

НЕКОММЕРЧЕСКОЕ АКЦИОНЕРНОЕ ОБЩЕСТВО
«КАРАГАНДИНСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»

АННОТАЦИЯ

диссертационной работы на соискание степени доктора философии по
специальности: 6D110100 – Медицина

Показатели пуринового обмена и внеклеточных нуклеиновых кислот в
оценке риска развития хронических заболеваний органов дыхания у
шахтеров-угольщиков с подземным стажем до 10 лет

Исполнитель: Шаухат Диана Муханбетовна

Научный консультанты:

доктор медицинских наук, профессор

Ибраева Лязат Катаевна;

кандидат биологических наук,

ассоциированный профессор

Танкибаева Нэйла Улановна;

Зарубежный научный консультант:

доктор медицинских наук, профессор

Бухтияров Игорь Валентинович

(Российская Федерация)

Караганда, 2026 г.

Актуальность темы:

Согласно Концепции развития здравоохранения Республики Казахстан до 2026 года [1], одним из основных принципов охраны здоровья населения является обеспечение равнозначного доступа на получение безопасной, эффективной и качественной медицинской помощи.

Вопросы охраны и укрепления здоровья работающего населения являются важнейшей проблемой здравоохранения. Развитие профессиональных заболеваний носит социальный характер в связи со значительным экономическим ущербом для страны и ростом инвалидизации среди работающих во вредных условиях лиц [2]. В условиях, не отвечающих санитарно-гигиеническим требованиям на предприятиях горнодобывающей промышленности и разработке карьеров, работает каждый четвертый работников за 2023 год [3].

Образующая при добыче угля пыль при вдыхании оседает в легких, взаимодействует с клеточными механизмами, участвующими в метаболизме активных форм кислорода (АФК), повреждает основные макромолекулы (ДНК, белок и липиды), тем самым стимулирует каскад побочных эффектов, начиная от легких респираторных симптомов (кашель, мокрота, свистящее дыхание) до опасных для жизни заболеваний (хронический бронхит, бронхиальная астма, пневмокониоз, эмфизема легких, хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ)) [4].

В настоящее время актуален поиск метаболитических компонентов со значимым прогностическим потенциалом в ранней диагностике хронических заболеваний органов дыхания, в том числе и для пылевых заболеваний легких. Пурины представляют собой группу молекул, используемых всеми клетками организма для многих важных биохимических процессов. О роли метаболизма пуринов известно, что они оказывают выраженное влияние на проницаемость клеточных мембран, свертываемость крови, секрецию простагландинов, принимают участие в окислительно-восстановительных реакциях и др. [5, 6]. В последнее время активно изучается роль внеклеточных пуринов при хронических заболеваниях легких, обнаружено как провоспалительное, так и защитное воздействие внеклеточного аденозина. В этой связи, представляется интересным исследование роли пуриновых метаболитов для риска развития хронических заболеваний органов дыхания у шахтеров-угольщиков в зависимости от сроков воздействия высокотоксичной пыли из антрацитового угля [7-9].

Формирование профессионально - обусловленной легочной патологии сопровождается дополнительной индукцией цитогенетических повреждений, что делает необходимым изучение роли внеклеточных видов ДНК, РНК и их предшественников [9].

До настоящего времени изучение метаболитических изменений, происходящих в организме шахтеров-угольщиков, представляют интерес с точки зрения возможности проведения профилактических мероприятий, с использованием доступных, простых и достоверных методов, для

предупреждения риска развития хронических заболеваний легких, что будет способствовать сохранению здоровья трудоспособного населения.

Цель исследования: Выявить изменения показателей пуринового обмена и концентрации внеклеточных нуклеиновых кислот у шахтёров-угольщиков с подземным стажем до 10 лет для оценки риска развития хронических заболеваний органов дыхания.

Для достижения поставленной цели были сформулированы следующие задачи:

Задача 1 Дать клиническую характеристику взятых в исследование шахтеров-угольщиков с подземным стажем и оценить у них частоту заболеваемости по данным электронного паспорта здоровья.

Задача 2. Оценить частоту развития хронических заболеваний органов дыхания у шахтеров-угольщиков в динамике через 1–3 года от начала исследования.

Задача 3. Изучить показатели пуринового обмена и внеклеточных нуклеиновых кислот в плазме крови у шахтеров-угольщиков с подземным стажем до 10 лет.

