

ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ ВИБРАЦИОННОЙ БОЛЕЗНИ НА ОСНОВЕ ОЦЕНКИ ЖИРНО-КИСЛОТНОГО СОСТАВА СЫВОРОТКИ КРОВИ

УДК 616–001.34–074

Поступила 17.11.2012 г.



И.А. Петрова, младший научный сотрудник отдела гигиены¹;
А.С. Гордеев, д.х.н., профессор, зав. кафедрой общей химии²;
И.В. Федотова, д.м.н., зав. отделом гигиены¹

¹Нижегородский научно-исследовательский институт гигиены и профпатологии, Н. Новгород, 603950, ул. Семашко, 20;

²Нижегородская государственная медицинская академия, Н. Новгород, 603005, пл. Минина и Пожарского, 10/1

Цель исследования — обосновать новые критерии диагностики вибрационной болезни, основанные на изучении спектра высших жирных кислот сыворотки крови больных.

Материалы и методы. Выполнены исследования сыворотки крови больных вибрационной болезнью I степени (n=65). Определение высших жирных кислот проводили в сухой сыворотке методом капиллярной газовой хроматографии с предварительным метилированием кислот. За концентрацию каждой кислоты принимали относительное содержание соответствующего ей метилового эфира.

Результаты. При развитии вибрационной болезни наблюдается смещение жирно-кислотного состава сыворотки крови в сторону насыщенных кислот (у мужчин и женщин аналогично), что выделяет данную патологию среди других.

Для оценки количественного состава высших жирных кислот предложены коэффициенты, отражающие соотношение суммарного содержания насыщенных и полиненасыщенных жирных кислот семейств ω -6 (K_1) и ω -3 (K_2): $K_1=0,9-1,5$; $K_2=16,0-28,5$; у здоровых людей $K_1=0,6-0,9$; $K_2=10,7-15,9$ ($p \leq 0,01$).

Рассчитанные диапазоны значений предложенных коэффициентов не перекрываются, т.е. если хотя бы один диагностический критерий лежит в указанных пределах, можно сделать вывод о наличии вибрационной патологии.

Заключение. Предложенные коэффициенты могут быть использованы в качестве критериев при постановке диагноза вибрационной болезни, а также при оценке нарушения липидного обмена в случае определения эффективности терапии профзаболевания.

Ключевые слова: жирно-кислотный состав; сыворотка крови; газохроматографический анализ; вибрационная болезнь.

English

Diagnostic Criteria of Vibration Disease on the Basis of the Assessment of Blood Serum Fatty Acid Composition

I.A. Petrova, Junior Research Worker, the Hygiene Department¹;
A.S. Gordetsov, D.Chem.Sc., Professor, Head of the Department of General Chemistry²;
I.V. Fedotova, D.Med.Sc., Head of the Department of Hygiene¹

¹Nizhny Novgorod Scientific Research Institute of Hygiene and Occupational Pathology, Semashko St., 20, Nizhny Novgorod, 603950;

²Nizhny Novgorod State Medical Academy, Minin and Pozharsky Square, 10/1, Nizhny Novgorod, Russian Federation, 603005

The aim of the investigation was to justify new criteria of vibration disease diagnostics based on the study of the spectrum of higher fatty acids in blood serum of patients.

Materials and Methods. Blood serum of patients with degree 1 vibration disease (n=65) was under study. Higher fatty acids were determined in dry serum using capillary gas chromatography with preliminary acid methylation. Methyl ether content ratio was taken as the concentration of each acid.

Results. In vibration disease development there is the shift of blood serum fatty acid composition towards saturated acids (the same in men and women) that enables to distinguish this pathology among the others.

Для контактов: Петрова Ирина Александровна, тел. раб. 8(831)436-35-93, тел. моб. +7 920-016-97-08; e-mail: yes-ia@mail.ru

To assess quantitative composition of higher fatty acids, there were suggested the following coefficients reflecting the relationship of the total content saturated and polyunsaturated fatty acids of ω -6 (K_1) and ω -3 (K_2) family: $K_1=0.9-1.5$; $K_2=16.0-28.5$; in healthy people $K_1=0.6-0.9$; $K_2=10.7-15.9$ ($p \leq 0.01$).

