанты, медицинские сестры. Время, прошедшее между устройством на данное место работы и первыми проявлениями заболевания, варьировало от нескольких месяцев до 20 лет, длительность заболевания – от нескольких месяцев до 40 лет.

Результаты исследований. При изучении состояния нейрогуморальной регуляции у всех обследованных больных профессиональными аллергодерматозами выявлены следующие биохимические изменения: достоверное увеличение содержания кортизола, тиреоглобулина, снижение уровня АКТГ, СТГ, повышенный интегральный гипофизарно-надпочечниковый индекс. Проведенные исследования также выявили высокий процент лиц с повышенным уровнем эстрадиола и антител к тиреоглобулину (табл. 1).

Следует отметить, что нарушение в нейрогуморальной регуляции в группах больных профессиональной экземой и с сочетанной патологией (профессиональные заболевания кожи и бронхиальная астма) были более выражены, и показатели ее состояния статистически достоверно отличались от показателей в группах больных профессиональной токсикодермией и профессиональным аллергическим дерматитом.

Таблица 1. Уровни гормонов у обследованных больных
Table 1. Hormones levels in the examined patients

Показатели	Значения показателей в группах больных и контрольной группе				
	(I) профес- сиональная экзема (n = 82)	(II) профес- сиональный аллергический дерматит (n = 31)	(III) профес- сиональная токсикодермия (n = 8)	(IV) профаллерго- дерматозы и профессиональная бронхиальная астма (n = 10)	контрольная группа (n = 40)
Т4, пмоль/л	16,8 ± 0,8	18,4 ± 2,4	17,9 ± 1,6	16,5 ± 0,99	15,86 ± 1,59
ТТГ, мкМЕ/мл	2,38 ± 0,37*	1,7 ± 0,3	0,69 ± 0,26□	2,03 ± 0,3*□	1,3 ± 0,13
Тиреоглобулин, нг/мл	121,1 ± 15,1***	149,6 ± 26,6***	124,6 ± 67,2***	114,0 ± 46,1***	10,11 ± 1,54
Кортизол, нмоль/л	497,4 ± 27,1**	538,7 ± 50,4**	553 ± 133,0*	545,4 ± 95,4*	374,27 ± 27,36
АКТГ, пг/мл	8,27 ± 0,74***	8,72 ± 1,27***	13,8 ± 6,1**	6,56 ± 1,9***	28,8 ± 1,32
ИГНИ, отн. ед.	35,1 ± 3,5	28,8 ± 2,8	29,1 ± 11,6	46,9 ± 11,5	3 – 10
Тестостерон, нмоль/л	1,43 ± 0,19	1,8 ± 0,42	1,99 ± 0,51	1,77 ± 0,51	1,8 ± 0,09
ДГЭАс, мкг/мл	1,22 ± 0,08	1,51 ± 0,14	1,31 ± 0,39	1,34 ± 0,29	1,35 ± 0,05
Пролактин, мМЕ/мл	254,3 ± 18,8***Δ	412,7 ± 43,3	491,2 ± 136,7*	335,9 ± 64,2	334,8 ± 13,4
СТГ, мМЕ/мл	1,04 ± 0,2***	0,63 ± 0,13***	0,81 ± 0,6***	0,66 ± 0,31***	4,2 ± 0,8

Примечание.

Достоверность различий с контрольной группой: *p < 0,05; **p < 0,01; ***p < 0,001.

Достоверность различий между III и IV группами: □ p < 0,05.

Достоверность различий с II и III группами: Δ p < 0,05

Note.

The significance of differences with the control group: * p < 0.05; ** p < 0.01; *** p < 0.001.

The significance of differences between groups III and IV: □ p < 0.05.

Significance of differences with groups II and III: Δ p < 0.05

У обследованных больных были выявлены изменения в состоянии гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной системы, характеризующиеся достоверным по сравнению с контролем повышением уровня ТТГ в группе больных профессиональной экземой и в группе с сочетанной патологией.

