

ПРОБЛЕМНАЯ СТАТЬЯ

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ВОЗДЕЙСТВИЯ ФИБРОГЕННОЙ ПЫЛИ НА ОРГАНИЗМ ЧЕЛОВЕКА

PATHOGENETIC ASPECTS OF FIBROGENIC DUST EXPOSURE ON HUMAN BODY

*Н.А. Павловская**

*N.A. Pavlovskaya**

Федеральный научный центр гигиены им. Ф.Ф. Эрисмана, Москва

Erisman Federal Scientific Centre of Hygiene, Moscow, Russia

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: пыль, минеральные частицы, заболевания органов дыхания, окислительный стресс, воспаление

KEY WORDS: dust, mineral particles, respiratory diseases, oxidative stress, inflammation

РЕЗЮМЕ: Представлен обзор литературы по проблеме воздействия неорганической пыли на здоровье человека. Рассмотрены реакции организма человека и животных на действие пылевых частиц асбеста, угля, оксидов кремния, титана, железа, никеля и др. Приведены основные гипотезы, описывающие механизмы вредного действия пыли и патогенез развития вызываемых ею заболеваний.

ABSTRACT: A review of publications on the impact of inorganic dust on human health is presented. Known responses of human and animal organism on the influence of dust particles of asbestos, coal, the silicon, titanium, iron, nickel oxides, etc. are described. The basic hypotheses that describe the mechanisms of the harmful effects of dust and the pathogenesis of diseases caused by it are considered.

При хроническом поступлении минеральной пыли возможно развитие различных заболеваний органов дыхания: пневмокониозов (ПКЗ), прогрессирующего массивного фиброза, бронхита, легочной недостаточности, эмфиземы, бронхиальной астмы и др. По мнению многих исследователей, в развитии пылевых заболеваний органов дыхания (ПЗОД) исходной точкой является прямое активирующее действие на макрофаги пылевых частиц (Кацнельсон и др., 1995; Schins, Vorm, 1999; Altindag et al., 2003; Tivan, 2005). Многие исследователи считают, что все разнообразие патологических изменений, вызываемых фиброгенной пылью, обусловлено ее прооксидантным влиянием. Пы-

левые частицы оказывают свое негативное воздействие на организм, и прежде всего на фагоцитирующие их альвеолярные макрофаги (АМ) и нейтрофилы благодаря способности стимулировать длительное избыточное образование в легких активных форм кислорода (АФК) и оксида азота. Окислительный стресс (ОС) является центральным звеном в развитии пылевой патологии и играет главную роль в патогенезе интерстициальных заболеваний легких (Величковский, 1994, 1998, 2003; Gulumian et al., 2006; Боева, 2009). Свободные радикалы (СР) генерируются либо поверхностной активностью кристаллического кремния, либо вызванным им воспалительным эффектом, приводящим к ОС, который способствует развитию процессов, предшествующих силикозу (Капцов и др., 2005; Ибраев и др., 2006).

По мнению R. Schins (Schins, Vorm, 1999), возможны два механизма, с помощью которых минеральная пыль способствует образованию СР в организме. Во-первых, генерация СР связана со свойствами самих частиц, и во-вторых, избыточное образование СР определяется свойствами АМ и нейтрофилов, активируемых при фагоцитозе и постоянном воспалении.

Многими авторами было показано, что при поступлении пыли в организм человека окислительный стресс возникает раньше, чем развиваются пылевые заболевания органов дыхания (ПЗОД) (Безрукавникова, Гладкова, 1987; Муравлева, 1994; Величковский, 1998; Джангозина и др., 1999; Капцов и др., 2005; Vallyathan et al., 2000;

* Адрес для переписки: Павловская Надежда Алексеевна, д.б.н., проф.; E-mail: n.pavlovskaya@inbox.ru

Gulumian et al., 2006). В эксперименте на животных было установлено, что пыль каменного угля повышает способность АМ генерировать АФК: H_2O_2 и $\cdot O_2^-$ (Gulumian et al., 2006). Исследования проб легких, взятых у шахтеров угольных шахт, подтверждают наличие в них высоких уровней СР. Повышается генерация СР и в клетках бронхоальвеолярной жидкости (БАЛ) здоровых рабочих (Vallyathan et al., 2000). Было найдено, что АМ больных ПКЗ некурящих шахтеров спонтанно выделяли значительно большее количество H_2O_2 по сравнению с практически здоровыми рабочими. У лиц, подвергавшихся воздействию пыли кристаллического кремния, в макрофагах, содержащихся в БАЛ, было найдено значительное количество супероксид-аниона, перекиси водорода и гидроксильного радикала $\cdot OH^-$ (Schins et al., 2002). Хемилюминесценция плазмы крови, обусловленная СР, достоверно повышалась и у здоровых рабочих при производстве графитовых изделий, при контакте с коксовой пылью, и зависела от выраженности воздействия этих видов пыли (Безрукавникова, Гладкова, 1987).