The calculated value ranges of the suggested coefficients do not overlap, and if any one or more of the diagnostic criteria fall within the range of the stated limits, the presence of vibration disease can be expected.

Conclusion. The suggested coefficients can be used as criteria in vibration disease diagnosing, as well as in the assessment of lipid storage disease in case the efficiency of occupational disease therapy is determined.

Key words: fatty acid composition; blood serum; gas chromatographic analysis; vibration disease.

В структуре профессиональной заболеваемости вибрационная болезнь (ВБ) занимает одно из ведущих мест [1]. Несмотря на распространенность, она вызывает определенные трудности при постановке диагноза, поскольку характеризуется незначительной клинической выраженностью на ранних стадиях развития [2]. Общепринятая методика диагностики ВБ [2] основана на комплексном обследовании пациента, включающем сбор жалоб, клинические и лабораторные данные, а также функциональные методы исследования (холодовая проба, кожная термометрия, алгезиметрия, определение порога вибрационной чувствительности, динамометрия, реовазография, стимуляционная электроэнцефалография, электроэнцефалография), направленные на выявление периферического ангиодистонического синдрома и вегетативно-сенсорной полинейропатии, которые характеризуют симптомокомплекс ВБ.

Другой известный способ диагностики ВБ [3] заключается в сборе жалоб, исследовании неврологического статуса, биохимическом анализе крови, выявлении ангиоспастических нарушений, расстройств болевой и вибрационной чувствительности. Однако главное в этом способе — результаты электромиографии при игольчатом снятии биопотенциалов.

Указанные способы диагностики ВБ широко применяются на практике, однако не обладают четкой количественной оценкой существенных диагностических признаков патологии, что диктует необходимость расширения арсенала лабораторных методов в клинике ВБ.

В основе усовершенствованного способа диагностики ВБ [4] лежит количественный анализ специфического симптомокомплекса патологических изменений в организме, обусловленных вибрационным воздействием. В качестве диагностических процедур применяют те же методы, что предложены авторами [3]. Кроме того, дополнительно регистрируют электромиографические показатели нервно-мышечной возбудимости до и после проведения функциональной нагрузочной пробы Труссо–Бонсдорфа, проводят электрокардиографию с оценкой степени отклонений на электрокардиограмме от оптимальной напряженности при тестировании обследуемых, реовазографию бассейна базилярных сосудов мозга, верхних и нижних конечностей, рентгенографию или денситометрию опорного скелета с исследованием количественного отклонения содержания простого и ионизированного кальция в сыворотке крови. С учетом информационной значимости каждого из

показателей рассчитывают соответствующие индексы нарушений и интегральный комплексный количественный показатель вибрационной патологии. Данный способ диагностики ВБ информативен и надежен, однако очень продолжителен по времени, так как связан с использованием большого количества различных методов исследования и проведением сложных математических расчетов.

В настоящее время продолжается работа по поиску и обоснованию наиболее информативных биомаркеров, а также их комплексов для оценки действия вибрации на организм человека [4–7].

В патогенезе ВБ отмечаются различные цитохимические сдвиги [8–11], например в связи с нарушением обмена липидов, являющихся основой биологических мембран и нервной ткани, которые, в свою очередь, претерпевают процесс дегенерации при длительном воздействии локальной вибрации [12]. Поскольку процессы метаболизма и патологических изменений сложноэфирных фрагментов фосфолипидов связаны с концентрационными зависимостями соответствующих жирных кислот, представляется оправданным изучение жирно-кислотного состава сыворотки крови больных ВБ как одного из показателей дегенеративных явлений в нервной ткани организма.

Цель исследования — обоснование критериев диагностики вибрационной болезни, основанных на изучении спектра высших жирных кислот сыворотки крови больных.