В группах больных профессиональной экземой, профессиональным аллергическим дерматитом и в группе с сочетанной патологией был выявлен значительный процент лиц с уровнем АТ к ТГ выше нормы. Встречаемость АТ к ТГ в группе больных профессиональной экземой превышала средние популяционные значения в 3,8 раза (37,8 %; $\chi^2 = 18,5$; $p < 0,001$), в группе больных профессиональным аллергическим дерматитом – в 3,2 раза (32,3 %; $\chi^2 = 7,2$; $p < 0,05$), у больных профаллергодерматозами в сочетании с бронхиальной астмой – в 4,0 раза (40 %; $\chi^2 = 4,7$; $p < 0,05$). В группе больных профессиональной токсикодермией уровень АТ к ТГ не превышал границы нормы. Обращает на себя внимание повышенный уровень тиреоглобулина во всех обследованных группах.

При клиническом обследовании эндокринологом у 45 % обследованных лиц выявлены эндокринные заболевания. Особо обращает на себя внимание высокий процент лиц с хроническим аутоиммунным тиреоидитом и узловыми образованиями щитовидной железы (по данным УЗИ).

Как известно, реализация генетической предрасположенности к аутоиммунным тирео-

идитам существенно зависит от наличия и действия многих факторов. По своей природе они могут быть как эндогенного, так и экзогенного происхождения. Частота встречаемости аутоиммунных тиреоидитов увеличивается с возрастом, что связывают с накоплением отрицательного действия различных факторов, в том числе профессиональных и экологических, и возможным нарушением механизмов иммунорегуляции. Более часто аутоиммунные реакции возникают у лиц с повышенной массой тела, что может быть следствием определенных нарушений жирового обмена или дисфункции гормональной регуляции. В этом плане заслуживают внимания данные о связи аутоиммунного тиреоидита с повышенным синтезом эстрогенов и пролактина [6], что наблюдается также и у обследованных нами больных профаллергодерматозами [3].

Таким образом, наблюдаемые отклонения в активности гипоталамо-тиреоидной оси, особенно на ранних этапах развития аутоиммунного тиреоидита, могут являться как результатом формирования сложных взаимосвязей между тиреоидной и иммунной системами, так и результатом действия провоспалительных цитокинов на гормональную активность тиреоцитов и тиреотрофов под действием экзогенных факторов, в данном случае производственных.

Изучение показателей гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы во всех обследованных группах больных профаллергодерматозами выявило достоверное повышение уровня кортизола и снижение уровня АКТГ, а

также значительное повышение интегрального гипофизарно-надпочечникового индекса (ИГНИ), что может свидетельствовать об активации глюкокортикоидной функции надпочечников с сохранением отрицательной обратной связи (табл. 1). Расчетный показатель ИГНИ применяют для оценки функционального состояния гормональной системы, значения выше 10 отн. ед. рассматриваются как показатель состояния гиперреактивности гипофизарно-надпочечниковой системы, величины менее 3 отн. ед. отражают угнетенное ее состояние.

Выявленные изменения могут свидетельствовать о напряжении в надпочечниковой системе, так как глюкокортикоиды, оказывая в коже катаболическое действие на обмен белка и нуклеиновых кислот, тормозят рост и деление фибробластов, а также продукцию коллагена, нарушая репаративную фазу воспалительного процесса и способствуя развитию патологического процесса.

Проведенные исследования по изучению показателей гипоталамо-гипофизарно-гонадной системы у больных профессиональными аллергодерматозами выявили нарушения в ее функционировании. Изменения уровней ЛГ, ФСГ и ПГ имели разнонаправленный характер. Обращает на себя внимание достоверно повышенный уровень эстрадиола во всех группах. Так, наблюдается достоверно высокий процент лиц (более 60 %) с уровнем эстрадиола выше нормы в группах больных профессиональной экземой ($\chi^2 = 59,7$; $p < 0,001$), аллергическим дерматитом ($\chi^2 = 55,7$; $p < 0,001$) и в группе с сочетанной патологией ($\chi^2 = 41,3$; $p < 0,001$) в сравнении с группой больных профессиональной токсикодермией (25 %).

Повышение уровня эстрадиола во всех обследованных группах свидетельствует о хронизации воспалительных и усугублении аутоиммунных процессов, так как гиперэстрогения повышает чувствительность тиреоцитов к ТТГ. Кроме того, повышается пролиферативная активность эндометрия, что может вызывать в нем гиперпластические процессы, например миому матки и др. Таким образом, высокие уровни эстрадиола у обследованных больных профаллергодерматозами можно расценивать как неблагоприятный прогностический признак.