При интратрахеальном введении SiO_2 или угольной пыли крысам в АМ было повышено и содержание другого СР — оксида азота (NO) (Blackford et al., 1997).

Механизмы генерации СР частицами пыли подробно изложены в работах Б.Т. Величковского (1998, 2003). Повышенные уровни СР способствуют развитию различных негативных процессов: повреждению мембран клеток в результате липидной перекисидации, окислению белков, повреждению ДНК, повышенной экспрессии воспалительных цитокинов, активации клеточных сигнальных путей, фосфорилированию и апоптозу клеток (Величковский, 2003; Капцов и др., 2005; Ибраев и др., 2006).

Повреждение клеточных мембран характеризуется снижением суммарного электрического заряда эритроцитов, который является определяющим условием сохранения нативной структуры красных клеток, обеспечивает стабильность их цитоскелета и нормальное течение метаболических реакций. У здоровых шахтеров угольных шахт повышается хемилюминесценция эритроцитов, изменяются инфракрасный спектр (ИК) и электронный парамагнитный резонанс (ЭПР) эритроцитарных мембран. Высокие концентрации угольной пыли приводят к резким конформационным изменениям белков: деполимеризации, увеличению доли неупорядоченной структуры и нарушению пространственной геометрии белковой и липидной фаз мембран (Муравлева, 1994; Cobben et al., 1999).

При исследовании фракционного состава фосфолипидов крови шахтеров угольных шахт наблюдается выраженное повышение детергентной фракции их. У больных ПКЗ был повышен уровень лизофосфатидилхолина, сфингомиелина, фосфатидилхолина и понижен — фосфатидилэтаноламина, фосфоинозитидов. Эти данные говорят

об усилении проницаемости клеточных мембран, активации инозитного механизма трансмембранной передачи сигнала (Ибраев и др., 2006). Повреждение клеточных мембран или различных оргanelл в клетках может провоцировать инициацию воспаления. Такие повреждения клеток высвобождают энзимы, специфические для клеточных отделов, в экстрацеллюлярное пространство. Повышение активности N-ацетилглюкозаминидазы и β -глюкуронидазы в сыворотке крови обуславливается повреждением лизосомальных мембран, а каталазы (КАТ) и щелочной фосфатазы — является свидетельством повышенной проницаемости мембран эритроцитов.

Канцерогенное действие фиброгенной пыли интенсивно изучается. В настоящее время на крысах установлено, что канцерогенным действием обладают пыли TiO_2 , Fe_2O_3 , NiO, SiO_2 , талька, угольной пыли, асбеста, керамических волокон, древесного угля, летучей золы ТЭЦ (Величковский, 1998; Vogt et al., 2004). Из них канцерогенными свойствами для человека обладают пыль NiO, SiO_2 , асбеста и вероятно канцерогенными — пыль древесного угля. Точные механизмы канцерогенного действия кристаллического кремния пока не выяснены. *In vitro* показано, что асбест и SiO_2 играют важную роль в повышении уровней протоонкогенов (Janssen et al., 1992). Продукты свободнорадикального окисления могут вызывать мутации в структуре ДНК (Roel et al., 2002; Gulumian et al., 2006). Наиболее вероятный путь повреждения ДНК заключается в свободно-радикальном окислении до 7-гидро-8-оксо-деоксигуанозина (8-оксодG). Было найдено, что в лимфоцитах практически здоровых шахтеров угольных шахт отношение 8-оксодG/dG повышено по сравнению с контрольной группой (Vallyathan et al., 2000). Исследованиями F. Armutcu и соавторов (Armutcu et al., 2004) установлено, что у шахтеров угольных шахт, больных ПКЗ, повышаются уровни NSE (нейрон-специфическая энолаза), СЕА (карциноэмбриональный антиген), кератина и ферритина, которые относятся к опухолевым маркерам. Основная гипотеза канцерогенного действия пыли заключается в том, что нерастворимые частицы вызывают воспалительные процессы, которые ведут к генотоксической пролиферации и ремоделированию тканей, к фиброзу и неопластическим повреждениям (Cobben et al., 1999).