Материалы и методы. Проведены исследования сыворотки крови 65 лиц с ВБ I степени. Средний возраст обследованных составил $56,0 \pm 10,0$ года, общий стаж работы в условиях локальной вибрации — $21,6 \pm 3,6$ года. С целью диагностики указанной патологии рабочим проводилось обследование по общепринятой методике [2]. У всех выявлен синдром вегетативно-сенсорной полинейропатии верхних конечностей, у пятерых он сочетался с периферическим ангиодистоническим синдромом, кроме того, в 30% случаев отмечена гипертоническая болезнь. В контрольную группу вошли 20 практически здоровых лиц, сопоставимых по возрасту с исследуемой группой и не имевших контакта с вибрацией.

Для изучения жирно-кислотного состава сыворотки крови у больных обследуемых групп утром натощак отбирали венозную кровь в количестве 10 см^3 . Ее оставляли на сутки в темноте при комнатной температуре до полного оседания эритроцитов. Затем верхний слой сыворотки в количестве 2 см^3 помещали в чашку Петри

и оставляли для высыхания при температуре 18–20°C. Дальнейшую подготовку сухой сыворотки крови, извлечение из нее жирных кислот методом жидкостной экстракции, превращение их в метиловые эфиры осуществляли согласно методике [13]. Измерения проводили на газовом хроматографе «Хромос ГХ-1000» (Россия), снабженном пламенно-ионизационным детектором и капиллярной колонкой с полиэтиленгликолевой фазой, модифицированной нитротерефталевой кислотой (ZB FFAP, 50 м×0,32 м×0,5 мкм; Phenomenex, США). Условия анализа: температура колонки — 190°C, температура испарителя — 200°C, температура детектора — 200°C. Объем вводимой пробы — 1 мкл, метод ввода проб — делением потока газа-носителя (азот) 1:10. Идентификацию жирных кислот осуществляли по их времени удерживания с использованием стандартов. Обработку хроматографических данных проводили на аппаратно-программном комплексе «Хроматэк-Аналитик» (Россия). Количественную оценку высших жирных кислот (ВЖК) осуществляли методом нормирования площадей пиков их метилированных производных. За концентрацию каждой жирной кислоты при-

нимали относительное содержание соответствующего ей метилового эфира. Данные статистически обрабатывали в программе «Биостатистика».

Результаты представлены в виде $M \pm m$, где M — среднее арифметическое, m — доверительный интервал ($p=05$). Достоверность различий средних значений определяли по критерию Стьюдента.

Результаты и обсуждение. Качественный состав ВЖК обследованных лиц был представлен 27 компонентами (рис. 1), среди которых:

11 насыщенных кислот (НЖК): лауриновая $C_{12:0}$; тридекановая $C_{13:0}$; миристиновая $C_{14:0}$; пентадекановая $C_{15:0}$; пальмитиновая $C_{16:0}$; маргариновая $C_{17:0}$; стеариновая $C_{18:0}$; арахиновая $C_{20:0}$; генэйкозановая $C_{21:0}$; бегеновая $C_{22:0}$; трикозановая $C_{23:0}$;

7 мононенасыщенных (МННЖК): миристолевая $C_{14:1}$; пентадекановая $C_{15:1}$; пальмитолевая $C_{16:1}$; гептадекановая $C_{17:1}$; олеиновая $C_{18:1}$; эйкозеновая $C_{20:1}$; ацетэруковая $C_{24:1}$;

9 полиненасыщенных (ПННЖК): эйкозодиеновая $C_{20:2}$; линолевая $C_{18:2}$ семейства ω -6, γ -линоленовая $C_{18:3}$ ω -6, цис-8,11,14-эйкозатриеновая $C_{20:3}$ ω -6, арахидоно-