Выявленный гормональный дисбаланс в гипоталамо-гипофизарно-гонадной системе у пациенток с профаллергодерматозами подтвердился при клиническом обследовании гинекологом (по данным анамнеза). У 72,5 % больных профаллергодерматозами выявлена гинекологическая патология, 27,5 % обследованных не имели нарушений репродуктивного здоровья, но у 80 % из них наблюдались разнообразные гормональные изменения, что может свидетельствовать о воздействии производственного фактора на процессы нейрогуморальной регуляции.

Среди гинекологической патологии обращает на себя внимание высокий процент лиц с миомой матки (36,6 %), воспалительными заболеваниями половых органов (17,6 %), мастопатией (13 %), самопроизвольными выкидышами (11,5 %) и др. Представляется важным отметить, что развитие заболеваний эндокринной и репродуктивной систем начиналось в течение первых 5 лет от начала контакта с производственным фактором.

В связи с тем, что пролактин и соматотропный гормон не имеют своей эффекторной эндокринной железы, они были выделены нами в отдельную группу гормонов гипоталамо-гипофизарной системы.

Пролактин является медиатором стресс-лимитирующей системы, усиливает в организме адаптивные реакции и влияет на иммунные процессы. Анализ полученных данных выявил достоверное снижение пролактина в 1,2 раза по сравнению с контролем в группе больных профессиональной экземой. Достоверное повышение пролактина в 1,5 раза по сравнению с контролем наблюдали лишь в группе больных профессиональной токсикодермией (табл. 1).

Как известно, повышенный уровень пролактина ограничивает проявление стресса, уменьшая продолжительность стадии тревоги, уменьшает деструктивные процессы в очаге воспаления, активирует репаративные процессы и ускоряет формирование грануляционной ткани. Пониженное содержание пролактина усиливает проявление стресс-реакции, вторичную альтерацию тканей очага воспаления, угнетает функциональную активность нейтрофилов и макрофагов, замедляет репаративные процессы, формирование грануляционной ткани, что приводит к хронизации воспалительного процесса [6].

Анализ содержания соматотропного гормона выявил его достоверное снижение в 4–6 раз по сравнению с контролем во всех обследованных группах. В последнее время исследователи уделяют все больше внимания изучению клинической значимости сниженного уровня СТГ. При недостаточности СТГ развиваются нарушения в жировом, углеводном, белковом и кальциевом обменах. В коже происходит снижение толщины эпидермиса и дермы, ухудшение заживления ран. Оценка диагностической значимости количественных колебаний СТГ требует дальнейших исследований в этом направлении.

Поскольку изменения в гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой, тиреоидной и гонадной системах выявлены во всех обследованных группах, представлял интерес анализ наиболее выраженных изменений в данных системах в зависимости от стажа работы во вредных условиях труда.

Обращает на себя внимание достоверное по сравнению с контролем снижение уровня тестостерона в группах со стажем более 20 лет

(табл. 2), высокий процент лиц с уровнем эстрадиола выше нормы (74 %), повышение уровня пролактина в группе со стажем до 10 лет и снижение в группе со стажем более 30 лет (табл. 3). Выявленные изменения могут свидетельствовать о снижении адаптивных возможностей организма с увеличением стажа работы во вредных условиях труда, снижении иммунитета и прогрессировании патологического процесса.

Для исключения влияния возраста на выявленные изменения внутри возрастных групп были проанализированы показатели в зависимости от стажа. В результате выявлено достоверное по сравнению с контролем изменение уровней пролактина и тестостерона (рис. 1 и 2), что свидетельствует о зависимости изменений данных показателей не от возраста, а от стажа работы во вредных условиях труда.

Проведенные исследования по изучению состояния нейрогуморальной регуляции свидетельствуют о патогенетической значимости данной системы в развитии профаллергодерматозов. Анализ полученных результатов позволил разработать комплекс клинко-биохимических критериев, направленных на оценку развития нарушений нейрогуморальной регуляции, гормон-рецепторных взаимоотношений и развития сопутствующей эндокринной патологии, являющихся патогенетически значимыми в развитии профаллергодерматозов [3].