Активные формы кислорода вызывают усиление перекисного окисления липидов (ПОЛ). При действии кварца в культуре альвеолярных и перитонеальных макрофагов происходит накопление продуктов ПОЛ (Gabor et al., 1975; Муравлева, 1994). При действии угольной пыли установлено, что у практически здоровых шахтеров при отсутствии каких-либо сдвигов как со стороны лейкоцитарного звена периферической крови, так и биохимических критериев воспалительного процесса в плазме крови, моче, эритроцитах происходит резкое повышение уровней диеновых конъюгатов (ДК) и малонового диальдегида (МДА), кетодиенов

(КД) и шиффовых оснований (ШО). Уровни ПОЛ зависят от тяжести заболевания (Муравлева, 1994; Данилова, 1998).

Повышаются значения показателей ПОЛ (ДК, КД и МДА) у шахтеров угольных шахт и в конденсате выдыхаемого воздуха. У здоровых шахтеров концентрация ДК и МДА в 2 раза, а КД в 1,5 раза выше, чем в контроле (Джангозина и др., 1999). Установлено, что уровни ДК и МДА в сыворотке крови шахтеров зависят и от стажа работы (Байманова, 1999).

Повышаются концентрации показателей ПОЛ в сыворотке крови и при действии графитовой и коксовой пыли. Уже у лиц контактной группы их значения выше в 2 раза, чем в контроле (Безруканникова, Гладкова, 1987).

Аналогичные результаты получены в работе (Vallyathan et al., 2000) при обследовании шахтеров угольных шахт. Было найдено, что концентрация ПОЛ (изопростана) у лиц группы 0/0—1/0 повышается в 2 раза по сравнению с контролем и у больных ПКЗ в стадии 2/2 возрастает почти в 50 раз.

Таким образом, концентрации продуктов ПОЛ (ДК, КД, МДА, ШО, изопростан) повышаются в плазме (сыворотке) крови, моче, эритроцитах, выдыхаемом воздухе уже у практически здоровых шахтеров, контактирующих с пылью кварца, каменного угля, асбеста. Степень изменения их уровней зависит от формы и тяжести ПЗОД или пылевой нагрузки.

В организме существует сложная многокомпонентная система антирадикальной и антиперекисной защиты, составляющая в целом антиоксидантный статус организма (АОС) или антиоксидантную защиту организма (АОЗ). Первая линия АОЗ принадлежит ферментам супероксиддисмутазе (СОД) и каталазе (КАТ), катализирующим одно- и двухэлектронное восстановление кислорода до воды. СОД и КАТ — преимущественно внутриклеточные ферменты. Вторую и третью линии внутриклеточной АОС составляют ферменты обмена глутатиона: пероксидаза (ПР), глутатионпероксидаза (ГПО), глутатионредуктаза (ГР), глутатион-S-трансфераза (GST). При сбое ферментативного звена АОС на передний план выступает система низкомолекулярных антиоксидантов: восстановленный глутатион (GSH), аскорбиновая кислота, токоферол, мочевины, мочевины, церулоплазмин и др.

Изменение уровней показателей АОЗ было найдено в различных жидкостях и тканях шахтеров, контактирующих с пылью кварца, асбеста, каменного угля. Повышение активности СОД и GST найдено во внеклеточной фракции БАЛ шахтеров, контактирующих с кристаллическим кварцем. При этом уровни их линейно повышались с увеличением дозы кварца (Kuempel et al., 2003). У шахтеров угольных шахт в эритроцитах крови уровни глутатиона и глутатион-трансферазы на ранних стадиях ПКЗ были понижены (Evelo et al., 1993).

Влияние угольной пыли на АОЗ зависит от выраженности воздействия. У практически здоровых шахтеров в плазме крови и моче повышается активность КАТ, глюкозо-6-фосфат дегидрогеназы (Г-6-ДГ). При этом в эритроцитах активность КАТ, ПР, ГПО и ГР достоверно понижается, а СОД возрастает. Аналогичные изменения АОЗ характерны и для больных АСИ. Угнетение ферментного звена перекисью утилизирующей системы (КАТ, ПР, ГПО, ГР) приводит к нарушению баланса между образованием и утилизацией АФК и пероксида водорода, что в свою очередь способствует снижению устойчивости эритроцитов и гемоглобина к окислительному стрессу и нарушению энергетики эритроцитов. Анализ ферментативной активности выявил серьезные изменения в сопряженных системах СОД/КАТ, ГР/Г-6-ДГ и СОД/ГПО и повышение перекисного гемолиза эритроцитов (Муравлева, 1994).