Задача 4. Оценить риск развития хронических заболеваний органов дыхания у шахтёров-угольщиков на основе многофакторных зависимостей показателей пуринового обмена и внеклеточных нуклеиновых кислот от подземного стажа работы.

Основные положения, выносимые для защиту:

1. В течение 3-летнего периода наблюдения от начала исследования выявлено развитие хронических заболеваний органов дыхания у шахтеров-угольщиков: в 1 группа – у 6,4%, во 2 группе – у 8,4%, в 3 группе у 16,5%, в 4 группы – у 8,4%.

2. Уровни метаболитов начального этапа распада пуринов (гуанин, гипоксантин, аденин, ксантин) в плазме крови шахтеров-угольщиков по сравнению с контрольной группой были значимо ниже при подземном стаже до 3 лет, а при подземном стаже более 5 лет стали значимо выше.

3. Уровни внеклеточной РНК в плазме крови шахтеров-угольщиков всех групп были значимо выше по сравнению с контрольной группой.

4. Основными показателями, увеличение на риск развития хронических заболеваний органов дыхания у шахтеров-угольщиков являются повышение уровня внеклеточной РНК, а также подземный стаж от 7 до 10 лет.

Научная новизна

1. Впервые выявлено снижение метаболитов пуринового обмена (гуанина, гипоксантина, аденина и ксантина) у шахтеров-угольщиков с подземным стажем до 3 лет с последующим подъемом при стаже более 5 лет (Свидетельство о регистрации прав на объект авторского права № 39455 от 6.10.2023 года «Характер взаимодействия метаболитов пуринового обмена,

внеклеточных нуклеиновых кислот и окисленных белков в плазме крови у горнорабочих при действии пылевого фактора»).

2. Впервые выявлено повышение уровня внеклеточной РНК в плазме крови у шахтеров-угольщиков с первых лет подземного стажа с сохранением в последующем до 10 лет (Свидетельство о регистрации прав на объект авторского права № 39455 от 6.10.2023 года «Характер взаимодействия метаболитов пуринового обмена, внеклеточных нуклеиновых кислот и окисленных белков в плазме крови у горнорабочих при действии пылевого фактора»).

3. Впервые определены значимые показатели (повышение уровня внеклеточной РНК в плазме крови и подземный стаж от 7 до 10 лет) для раннего выявления риска развития хронических заболеваний органов дыхания у шахтеров-угольщиков. (Свидетельство о регистрации прав на объект авторского права № 53379, 13.01.2025 года «Оценка риска развития хронических заболеваний органов дыхания у шахтеров–угольщиков с подземным стажем до 10 лет»).

Практическая значимость работы:

Определение внеклеточной РНК в плазме крови является диагностическим методом для раннего выявления риска развития хронических заболеваний легких у шахтеров-угольщиков, который рекомендуется проводить начиная с 5 лет работы в подземных условиях. Данный диагностический метод внедрен в клинико-диагностическое отделение НАО «НЦГТ и ПЗ» (акт внедрения от 5.02.2025 года).

Личный вклад автора

Автор принял непосредственное участие в анализе и обобщении литературных данных, организации набора материала, проведении всех этапов исследований. Автор самостоятельно осуществил сбор и обработку материала, анализ, обобщение результатов исследования и их описание, написал и оформил все главы диссертационной работы. Материалы диссертационной работы обработаны и проанализированы лично автором в объеме 95%.

Внедрение в практику

По материалам диссертации получено 2 свидетельства о регистрации прав на объект авторского права № 39455 от 6.10.2023 года «Шаң факторының ағзаға әсерінің патогенезіне пуриндердің, жасушадан тыс нуклеин қышқылдарының және аққуыздардың тотыққан модификациялануының қатысуы», № 53379 от 13.01.2025 года «Оценка риска развития хронических заболеваний органов дыхания у шахтеров–угольщиков с подземным стажем до 10 лет» и имеются акты внедрения результатов научно-исследовательской работы в практическую и научную деятельность в клинико-диагностическое отделение Института общественного

здравоохранения и профессионального здоровья НАО МУК и кафедры внутренних болезней, биомедицины, семейной медицины НАО МУК

Апробация работы

Основные положения и результаты диссертационной работы были представлены на:

- “PhD Scientific Day” на научно-практической конференции молодых ученых от теории к практике (устный доклад “Features of purine metabolism in the blood plasma of miners”, 20 сентября 2019 г., г. Караганда НАО МУК);

- «Современная медицина глазами молодых исследователей» II Международная научно-практическая онлайн-конференция (устный доклад «Уровень РНК, ДНК, АТФ и КРФ в крови Карагандинских горняков» 20 май 2021 год Ингушский государственный университет Российская Федерация);