Полученные данные явились основой для разработки системы лечебно-профилактических мероприятий у лиц аллергоопасных производств и больных профессиональными аллергодерматозами.

Таблица 2. Уровень тестостерона у обследованных больных в зависимости от стажа работы

Table 2. Testosterone level in examined patients depending on the length of service

Показатель	Значения показателя в зависимости от стажа работы				Контрольная группа (n = 40)
	1–9 лет (n = 27)	10–19 лет (n = 43)	20–29 лет (n = 35)	более 30 лет (n = 26)	
Тестостерон, нмоль/л	1,53 ± 0,16	1,72 ± 0,39	1,11 ± 0,13***	1,03 ± 0,25***	1,8 ± 0,09

Достоверность различий с контрольной группой: ***p < 0,001.

The significance of differences with the control group: *** p < 0.001

Таблица 3. Уровень пролактина у обследованных больных в зависимости от стажа работы

Table 3. Prolactin level in the examined patients, depending on the experience

Показатель	Значения показателя в зависимости от стажа работы				Контрольная группа (n = 40)
	1–9 лет (n = 27)	10–19 лет (n = 43)	20–29 лет (n = 35)	более 30 лет (n = 26)	
Пролактин, мМЕ/мл	487,3 ± 62,5**	344,1 ± 44,3□	278,9 ± 39,5□	209,3 ± 17,3***□	334,8 ± 13,4

Достоверность различий с контрольной группой: ** p < 0,01, *** p < 0,001.

Достоверность различий с группой со стажем работы до 10 лет: □ p < 0,05.

The significance of differences with the control group: ** p < 0.01, *** p < 0.001.

The significance of differences with a group with work experience of up to 10 years: □ p < 0.05

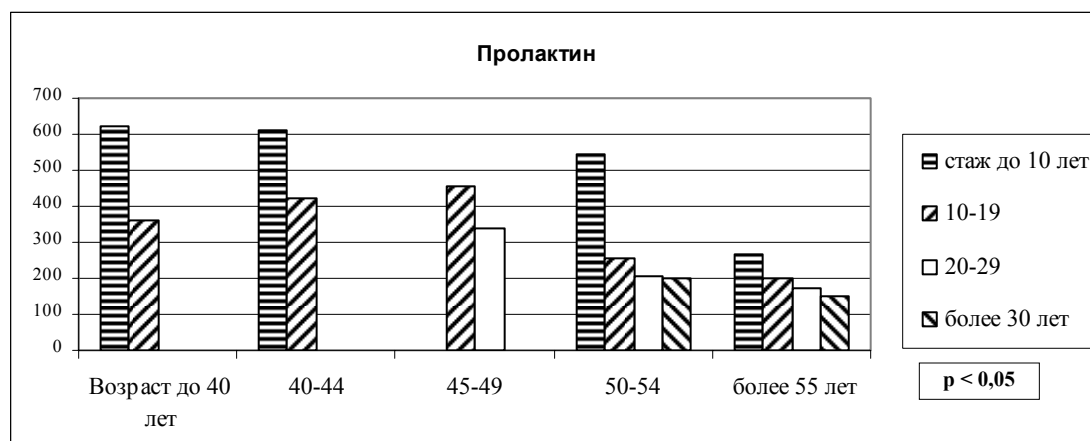


Рис. 1. Уровень пролактина у больных профаллергодерматозами в зависимости от стажа внутри возрастных групп

Fig. 1. Prolactin in patients with prophylactic dermatosis depending on the experience within the age groups