Снижение активности GST, СОД и КАТ, а также глутатиона и витаминов А, С, Е в эритроцитах рабочих угольных шахт отмечают и в работах других исследователей (Данилова, 1998; Schins, Borm, 1999).

Общая антирадикальная активность в сыворотке крови шахтеров начинает изменяться уже у здоровых шахтеров (Джангозина и др., 1999).

Активность ГПО, СОД и КАТ эритроцитов напрямую зависит от степени заболевания ПКЗ. У группы шахтеров с диагнозом 0/0-1/0 авторы отмечали лишь недостоверное превышение активности СОД по сравнению с контролем, а у больных ПКЗ активности этих ферментов были в 10—20 раз выше нормы (Schins, Borm, 1995).

Действие пыли влияет и на концентрации глутатиона и селена в сыворотке крови, которые понижаются, и степень понижения их зависит от уровня воздействия (Nadif et al., 2001).

Таким образом, согласно большинству данных, при действии пыли на организм животных и человека на фоне активации СР кислорода и азота в БАЛ, крови и легких наблюдается возрастание уровней различных продуктов ПОЛ и угнетение — многих показателей АОЗ.

Повреждение клеточных мембран или различных органелл в клетках провоцирует инициацию воспаления (Cobben et al., 1999). Развитие воспалительных процессов сопровождается увеличением количества макрофагов, нейтрофилов и лимфоцитов. Активированные АМ стимулируют производство коллагена фибробластами и синтез большого количества медиаторов. Медиаторы, выделяемые активированными АМ, участвуют в индукции воспалительного процесса и последующего развития фиброза легких. Некоторые цитокины (ЦК) могут быть критическими биомаркерами (БМ) в развитии вызванного частицами фиброза (Vallyathan et al., 2000). Важное значение в развитии воспалительных реакций имеют такие цитокины, как фактор некроза опухолей (ФНО- α) и интерлейкин-1 (ИЛ-1), хемокины интерлейкин-8 (ИЛ-8), интерлейкин-6 (ИЛ-6), факторы роста фибробластов ФГФ, ТГФ, ПДГФ и др.

Цитокины ФНО- α и ИЛ-1 продуцируются активированными макрофагами, моноцитами, полиморфноядерными клетками и имеют широкий спектр действия на клетки. ФНО- α — это провоспалительный цитокин, играющий важную роль в развитии ранних стадий воспаления и прогрессирования болезней, включая легочный фиброз (Mogimoto, Tanaka, 2001; Gulumian et al., 2006). Он способствует росту фибробластов, активации нейтрофилов, повышению уровня СР азота, активации генов коллагена. Роль ФНО- α в индуцировании фиброза подтверждена в эксперименте *in vitro* с АМ (Driscoll, 2000; Arcangely et al., 2001; Gulumian et al., 2006).

Действие угольной пыли стимулирует повышенное выделение ФНО- α из АМ и моноцитов крови. Повышается уровень ФНО- α и при поступлении в организм рабочих пыли асбеста. Полагают, что ФНО- α играет ключевую роль в развитии фиброза, генезе бронхиальной гиперактивности, развитии бронхитов. ФНО- α , выделяемый моноцитами, повышает обструкцию дыхательных путей, индуцирует экспрессию многочисленных ядерных протонкогенов. ФНО- β также способен убивать различные типы клеток (Altindag et al., 2003).

По данным некоторых исследователей, уровень ФНО- α повышается на ранней доклинической стадии заболевания органов дыхания (Косов, 2008). Считают, что этот показатель является «идеальным» биомаркером ПЗОД. (Schins, Vorm, 1999).

ИЛ-1 считают ключевым медиатором различных инфекционных, воспалительных и иммунологических изменений. Цитокины ИЛ-1 α и ИЛ-1 β являются посредниками биологической активности и связи с поверхностными клеточными рецепторами (Tivan, 2005). Они продуцируются мононуклеарными фагоцитами, полиморфнонуклеарными лейкоцитами, фибробластами. Считают, что интерлейкины ИЛ-1 α и ИЛ-1 β играют критическую роль в развитии фиброза (Vallyathan et al., 2000; Kelly et al., 2003). Повышенные уровни этих цитокинов были найдены в эпителиальной легочной жидкости и сыворотке крови больных ПКЗ, что говорит о развитии воспалительных процессов и деструкции тканей. При этом отмечают, что у больных хроническим пылевым бронхитом (ХПБ) и хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) наблюдался дефицит Т-лимфоцитов и ИЛ-1 β (Косов, 2008). Полагают, что ИЛ-1 также можно отнести к идеальным БМ воспалительного эффекта от воздействия кремниевой и угольной пыли (Kelly et al., 2003).