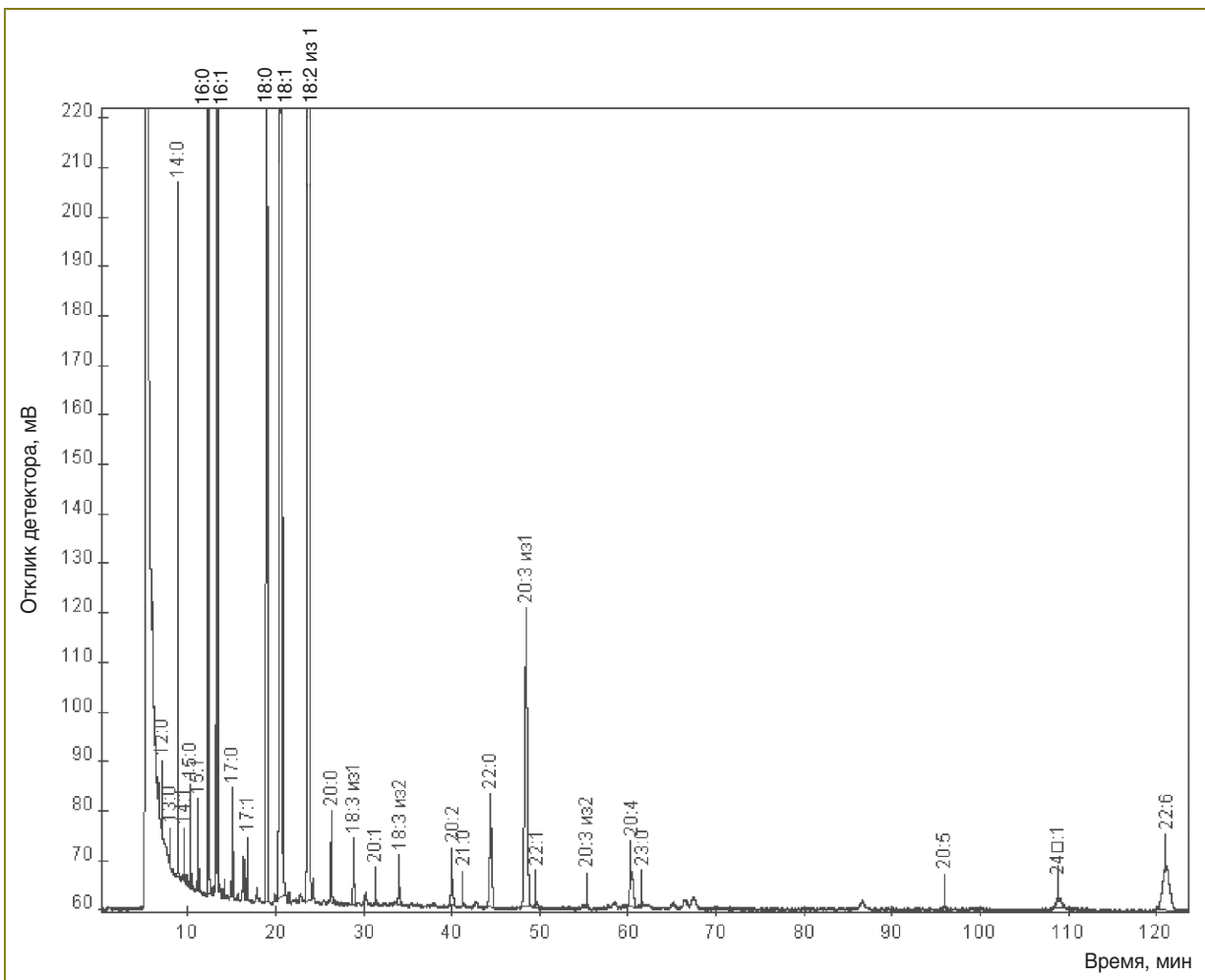


Рис. 1. Хроматограмма сыворотки крови пациента с клиническим диагнозом «ВБ I степени (вегетативно-сенсорная полинейропатия, периферический ангиодистонический синдром)»; возраст — 50 лет, стаж работы в условиях локальной вибрации — 22 года

вая C_{20:4} ω-6, линоленовая C_{18:3} ω-3, цис-11,14,17-эйкозатриеновая C_{20:3} ω-3, цис-5,8,11,14,17-эйкозапентановая C_{20:5} ω-3, цис-4,7,10,13,16,19-докозагексановая C_{22:6} ω-3 (табл. 1).

Суммарное содержание НЖК в группе контроля было значительно ниже, чем у больных ВБ. Наблюдаемый рост количественных уровней кислот данного семейства в случае развития вибрационной патологии был статистически значимым (p=0,002 у мужчин и p=0,000 у женщин) и определялся в основном увеличением содержания пальмитиновой кислоты (p=0,005 у мужчин и p=0,000 у женщин).