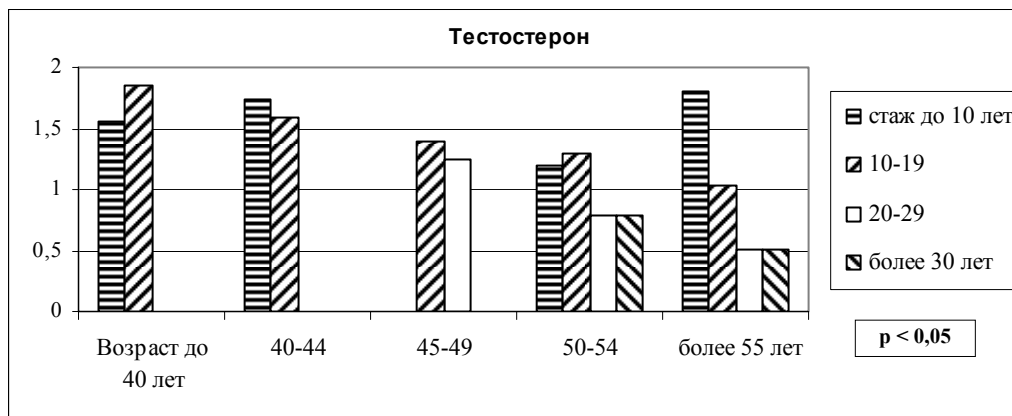


Рис. 2. Уровень тестостерона у больных профаллергодерматозами в зависимости от стажа внутри возрастных групп

Fig. 2. Testosterone level in patients with profallergomatosis depending on the length of service within the age groups

Выводы:

1. У больных профаллергодерматозами выявлены различной степени выраженности изменения показателей гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой, тиреоидной и гонадной систем как на уровне центрального, так и периферического звеньев, а также изменения в системе циклических нуклеотидов, что свидетельствует о нарушениях процессов нейрогуморальной регуляции и гормон-рецепторных взаимоотношений. Наиболее выраженные изменения были установлены в группе больных профессиональной экземой и в группе лиц с сочетанной патологией (профаллергодерматозы в сочетании с профессиональной бронхиальной астмой).

2. Среди обследованных больных профаллергодерматозами выявлен значительный процент лиц с патологией эндокринной (45 %) и репродуктивной (72,5 %) систем, при этом развитие заболеваний указанных систем наблюдалось в течение первых 5 лет от начала контакта с производственным фактором.

3. У больных профаллергодерматозами, не имевших нарушений репродуктивного здоровья, в 80 % случаев наблюдались изменения в состоянии гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой, тиреоидной и гонадной системах, что свидетельствует о влиянии производственных факторов на нейрогуморальную регуляцию и об участии изученных эндокринных механизмов в патогенезе профаллергодерматозов.

4. Достоверное снижение уровня соматотропного гормона, АКТГ и повышение уровня эстрадиола, тиреоглобулина, кортизола у больных профаллергодерматозами во всех стажевых и возрастных группах, а также нарастание выраженности изменений в содержании тестостерона, пролактина, тиреотропного гормона с увеличением стажа работы во вредных условиях труда свыше 10 лет свидетельствуют об ослаблении иммунитета и об участии данных показателей в патогенезе профессиональных за-

болеваний кожи при воздействии факторов производственной среды.

5. Разработан комплекс клинико-биохимических критериев, направленных на оценку развития нарушений нейрогуморальной регуляции, гормон-рецепторных взаимоотношений и развития сопутствующей эндокринной патологии, являющихся патогенетически значимыми в развитии профаллергодерматозов.

ЛИТЕРАТУРА

(п. 7–11 см. References)

1. Измерова Н.И., Кузьмина Л.П. и др. Профессиональные заболевания кожи как социально-экономическая проблема // Медицина труда и промышленная экология. 2013. № 7. С. 28–33.
2. Каспаров А.А., Бушманов А.Ю. и др. Методические вопросы изучения репродуктивного здоровья в регионах хранения и уничтожения химического оружия. В помощь практическому врачу регионов уничтожения химического оружия. М.: «Слово», 2005. 40 с.
3. Кузьмина Л.П., Измерова Н.И. и др. Роль нейрогуморальной и аденилатциклазной систем в патогенезе профессиональных дерматозов // Сборник трудов института «Актуальные проблемы медицины труда» / Под ред. Измерова Н.Ф. М.: «Рейнфор», 2009. С. 91–106.
4. Лазарашвили Н.А. Роль системы «оксиданты-антиоксиданты» и генетического биохимического полиморфизма в патогенезе профессиональных аллергических дерматозов // Медицина труда и промышленная экология. 2007. № 9. С. 16–22.
5. Профессиональная патология: национальное руководство / Под ред. Измерова Н.Ф. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. 784 с.
6. Симонова Т.О., Киселева М.М. и др. Влияние стресса на показатели половых гормонов и лептина у студентов вуза // Вестник Оренбургского государственного университета. 2017. № 3. С. 85–89.