Цитокин ИЛ-6 обладает регуляторными функциями В- и Т-клеток и острофазным ответом, продуцирует синтез коллагена. Концентрации ИЛ-6 и ИЛ-10 были повышены у крыс, которым интратрахеально вводили угольно-породную пыль (Боева, 2009). Уровень ИЛ-6 повышается у лиц, больных ПКЗ (Vallyathan et al., 2000). Повышение уровней ИЛ-6, ФНО- α и ИЛ-1 в БАЛ пациентов, больных ПКЗ, было связано с тяжестью заболевания (Janssen et al., 1992).

К потенциальным воспалительным факторам относятся также ИЛ-8 и макрофагальные воспалительные протеины (MIP-1, MIP-2) (Vallyathan et al., 2000). Хемокин ИЛ-8 и макрофагальный воспалительный протеин MIP-2 обуславливают миграцию нейтрофилов и макрофагов. ИЛ-8 выделяется разными клетками и играет роль в нейтрофилиндуцируемом повреждении тканей путем стимуляции нейтрофильных гранул и продукции супероксидного анион-радикала. Повреждение эпителиальных клеток альвеолярных и воздушных путей (главного источника хемокинов) может быть первым шагом к развитию воспалительных процессов и фиброзу легких (Schins, Vorm, 1999). ИЛ-8 является важным фактором воспаления, вызываемого кремнием. Повышение уровня этого хемокина было найдено в БАЛ у крыс, которые подверглись воздействию пыли кварца (Kelly et al., 2003). При действии угольной пыли, асбеста, двуокси кремния уровень ИЛ-8 в биосредах человека повышался (Kelly et al., 2003). Однако, по данным А.И. Косова, уровень ИЛ-8 повышается только при ХПБ и ХОБЛ и не изменяется при заболевании силикозом и ПКЗ (Косов, 2008).

ИЛ-10 относится к противовоспалительным цитокинам и выполняет в организме несколько функций: восстанавливает способность клеток противостоять воспалению с одновременным восстановлением провоспалительных ЦК. Повышение уровня ИЛ-10 в БАЛ и в ткани легких было найдено у животных после воздействия кремния (Gulumian et al., 2006).

Лимфокины — интерферон- γ (ИФН- γ) и интерлейкин-4 (ИЛ-4). ИФН- γ обладает неспецифической противовирусной защитой. Продуцируется активированными лейкоцитами и обладает широкими биологическими функциями, включая антифибротическое действие. В БАЛ пациентов с ПКЗ концентрация его была понижена (Gulumian et al., 2006). У больных силикозом, ПКЗ от малофиброгенной пыли, ХПБ, ХОБЛ уровень ведущего медиатора противои инфекционного иммунного ответа ИФН- γ так же был снижен. При этом при заболевании силикозом и ПКЗ от малофиброгенной пыли выраженность снижения интерферона больше, чем при заболевании ХПБ и ХОБЛ (Жестков, 2001).

Факторы роста (ФР) — это низкомолекулярные полипептиды (произведенный пластинками фактор роста (PDGF), инсулиноподобный фактор роста (IGF-1), фактор роста фибробластов (FGF), эпидермальный фактор роста (EGF), превращающий фактор роста (TGF)), которые воздействуют на различные клетки и изменяют их пролиферативные и секреторные свойства. Главными источниками TGF являются кровяные пластинки, АМ, моноциты и нейтрофилы. ФР играют важную роль в ремоделировании легких, регулируют пролиферацию мезенхимальных клеток, продукцию экстраклеточного матрикса, интерстициальных клеток, играют важную роль в реэпителизации (Mogimoto,

Tanaka, 2001). TGF- β провоцирует рост фибробластов и повышение синтеза коллагена, является многофункциональным ЦК. Он способствует продукции экстраклеточного матрикса, коллагена, фибронектина, ингибирует интерстициальную пролиферацию клеток и воспалительную функцию (Kuempel et al., 2003). Повышение активности ФР может наблюдаться в ранние стадии заболевания силикозом у животных и человека.

IGF-1 структурно относится к проинсулинам и способствует переходу к митозу. EGF, TGF- α способны к пролиферации интерстициальных клеток (фибробластов, эндотелиальных и эпителиальных клеток) и играют важную роль в реэпителизации. На крысах найдено, что пыль асбеста приводит к значительному повышению уровней PDGF- α , TGF- β , TGF- α и проколлагена (Morimoto, Tanaka, 2001). Уровни ФР у пациентов с ПКЗ также повышаются (Schins, Vorm, 1999; Gulumian et al., 2006). У шахтеров угольных шахт, отнесенных к группе 0/0-1/0, уровень TGF- β повышался незначительно, в то время как у больных ПКЗ возрастал почти в 5 раз по сравнению с контролем (Vallyathan et al., 2000).