- «Влияние программы Erasmus Plus на повышение потенциала высшего образования университетов Центральной Азии» на Международной конференции по образованию и науке (устный доклад «The levels of hypoxanthine and uric acid depending on the length of the underground service of miners», 2-3 июнь 2021 г., г. Алматы.);

- «Медицина труда в XXI веке: проблемы здравоохранения работающего населения» Научно-практическая конференция с международным участием (постерный доклад «Влияние пуринов и их метаболитов на здоровье шахтеров: данные трехлетнего наблюдения за группой» 9 июнь 2022 г., г. Караганда);

- Научно-практическая конференция, посвященная 65-летию Института общественного здоровья и профессионального здоровья с международным участием «Медицина труда и перспективы развития медицинской экологии» (устный доклад «Раннее выявление симптомов профессиональных заболеваний на примере шахтеров Карагандинской области» 2 – 3 ноября 2023 г., г. Караганда).

Список научных трудов, опубликованных по теме диссертации

По материалам диссертации опубликованы 4 статьи на русском, казахском и английском языках, в том числе 3 статьи – в изданиях, рекомендованных Комитетом по обеспечению качества в сфере науки и высшего образования МНВО РК, 1 статья – в изданиях, имеющих ненулевой Impact Factor и входящих в базу данных Scopus: 1 публикация в международных изданиях, входящая в Q4 информационной базы данных Scopus (на момент публикации 42%), и 1 тезис в материалах научно-практической конференции с международным участием, получено 2 свидетельства о регистрации прав на объект авторского права. Работа прошла апробацию на международной конференции, в 4-х республиканских конференциях с международным участием и на расширенном заседании кафедры внутренние болезни НАО КМУ

Материалы и методы исследования:

В 2019 году на момент начала проведения исследования в угольный департамент компании Акционерного общества «Арселор Миттал Темиртау» входило 18 угледобывающих предприятий. Количество работающих, выполнявших подземные работы во вредных условиях труда, в частности в контакте с угольно-породной пылью, составляло 13143 человек. На Д-учете состояло 1204 больных с профессиональными заболеваниями (790 на 10 тысяч работающего населения).

В основу работы положено обсервационное проспективное когортное исследование 140 практически здоровых шахтеров-угольщиков шахты имени Кузембаева угольного департамента компании АО «АрселорМиттал Темиртау». Минимальный расчет объема выборки проводился с помощью программы «Epi InfoTM», который составил 10,9% от общего количества подземных горнорабочих, работающих на шахте имени Кузембаева (1294 человек). Отбор шахтеров-угольщиков (проходчики, горнорабочие очистного забоя, машинисты горновыемочных машин, подземные электрослесари, подземные горнорабочие) для исследования проводился методом стратифицированной выборки во время прохождения ими периодического медицинского осмотра в Медицинской фирме товарищества с ограниченной ответственностью Гиппократ города Караганды после подписания ими информированного согласия в период с июня по сентябрь 2019 года. На первом этапе отбор обследуемых проводился согласно критериям включения и исключения. Далее было определено 4 страты (группы) в зависимости от профессионального стажа с минимальным количеством 30 человек в группе. Наполнение страт проводилось простым случайным способом.

На втором этапе проводилось динамическое наблюдение с оценкой исходов по данным электронного паспорта здоровья (ЭПЗ) у шахтеров-угольщиков в течение трех лет после анализа лабораторных данных.

Критерии включения в обследование: практически здоровые шахтеры-угольщики, мужской пол, возраст 18 лет и старше, стаж работы в пылевых условиях до 10 лет, отсутствие каких-либо рентгенологических изменений органов дыхания и изменений функции внешнего дыхания на момент обследования, наличие заключения профпатолога «Практически здоров», подписание информированного согласия. Все обследованные лица были оповещены о включении их в научный проект, ознакомлены с целями и задачами научного проекта. При наличии согласия участия в научном проекте, исследуемые подписывали информированное согласие.

Критерии исключения: возраст до 18 лет, женский пол, наличие какой-либо патологии и курение.

Всего было сформировано пять групп (страт): 4 группы шахтеров-угольщиков с разным стажем работы: 1 группа – 31 человек с подземным стажем работы до 3 лет, 2 группа – 36 человек с подземным стажем работы от 3 до 5 лет, 3 группа – 37 человек с подземным стажем работы от 5 до 7 лет, 4 группа – 36 человек с подземным стажем работы от 7 до 10 лет. Группу контроля (0 группа) составили 30 практически здоровых лиц, не имевших в

процессе трудовой деятельности контакта с пылью, на момент обследования каких-либо острых и хронических заболеваний.