REFERENCES

1. Izmerova N.I., Kuz'mina L.P. et al. Professional'nye zabo-levaniya kozhi kak sotsial'no-ekonomicheskaya problema [Occupational skin diseases as a socio-economic problem]. *Meditsina truda i promyshlennaya ekologiya*. Moscow, 2013, no.7, pp. 28–33. (In Russ.)
2. Kasparov A.A., Bushmanov A.Yu. et al. Metodicheskie voprosy izucheniya reproduktivnogo zdorov'ya v region-nakh khraneniya i unichtozheniya khimicheskogo oruz-hiya. V pomoshch' prakticheskomu vrachu regionov unich

- tozheniya khimicheskogo oruzhiya [Methodological issues in the study of reproductive health in the regions of storage and destruction of chemical weapons. To help the practical doctor of the regions of chemical weapons destruction]. Moscow: Slovo Publ., 2005, 40p. (In Russ.)
3. Kuz'mina L.P., Izmerova N.I. et al. Rol' neirogumoral'noi i adenilattsiklaznoi sistem v patogeneze professional'nykh dermatozov [Role of neurohumoral and adenylate cyclase systems in the occupational dermatoses pathogenesis]. *Sbornik trudov instituta «Aktual'nye problemy meditsiny truda»*. In: Izmerova N.F. ed. Moscow: Reinfor Publ., 2009, pp. 91–106. (In Russ.)
 4. Lazarashvili N.A. Rol' sistemy «oksidanty-antioksidanty» i geneticheskogo biokhimicheskogo polimorfizma v patogeneze professional'nykh allergicheskikh dermatozov [Role of the system «oxidant-antioxidants» and genetic biochemical polymorphism in occupational allergic dermatoses pathogenesis]. *Meditsina truda i promyshlennaya ekologiya*, 2007, no. 9, pp. 16–22. (In Russ.)
 5. Professional'naya patologiya: natsional'noe rukovodstvo [Professional pathology: national leadership]. In: Izmerova N.F. ed. Moscow: GEOTAR-Media Publ., 2011, 784 p. (In Russ.)
 6. Simonova T.O., Kiseleva M.M. et al. Vliyanie stressa na pokazateli polovyykh gormonov i leptina u studentok vuza [Effect of stress on sex hormone and leptin indicators in female students of the university]. *Vestnik Orenburgskogo gosudarstvennogo universiteta*, 2017, no. 3, pp. 85–89. (In Russ.)
 7. Farage M.A., Katsarou A., Maibach H. Sensory, clinical and psychological factors in sensitive skin: a review. *Contact Dermatitis*, 2006, vol. 55, pp. 1–14.
 8. Grothaus W., Mueller W., Elsner P., Burg G. Berufsdermatologische Gutachten und die Folgen Eine Follow-up-Studie. *Zeit. Hautkredaktion*, Band 66, Heft 11, 1991.
 9. Hoppin J.A., Jaramillo R., Salo P. et al. Questionnaire predictors of atopy in a US population sample: findings from the national health and nutrition examination survey, 2005–2006. *Am. J. Epidemiol*, 2011, vol. 173, pp. 544–552.
 10. Katsarou A., Armenaka M., Atopic dermatitis in older patients: particular points. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol*, 2011, vol. 25, pp. 12–18.
 11. Ponyai G., Hidvegi B., Nemeth I. et al. Contact and aeroallergens in adulthood atopic dermatitis. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol*, 2008, vol. 22, pp. 1346–1355.

Контактная информация:

Кузьмина Людмила Павловна, д.б.н., профессор, заместитель директора по научной работе ФГБНУ «Научно-исследовательский Институт Медицины труда им. академика Н.Ф. Измерова»
e-mail: kuzmina@iriioh.ru

Contact information:

Kuzmina Lyudmila, Doctor of Biological Sciences, Professor, Deputy Director for Research Izmerov Research Institute of Occupational Medicine
e-mail: kuzmina@iriioh.ru