PDGF может играть большую роль в развитии фиброза, так как считается наиболее важным стимулятором пролиферации фибробластов. Повышение уровня PDGF было найдено в сыворотке крови больных ПКЗ. Установлена положительная корреляция между значением PDGF и прогрессированием заболевания (Janssen et al., 1992; Schins, Vorm, 1995).

Металлопротеиназы относят к коллагендеградирующим ферментам. Матриксом металлопротеиназ (MMPs) является семейство Zn-Ca-зависимых эндопептидаз, которые играют ключевую роль в легких. Они способны к деградации различных компонентов соединительного матрикса. MMP-1 и MMP-13 являются интерстициальными коллагеназами и специфически деградируют соединительные ткани фибриллярного коллагена. MMP-2 и MMP-9 — желатиназы, деградирующие глобулярный мембранный коллаген. В эксперименте на животных было показано, что на ранних стадиях развития силикоза активность всех матричных протеиназ (MMP-2, MMP-9, MMP-13), а также тканевых ингибиторов металлопротеиназ были повышены (Gulumian et al., 2006). У больных ПЗОД был нарушен баланс матричных протеиназ и их ингибиторов, на основании чего авторами разработан комплекс биохимических и молекулярно-генетических показателей для оценки индивидуального риска развития заболеваний органов дыхания (Фомина, Кузьмина, 2010).

В ответ на воздействие минеральной пыли из клеток легких могут выделяться эйкозаноиды, простагландин E₂, тромбоксан A₂, лейкотриен B, адгезионная молекула, фибронектин, орозомукоид, ангиотензин, неоптерин и др. (Vallyathan et al., 2000; Prakova et al., 2005; Gulumian et al., 2006).

Фибронектин (Фн) стимулирует пролиферацию легочных фибробластов, принимает участие в

развитии фиброза и считается показателем фагоцитарной активности (Gulumian et al., 2006; Косов, 2008). Исследования *in vitro* показали, что пыль двуокиси кремния и асбеста индуцирует выделение Фн из макрофагов, однако двуокись титана такой способностью не обладает. Уровень Фн повышается у животных, затравленных кварцем, и пациентов с ПКЗ. Концентрация Фн повышается в плазме крови у шахтеров угольных шахт, больных ПКЗ, а у лиц, отнесенных к группе 0/0-1/0, не отличается от контроля. Концентрация Фн в организме больных зависит от тяжести заболевания ПЗОД (Vorm et al., 2004).

Карбогидрат антиген 19-9 (CA-19-9) является опухолевым антигеном на поверхности клеток. Повышение его уровня в сыворотке крови и БАЛ наблюдали у пациентов с разными фибротическими заболеваниями легких (Gulumian et al., 2006). Уровень CA-19-9 коррелирует со степенью деструкции легких и является более чувствительным маркером, чем рентгенография. Однако ограниченное число наблюдений затрудняет в настоящее время его использование в качестве БМ этого процесса.

Эластин поддерживает целостность легких, защищая кровеносные сосуды, питающие альвеолы и воздухоносные пути. Повышение уровня эластина наблюдали у животных, затравленных кварцем, и у шахтеров угольных шахт в сыворотке крови (Evelo et al., 1993).

Сурфактантный белок (SP) и секреторный белок клеток Клара (CCSP) продуцируются главным образом эпителиальными клетками и клетками Клара и связаны с воспалением и фиброзом. Обычно эти вещества используются как БМ фиброза легких. Сейчас анализируют 4 типа SP — (A, B, C, D). SP-A действует как средство, контролирующее производство фосфолипидов, которые снижают повышенное давление, и помогает ингибировать прогрессирование фиброза. SP-D участвует в локальном иммунном ответе. CCSP обладает противовоспалительным и антифибротическим действием, ингибирует воспалительные ЦК, миграцию фибробластов в легких и фиброз. При силикозе и асбестозе уровни этих белков повышаются (Kelly et al., 2003).

Считают, что клеточные иммунные реакции связаны с продукцией провоспалительных цитокинов и гамма-интерферона (Schins, Vorm, 1995).