Клиническое обследование проводилось по общепринятой методике с заполнением первичной документации, которая включала в себя паспортные данные пациентов, данные анамнеза, физикального обследования больных и необходимых лабораторно-инструментальных методов исследования (общий анализ крови, флюорография органов грудной клетки, спирография, электрокардиография), проводимых в соответствии с «Правилами проведения обязательных медицинских осмотров» согласно Приказа и.о. Министра национальной экономики Республика Казахстан от 24.02.2015 №128.

Анализ электронного паспорта здоровья исследуемых лиц проводился за 2017–2022 годы для оценки исходов, частоты обращаемости в медицинские учреждения за помощью по причине болезни, количества дней невыхода на работу по листу нетрудоспособности в динамике через 1–3 года от начала исследования.

У всех исследуемых лиц в плазме крови проводилось определение метаболитов пуринового обмена, внеклеточных нуклеиновых кислот. В качестве материала исследования использовалась венозная кровь. Забор крови проводился натощак из локтевой вены обследуемого в объеме 5 мл стерильными одноразовыми инструментами в одноразовые вакутейнеры с гепарином в условиях процедурного кабинета на базе Медицинской фирмы товарищества с ограниченной ответственностью Гиппократ. После центрифугирования при 3000 оборотах в минуту в течение 10 минут отделяли плазму в биохимической лаборатории кафедры биомедицины НАО Медицинского университета Караганды. При проведении исследования соблюдались все правила транспортировки и сбора биологического материала.

Содержание свободных пуриновых оснований (аденина и гуанина) и интермедиатов их катаболизма – гипоксантина, ксантина и мочевой кислоты в плазме крови определяли путем прямой спектрофотометрии по методике Орешникова Е. В. с соавторами [10]. В стандартную стеклянную пробирку вводили 0,3 мл плазмы крови. Затем проводили термокоагуляцию, в течение 5 минут, после остывания добавляли 3 мл бидистиллированной воды. Через 30 минут инкубации при 37°C измеряли экстинцию экстракта против чистого экстракта (бидистиллированной воды) в оптической кювете с длиной оптического хода 10 мм. Экстинции на волнах 246, 250, 261, 276 и 293 нм отражают соответственно концентрации в плазме гуанина, гипоксантина, аденина, ксантина и мочевой кислоты. Концентрацию пуриновых оснований выражали в единицах экстинкции (ед.экст.), мочевой кислоты - в мкмоль/л.

Кроме того, оценивали активность фермента ксантинооксидазы, являющейся ключевым ферментом окисления пуринов на разных этапах их метаболизма. Активность фермента определялась путем расчета индексов соотношений: ксантин/гипоксантин, мочевая кислота/ксантин, мочевая

кислота/гипоксантин. Также проводился расчет отношения ксантин/гуанин, что является показателем тяжести гипоксии [11].

В качестве индикатора интенсивности пуринового обмена (ИПО) рассчитывалась величина, определяющая также необратимость реакций катаболизма пуринов [12]: ИПО = гипоксантин / (ксантин + Мочевая кислота).

Кроме того, определяли уровни содержания внеклеточных нуклеиновых кислот (вкДНК и вкРНК) и их предшественников-кислоторастворимые фракции (КРФ). Для оценки степени клеточной деструкции под индуктивным воздействием окислительного стресса и воспаления в плазме крови регистрировали содержание внеклеточных нуклеиновых кислот РНК, ДНК и их предшественников КРФ по методу Маркушевой Л.И. и Савиной М.И. [13]. К 1 мл плазмы крови добавляли 5 мл 0,5 Н HClO₄, перемешивали, после чего центрифугировали 15 мин при 5000 об/мин. Надосадочную жидкость сливали в пробирку, которая содержит КРФ, в состав которой входят свободные нуклеотиды, олигонуклеотиды и другие соединения нуклеотидной природы – предшественники нуклеиновых кислот. К осадку прибавляли 10 мл 10 % HClO₄, перемешивали и выдерживали при температуре 37⁰С, а затем центрифугировали 15 минут при 5000 оборотов в минуту. Надосадочную жидкость, содержащую гидролизат РНК, сливали в пробирку. К осадку добавляли 3 мл 10 % HClO₄, перемешивали и выдерживали 7 мин при температуре 70⁰С, а затем центрифугировали 15 минут при 5000 оборотов в минуту. Надосадочную жидкость с гидролизатом ДНК сливали в пробирку. Гидролизаты внеклеточных нуклеиновых кислот (вкДНК и вкРНК) и КРФ анализировали на спектрофотометре Apel 303UV с использованием длин волн - 260 и 290 нм, единицы измерения определялись в мкг/мл.