Таблица 1

Результаты анализа высших жирных кислот сыворотки крови лиц с вибрационной болезнью

Кислота	Содержание кислоты, масс%		
	Больные ВБ		Контроль
	мужчины	женщины	
Всего	38,23±0,88	38,02±0,62	32,77±1,17
лауриновая	0,49±0,14	0,38±0,15	0,08±0,03
тридекановая	0,10±0,03	0,06±0,02	0,02±0,01
миристиновая	0,96±0,07	0,96±0,07	0,80±0,10
пентадекановая	0,27±0,03	0,22±0,03	0,22±0,04
пальмитиновая	25,55±0,72	25,62±0,44	21,86±0,79
маргариновая	0,27±0,04	0,25±0,03	0,30±0,03
стеариновая	8,24±0,22	8,16±0,28	8,14±0,27
арахиновая	0,33±0,07	0,25±0,05	0,29±0,06
генэйкозановая	0,29±0,04	0,26±0,03	0,20±0,02
бегеновая	1,20±0,08	1,07±0,13	0,97±0,08
трикозановая	0,46±0,06	0,79±0,33	0
Всего	22,94±0,87	22,70±1,07	19,84±0,79
миристолевая	0,13±0,04	0,10±0,03	0,05±0,02
пентадекановая	0,38±0,09	0,30±0,09	0,60±0,08
пальмитолевая	1,87±0,24	1,89±0,19	1,61±0,37
гептадекановая	0,22±0,04	0,12±0,02	0,30±0,07
олеиновая	19,97±0,69	19,29±0,99	18,03±1,25
эйкозеновая	0,12±0,03	0,07±0,02	0,09±0,02
ацетэруковая	0,29±0,04	0,30±0,04	0,32±0,04
Всего	38,83±1,48	39,28±1,10	47,39±1,25
линолевая ω-6	31,77±1,45	32,88±0,79	37,19±1,89
линоленовая ω-6	0,35±0,07	0,29±0,03	0,29±0,05
линоленовая ω-3	0,33±0,08	0,25±0,03	0,14±0,05
эйкозадиеновая	0,07±0,02	0,03±0,01	0,04±0,01
эйкозатриеновая ω-6	4,57±0,28	3,79±0,46	5,64±0,39
эйкозатриеновая ω-3	0,06±0,01	0,06±0,02	0,04±0,02
арахидионовая ω-6	0,15±0,03	0,15±0,03	0,76±0,24
эйкозапентановая ω-3	0,03±0,03	0,05±0,01	0
докозагексановая ω-3	1,51±0,11	1,77±0,29	2,04±0,29
ω-6 Всего	36,84±1,51	37,12±1,04	45,39±1,48
ω-3 Всего	1,91±0,16	2,13±0,29	2,04±0,30

Содержание в сыворотке крови практически каждой кислоты из серии МННЖК в группе ВБ было незначительно выше по сравнению с группой контроля. Вместе с тем количественный уровень суммы МННЖК у лиц с ВБ статистически значимо отличался от значения у практически здоровых лиц (p=0,045 и p=0,046 у мужчин и женщин соответственно).

Суммарное содержание ПННЖК в случае вибрационной патологии находилось на существенно более низком уровне, чем у группы контроля (p=0,003 у мужчин и p=0,000 у женщин). Отмечено, что количественный состав кислот с полиненасыщенными связями семейства ω-3 не изменялся в процессе формирования ВБ, причем этот факт относится как к отдельно взятой кислоте, так и к их сумме. Снижение содержания ПННЖК происходило за счет ВЖК семейства ω-6. В группе лиц с ВБ относительно группы контроля фиксировалось значительное падение количественных уровней линолевой, цис-8,11,14-эйкозатриеновой и арахидоновой кислот — в среднем на 4,9, 1,5 и 0,6 масс% соответственно, что определило статистически значимое различие и суммарного содержания ПННЖК (p=0,005 у мужчин и p=0,000 у женщин) семейства ω-6.