При изучении кварцевой и малофиброгенной пыли на иммунный статус пациентов, больных силикозом, ПКЗ, ХПБ и ХОБЛ, в работах А.И. Косова (2008) и А.В. Жесткова (Жестков, 2001; Жестков и др., 2007) установлено, что наблюдается активация антигена HLA-DR, особенно сильно выраженная у больных силикозом, ХПБ и ХОБЛ. При заболевании силикозом наблюдается подавление супрессорной функции и стимулирование Т-хелперов. Растворимается гуморальное звено иммунитета, вышедшее из-под контроля угнетенных клеток-супрессоров (Кацнельсон и др., 1995; Данилова, 1998; Жестков, 2001).

Наиболее выражен дисбаланс клеточного звена у больных силикозом и ПКЗ. Количество лимфоцитов и их субпопуляций (CD3+, CD4+, CD8+, CD16+ и соотношение CD4+/CD8+ было значительно ниже, чем в контрольной группе (Косов, 2008). У пациентов, больных силикозом, ПКЗ, ХПБ и ХОБЛ, была максимально снижена фагоцитарная активность (Жестков, 2001; Жестков и др., 2007; Косов, 2008).

Изменение клеточного иммунитета сопровождается изменением уровней иммуноглобулинов в сыворотке крови. При силикозе в сыворотке крови повышается концентрация классов IgA и IgG и понижается IgM. Одновременно активизируется аутоиммунитет и возрастает содержание циркулирующего антигена в крови и противотканевых антител в 3—4 раза (Кацнельсон и др., 1995; Жестков, 2001).

Интенсивно повышается уровень орозомукоида у рабочих, контактирующих с кремнесодержащей пылью и больных силикозом. Однако при прогрессировании силикоза уровень орозомукоида начинает снижаться, что связано, прежде всего, с повреждающим действием фиброгенной пыли, которая вызывает генерацию АФК и окислительную деструкцию фагоцита (Джангозина и др., 1999).

Угольная пыль оказывает влияние и на белковый обмен. Нарушения в спектре белковых фракций отмечаются уже у лиц с подозрением на АСИ: снижается концентрация альбуминов и повышается концентрация α_2 -глобулинов. Интенсивно увеличивается концентрация гаптоглобина (ГП) в сыворотке крови и оксипролина в моче. Частота встречаемости больных ПКЗ или ХПБ с повышенными уровнями ГП очень высока, более 90% (Данилова, 1998; Капцов и др., 2005). Гаптоглобин — белок, синтезируемый в печени α_2 -гликопротеин. Его характерной особенностью является способность к связыванию с гемоглобином с образованием комплекса, обладающего пероксидазным действием. Концентрация ГП многократно увеличивается в ответ на воспаление, тканевые повреждения, опухоль и др.

Анализ имеющихся к настоящему времени данных о действии различных видов пыли на организм человека послужил основанием к возникновению ряда гипотез и теоретических разработок о механизмах, обуславливающих вредное действие пыли.

Согласно работам Б.А. Кацнельсона и соавторов (1995), исходной точкой в патогенезе ПКЗ является прямое активирующее действие на макрофаги частиц диоксида кремния или асбеста. Начальными стадиями развития силикоза являются фагоцитоз и последствия его активации. Состояние активации характеризуется резким повышением бактерицидной, фагоцитарной, киллерной и других функций макрофага, усилением метаболизма и «кислородного взрыва», повышением секреции ферментов. МФ индуцируют растворимые факторы, которые оказывают влияние на лимфоциты. Лимфоциты в свою очередь отвечают выделением

наборов лимфокинов. Однако активирующие дозы одновременно оказывают и повреждающее действие. Автор предположил, что факторами активации клеток являются не столько пылевые частицы, сколько продукты разрушения макрофагов (ПРМ), образующиеся в результате гибели МФ. Под влиянием ПРМ усиливается хемилюминесценция гранулоцитов, стимулируется ПОЛ, повышается потребление кислорода АМ, происходит стимуляция суммарной дегидрогеназной активности и др. ПРМ способны стимулировать синтез ДНК в макрофагах, повышать их миграционную и фагоцитарную активность. При силикозе происходят изменения во всей системе мононуклеарных фагоцитов. Авторы предполагают, что фибробластический процесс при силикозе становится трудно обратимым в результате изменения всей системы мононуклеарных фагоцитов в целом.