Статистическую обработку полученных данных проводили с применением стандартных пакетов программ прикладного статистического анализа (IBM SPSS Statistics 22, Statistica 13.2) [14]. Оценку нормальности распределения полученных данных изучали с помощью критерия Шапиро-Уилка, который показал ненормальное распределение показателей. Статистическая обработка проводилась с помощью непараметрических методов статистики. Для сравнения значений метаболитов пуринового обмена, внеклеточных нуклеиновых кислот РНК, ДНК и КРФ в плазме крови у шахтеров-угольщиков с подземным стажем, использовали критерий Краскела-Уоллиса (для 5 независимых групп).

Для выявления различий между группами проводились апостериорные сравнения между ними с помощью двухвыборочного критерия Вилкоксона (критерий Манна-Уитни). Критический уровень значимости для них рассчитывался по формуле: $p=1-0,951^n$, где n – количество производимых сравнений и составил $p=0,0127$.

Количество работающих в контакте с угольно-породной пылью в Акционерном обществе «Арселор Миттал Темиртау» в 2018 году составляло 13143 человек. Минимальный расчет объема выборки составил 147 человек,

который проводили с помощью программы «Epi InfoTM», что составило 10,9% от общего количества подземных горнорабочих, работающих на шахте им. Кузембаева (1294 человек) [15]. Уровень статистической погрешности - 5%.

Для оценки значимости метаболитов пуринового обмена, вкДНК, вкРНК и КРФ плазмы крови, возраста, длительности подземного стажа, длительности нахождения на больничном листе, на исходы у пациентов всех пяти групп, использовалась логистическая регрессия. В суммарную группу исходов были включены такие состояния, как ХОБЛ, хронический бронхит, хронический синусит, пневмокониоз и были закодированы следующим образом: 0 - наличие любого исхода, 1 - отсутствие любого исхода. Метод включения – принудительный с одновременным включением независимых предикторов. Использовался критический уровень значимости $p=0,05$.

Этическое одобрение исследования

Этическое одобрение на проведение исследования было выдано Комитетом по биоэтике Медицинского университета Караганды, протокол №18 от 16.05.2019 года. Все участники исследования были проинформированы о целях исследования и подписали письменное информированное согласие. Данные об участниках были введены в базу, идентификаторы участников были закодированы.

Выводы:

1. С 2017 по 2019 год наблюдалась тенденция к росту числа заболевших в 1 группе с 19.4 до 32.3% и во 2 группе с 22,2% до 39.9%, основной причиной заболеваемости во всех группах шахтеров-угольщиков была ОРВИ.

2.1. В динамике через один год от начала исследования (2020 год) выявлено развитие хронического синусита (5,6%), ХОБЛ (2,8%) и пневмокониоза (2,8%) в 4 группе, хронического синусита (5,4%) и хронического бронхита (5,4%) в 3 группе шахтеров-угольщиков.

2.2. В динамике через два года от начала исследования (2021 год) выявлены рентгенологические признаки постковидного пневмофиброза легких (11,1%) в 3 группе, развитие хронического бронхита (2,8%) и рентгенологические признаки постковидного пневмофиброза легких (5,6%) во 2 группе, развитие хронического синусита (3,2%) и хронического бронхита (3,2%) в 1 группе шахтеров-угольщиков.

2.3. В динамике через три года от начала исследования (2022 год) выявлены рентгенологические признаки постковидного пневмофиброза легких (3,2%) в 1 группе шахтеров-угольщиков.

3.1. У шахтеров-угольщиков 1 группы в плазме крови наблюдается значимое снижение концентрации метаболитов начального этапа распада пуринов: гуанина на 9% ($p=0,001$), гипоксантина на 13% ($p=0,009$), аденина на 11% ($p=0,001$) и ксантина на 13% ($p=0,003$) при повышении уровня внеклеточной РНК в 4 раза ($p=0,001$) относительно контрольной группы.