Следует отметить, что в формировании профиля ВЖК у больных ВБ мужчин и женщин различий не отмечено (рис. 2). Это свидетельствует о том, что, по-видимому, жирно-кислотный состав сыворотки крови не зависит от пола и под воздействием вибрации претерпевает аналогичные изменения.

Таким образом, количественный жирно-кислотный состав сыворотки крови больных ВБ по сравнению с контролем характеризуется с надежной степенью достоверности изменением суммарных содержаний ПННЖК (снижением), МННЖК и НЖК (увеличением). При этом фиксируемое падение количественного уровня ВЖК с полиненасыщенными связями происходит за счет изменения концентраций кислот семейства ω-6 на фоне неизменного уровня кислот семейства ω-3.

Отмеченный рост содержания НЖК и МННЖК в результате развития патологии происходит синхронно (см. рис. 2), т.е. изменений суммарного содержания ВЖК с мононенасыщенными связями относительно НЖК в процессе формирования ВБ не выявлено. В случае же ПННЖК наблюдается четкое снижение содержания этих кислот — как семейств ω-6, так и ω-3 — относительно НЖК. Снижение содержания ВЖК, обогащенных ненасыщенными связями, определяет фиксируемое при ВБ ослабление антиоксидантной защиты организма. Кроме того, наблюдаемое уменьшение концентраций ПННЖК

семейства ω -3 происходит, в частности, за счет резкого падения уровня докозагексаеновой кислоты, что подтверждает теорию о ее расходовании на синтез липидного медиатора — нейпротектина, который активируется под угрозой дисбаланса нормального функционирования нервной системы [14].

Возникающий при развитии вибрационной патологии дефицит ПННЖК — как семейства ω -3, так и семейства ω -6 — считается прогностически неблагоприятным фактором с точки зрения функциональных свойств организма на клеточном уровне, что определяет актуальность количественной оценки снижения степени ненасыщенности ВЖК в сыворотке крови больных ВБ. В связи с этим авторы предлагают ввести коэффициенты, отражающие обнаруженные изменения путем расчета отношений суммарного содержания НЖК к суммарному содержанию ПННЖК обоих семейств:

$$K_1 = \frac{\text{сумма НЖК}}{\text{сумма ПННЖК } \omega\text{-6}}; K_2 = \frac{\text{сумма НЖК}}{\text{сумма ПННЖК } \omega\text{-3}}$$

Установлено (табл. 2), что области значений предложенных коэффициентов в указанных случаях не перекрываются. Это подтверждает, что фиксируемый в процессе формирования ВБ сдвиг в жирно-кислотном составе сыворотке крови больных в сторону насыщенных кислот является существенным, статистически значимо отличающимся по сравнению с контролем, а значит, предложенные коэффициенты могут быть использованы в качестве вспомогательного метода исследования при постановке диагноза ВБ.

Заключение. В процессе развития вибрационной патологии происходит нарушение метаболизма высших жирных кислот в сторону увеличения их насыщенности, причем у мужчин и женщин аналогично.

Изучение количественного состава сыворотки крови лиц с ВБ и группы контроля позволило предложить коэффициенты, отражающие соотношение суммарного содержания насыщенных и полиненасыщенных жирных кислот семейства ω -6 (K_1) и ω -3 (K_2). Рассчитанные области их значений в указанных случаях не перекрываются, т.е. если хотя бы один диагностический критерий лежит в указанных пределах, можно сделать вывод о наличии вибрационной патологии.

Предложенные коэффициенты могут быть использованы в качестве критериев при постановке диагноза

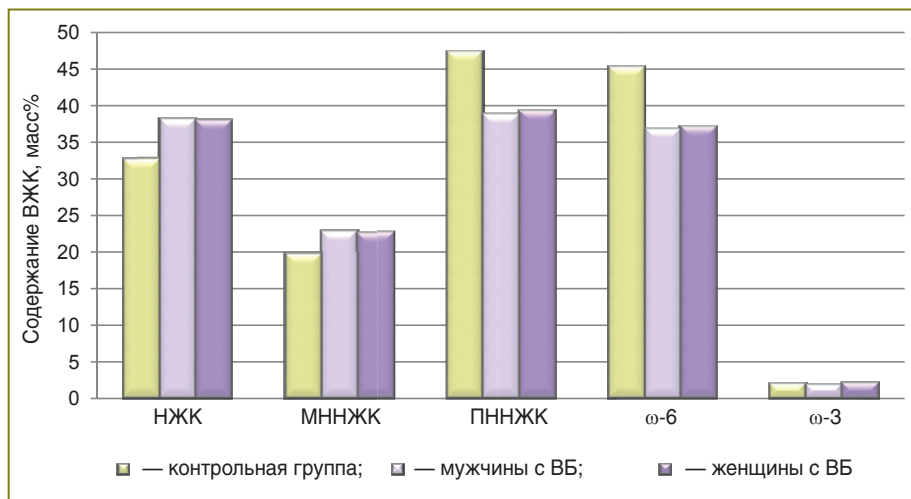


Рис. 2. Относительное содержание ВЖК в сыворотке крови

Таблица 2

Сравнительные диапазоны значений коэффициентов K_1 и K_2

Коэффициент	Контроль	Больные ВБ	p
K_1	0,6–0,9	0,9–1,5	0,012
K_2	10,7–15,9	16,0–28,5	0,009

вибрационной болезни, а также при оценке нарушения липидного обмена в случае определения эффективности терапии профзаболевания.

Литература

1. Palmer K.T., Griffin M.J., Bendall H., Pannett B., Coggon D. Prevalence and pattern of occupational exposure to hand transmitted vibration in Great Britain: findings from a national survey. *Occup Environ Med* 2000; 57(4): 229–236.
2. Профессиональная патология. Под ред. Н.Ф. Измерова. М: ГЭОТАР-Медиа; 2011; 784 с.
3. Любимова Р.П. Динамика клинко-электрофизиологических изменений нервно-мышечной системы больных вибрационной болезнью. *Невропатология и психиатрия* 1991; 9: 13–17.
4. Павловская Н.А., Антошина Л.И. Выбор лабораторных биомаркеров для раннего выявления неблагоприятного действия вибрации на организм. *Клиническая лабораторная диагностика* 2012; 1: 13–15.
5. Коневских Л.А., Макогон И.С., Бушуева Т.В. Способ диагностики вибрационной болезни. Патент РФ №2423708. 2010.
6. Малютина Н.Н., Гоголева О.И., Мельман И.В. Способ диагностики вибрационной болезни. Патент РФ №2154991. 1997.
7. Шпагина Л.Н., Филимонов С.Н., Захаренков В.В. Способ диагностики вибрационной болезни у шахтеров. Патент РФ №2409383. 2009.
8. Долгушин М.В., Бодиенкова Г.М., Лазарев А.В. Оценка функционально-метаболических показателей системы крови при вибрационной болезни. *Известия Самарского научного центра РАН* 2009; 11(6): 1207–1210.
9. Гоголева О.И., Малютина Н.Н. Механизмы нарушения гомеостаза, индуцированного стресс-вибрационным повреждением. *Медицина труда и промышленная экология* 2000; 4: 20–25.
10. Кирьяков В.А., Павловская Н.А., Сухова А.В., Антошина Л.И. Современные лабораторные маркеры ранних стадий формирования вибрационной болезни. *Вестник РАМН* 2005; 3: 27–29.
11. Oganisyan A.O., Oganisyan K.R., Minasyan S.M. Changes in succinate dehydrogenase activity in various parts of the brain during

combined exposure to vibration and licorice root. *Neuroscience and Behavioral Physiology* 2005; 35(5): 545–548.

12. Harada N. Cold-stress tests involving finger skin temperature measurement for evaluation of vascular disorders in hand-arm vibration syndrome: review of the literature. *Int Arch Occup Environ Health* 2002; 75(1–2): 14–19.

13. Петрова И.А., Кузнецова Л.В. Газохроматографическое определение жирных кислот в сухой сыворотке крови. *Клиническая лабораторная диагностика* 2012; 6: 20–22.

14. Palacios-Pelaez R., Lukiw W.J., Bazan N.G. Omega-3 essential fatty acids modulate initiation and progression of neurodegenerative disease. *Mol Neurobiol* 2010; 4: 367–374.