3.2. У шахтеров-угольщиков 3 и 4 групп в плазме крови наблюдается значимый рост концентрации метаболитов начального этапа распада пуринов: гуанина на 19% и 28% ($p=0,001$), гипоксантина на 10% и 21% ($p=0,009$), аденина на 7,5% и 25,5% ($p=0,001$) и ксантина на 13% и 14% ($p=0,003$) при повышении уровня РНК в 1,48 и 1,31 раз ($p=0,001$) соответственно относительно контрольной группы.

3.3. У стажированных шахтеров-угольщиков 4 группы уровень содержания мочевой кислоты был значимо выше на 17% ($p=0,019$) в сравнении со 2 группой и на 11% ($p=0,037$) в сравнении с 1 группой.

4. У шахтеров-угольщиков на основе многофакторного анализа выявлено, что риск развития хронических заболеваний легких повышается в 8,6 раз при подземном стаже от 7 до 10 лет ($p=0,025$), повышение уровня содержания внеклеточной РНК в плазме крови увеличивает риск в 4 раза ($p=0,007$).

Список используемой литературы

1. Постановление Правительства Республики Казахстан. Об утверждении Концепции развития здравоохранения Республики Казахстан до 2026 года: утв. 24 ноября 2022 года, №945 // <https://adilet.zan.kz/rus/docs.19.02.2025>.
2. Концепция безопасного труда в Республике Казахстан до 2030 года // <https://www.gov.kz/memleket/entities/enbek/documents/details>. 19.02.2025.
3. Численность работников, занятых во вредных и других неблагоприятных условиях труда в Республике Казахстан – 2023 // <https://stat.gov.kz/ru/news/chislennost-rabotnikov-zanyatykh-vo->. 10.04.2024.
4. Batool A.I., Naveed N.H., Aslam M. et al. Coal Dust-Induced Systematic Hypoxia and Redox Imbalance among Coal Mine Workers // ACS Omega. – 2020. – Vol. 5, Issue 43. – P. 28204-28211.
5. Муравлёва Л.Е., Молотов-Лучанский В.Б., Турмухамбетова А.К. и др. Пурины в плазме крови больных с хронической обструктивной болезнью легких различной формы и степени тяжести // Международный журнал экспериментального образования. – 2013. – №10-2. – С. 263-266.
6. Сенявина Н.В., Хаустова С.А., Гребенник Т.К. и др. Анализ пуриновых метаболитов в сыворотке материнской крови для оценки риска возникновения патологии беременности // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2013. – Т. 155, №5. – С. 635-638.
7. Шаухат Д.М., Ибраева Л.К., Танкибаева Н.У. Роль пуринов в развитии профессиональных заболеваний // Наука о жизни и здоровье. – 2019. – №3. – С. 8-13.
8. Zhang R., Shao F., Wu X. et al. Value of quantitative analysis of circulating cell-free DNA as a screening tool for lung cancer: a meta-analysis // Lung Cancer. – 2010. – Vol. 69, Issue 2. – P. 225-231.
9. Wu Q., Yan W., Han R. et al. Polymorphisms in Long Noncoding RNA H19 Contribute to the Protective Effects of Coal Workers' Pneumoconiosis in a Chinese Population // Int. J. Environ. Res. Public Health. – 2016. – Vol. 13, Issue 9. – P. 903-1-903-8.
10. Орешников Е.В., Орешникова С.Ф. Пурины крови и ликвора у беременных // Анестезиология и реаниматология. – 2015. – №4. – С. 29-33.
11. Жданов Г.Г., Михельсон В.А., Друккер Н.А. Диагностика гипоксии по уровню пуриновых оснований крови // Анестезиология и реаниматология. – 1982. – Т. 27, №1. – С. 43-44.
12. Орешников Е.В., Гунин А.Г., Мадьянов И.В. и др. Пурины крови и ликвора во время беременности // Проблемы репродукции. – 2008. – №6. – С. 74-80.
13. Маркушева Л.И., Савина М.И., Решина В.М. и др. Ядерные белки хроматина в оценке эффективности лечения больных псориазом // Клиническая лабораторная диагностика. – 2000. – №7. – С. 18-20.
14. Гржибовский А.М., Иванов С.В. и др. Сравнение количественных данных трех и более независимых выборок с использованием программного

обеспечения Statistica и SPSS: параметрические и непараметрические критерии // Наука и здравоохранение. – 2016. – №4. – С. 5-37.

15. Гржибовский А.М., Иванов С.В. Когортные исследования в здравоохранении // Наука и здравоохранение. – 2015. – №3. – С. 5-16