References

1. Palmer K.T., Griffin M.J., Bendall H., Pannett B., Coggon D. Prevalence and pattern of occupational exposure to hand transmitted vibration in Great Britain: findings from a national survey. *Occup Environ Med* 2000; 57(4): 229–236.

2. *Professional'naya patologiya* [Occupational pathology]. Pod red. N.F. Izmerova [Izmerov N.F. (editor)]. Moscow: GEOTAR-Media; 2011; 784 p.

3. Lyubimova R.P. Dinamika kliniko-elektrofiziologicheskikh izmeneniy nervno-myshechnoy sistemy bol'nykh vibratsionnoy bolezni'yu [The dynamics of clinical and electrophysiological changes of neuromuscular system of patients with vibration disease]. *Nevropatologiya i psikiatriya — Neuropathology and Psychiatry* 1991; 9: 13–17.

4. Pavlovskaya N.A., Antoshina L.I. Vybor laboratornykh biomarkerov dlya rannego vyyavleniya neblagopriyatnogo deystviya vibratsii na organism [The choice of laboratory biomarkers for early detection of an unfavorable effect of vibration on organism]. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika — Clinical Laboratory Diagnosis* 2012; 1: 13–15.

5. Konevskikh L.A., Makogon I.S., Bushueva T.V. *Sposob diagnostiki vibratsionnoy bolezni* [Diagnostic method of vibration disease]. Patent RF No.2423708. 2010.

6. Malyutina N.N., Gogoleva O.I., Mel'man I.V. *Sposob diagnostiki vibratsionnoy bolezni* [Diagnostic method of vibration disease]. Patent RF No.2154991. 1997.

7. Shpagina L.N., Filimonov S.N., Zakharenkov V.V. *Sposob diagnostiki vibratsionnoy bolezni u shakhterov* [Diagnostic method of vibration disease in miners]. Patent RF No.2409383. 2009.

8. Dolgushin M.V., Bodienkova G.M., Lazarev A.V. Otsenka funktsional'no-metabolicheskikh pokazateley sistemy krovi pri vibratsionnoy bolezni [The assessment of functional and metabolic indices of blood system in vibration disease]. *Izvestiya Samarskogo nauchnogo tsentra RAN — Proceedings of Samara Scientific Centre of RAS* 2009; 11(6): 1207–1210.

9. Gogoleva O.I., Malyutina N.N. Mekhanizmy narusheniya gomeostaza, indutsirovannogo stress-vibratsionnym povrezhdeniem [Mechanisms of homeostasis impairment induced by stress-vibration injuries]. *Meditsina truda i promyshlennaya ekologiya — Occupational Medicine and Industrial Ecology* 2000; 4: 20–25.

10. Kir'yakov V.A., Pavlovskaya N.A., Sukhova A.V., Antoshina L.I. Sovremennyye laboratornye markery rannikh stadiy formirovaniya vibratsionnoy bolezni [Modern laboratory markers of early stages of vibration disease development]. *Vestnik RAMN — Herald of the Russian Academy of Medical Science* 2005; 3: 27–29.

11. Oganisyan A.O., Oganisyan K.R., Minasyan S.M. Changes in succinate dehydrogenase activity in various parts of the brain during combined exposure to vibration and licorice root. *Neuroscience and Behavioral Physiology* 2005; 35(5): 545–548.

12. Harada N. Cold-stress tests involving finger skin temperature measurement for evaluation of vascular disorders in hand-arm vibration syndrome: review of the literature. *Int Arch Occup Environ Health* 2002; 75(1–2): 14–19.

13. Petrova I.A., Kuznetsova L.V. Gazokhromatograficheskoe opredelenie zhirnykh kislot v sukhoy sыворотке крови [Gas chromatographic determination of fatty acids in dry blood serum]. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika — Clinical Laboratory Diagnosis* 2012; 6: 20–22.

14. Palacios-Pelaez R., Lukiw W.J., Bazan N.G. Omega-3 essential fatty acids modulate initiation and progression of neurodegenerative disease. *Mol Neurobiol* 2010; 4: 367–374.