Б.Т. Величковским (1994—1998) была создана стройная теория патогенеза пылевых заболеваний органов дыхания, согласно которой ведущей причиной патогенного действия фиброгенной пыли является ее способность стимулировать избыточное образование в легких активных форм кислорода. Все разнообразие патологических изменений, вызываемых фиброгенной пылью, обусловлено ее прооксидантным влиянием. Пылевые частицы оказывают негативное воздействие на организм благодаря способности стимулировать длительное избыточное образование АМ и нейтрофилами бактерицидных радикальных продуктов. Особая ферментная система фагоцитов, встроенная во внешнюю клеточную мембрану, НАДФН-оксидаза, изменяет электронную структуру молекулы кислорода, превращая его в главное оружие бактерицидной защиты клетки — кислородные радикалы (АФК). В бактерицидной защите органов дыхания наряду с АФК принимает участие оксид азота — $\text{NO} \cdot$. Усиленная генерация радикалов кислорода и азота не только определяет судьбу кониофага. С ними связано становление адаптационных процессов и характер клинических и морфологических изменений, лежащих в основе развития пылевой патологии. Сигналом для начала адаптационных преобразований является дефицит энергии, возникающий в кониофаге, генерирующем активные формы кислорода и азота (АФК и АФА). В результате хронического поступления пыли в легких накапливается пылевое депо, вызывающее генерацию АФК и АФА в количестве, превышающем емкость систем АОЗ фагоцитов и приводящем к их гибели. Гибель кониофагов приводит к развитию асептического воспаления. Возрастает синтез медиаторов, формирующих воспалительную реакцию. Постоянная стимуляция процессов свободнорадикального окисления приводит к активации фибробластов и развитию фиброзных изменений в легочной ткани.

R. Shines и соавторы (Schins, Borm, 1999) предложили схему действия пыли при поступлении ее в органы дыхания, в которой отражены главные клеточные пути, связанные с развитием поврежде-

ния легких у шахтеров угольных шахт. Согласно этой схеме, частицы пыли, поступив в органы дыхания, контактируют с альвеолярными макрофагами и эпителиальными клетками. При активации АМ высвобождается широкий спектр продуктов активации: оксиданты, биоактивные липиды, цитокины, протеазы и антипротеазы. Некоторые легочные клетки являются мишенями для этих медиаторов. Избыточные количества СР и цитокинов из АМ поступают в эпителиальные клетки и фибробласты. Эпителиальные клетки в результате их стимуляции частицами пыли, оксидантами и цитокинами также начинают продуцировать цитокины и СР, которые поступают в воспалительные клетки и экстраклеточный матрикс (ЭСМ), включающий коллагены, протеогликаны, эластические волокна. В ЭСМ из фибробластов, нейтрофилов, моноцитов, АМ, эпителиальных клеток поступают СР, протеазы и антипротеазы. СР при этом могут повреждать или способствовать пролиферации эпителиальных или мезенхимальных клеток и тканей, а также ЭСМ.

В результате анализа и обобщения большого количества литературных данных, полученных в последние десятилетия, М. Gulumian (Gulumian et al., 2006) пришел к заключению, что в настоящее время создана основа для понятия механизмов развития пылевых заболеваний органов дыхания. Автор полагает, что взаимодействие диоксида кремния с фагоцитирующими клетками и происходящее в результате этого воспаление с последующим высвобождением фиброгенных факторов рассматривается как фундаментальная основа фиброгенеза. Им представлена схема, отражающая механизмы действия кварца на органы дыхания. Согласно этой схеме пыль кварца индуцирует окислительный стресс, который приводит к угнетению антиоксидантных сил и воспалению. В результате воспалительных процессов выделяются избыточные количества цитокинов, факторов роста, лимфокинов, которые обуславливают пролиферацию фибробластов, оксидативное повреждение клеток и развитие силикоза.

По мнению А.И. Косова (2008), основу патогенеза профессиональных заболеваний легких и ХОБЛ составляет самоподдерживающийся неконтролируемый иммунозависимый воспалительный процесс, индуцируемый различными аэрополлютантами. Дисбаланс цитокинового статуса поддерживает хроническое иммунозависимое воспаление в органах дыхания. Автором были выделены 2 типа нарушения цитокиновой иммунорегуляции: 1-й тип наблюдается при силикозе и ПКЗ и характеризуется резким повышением в сыворотке крови уровней ИЛ-1 β , ИЛ-4, высокой активацией ФНО- α и минимальной концентрацией ИФН- γ ; 2-й тип характерен для ХПБ и ХОБЛ. При этом наблюдается активация ИЛ-8, умеренное снижение уровня интерферона (ИФН- γ), значительное снижение уровней ИЛ-1 β и ФНО- α . (Косов, 2008).

Имеющиеся к настоящему времени материалы по действию минеральной пыли на органы дыхания позволяют прийти к заключению, что в

разработке вопросов патогенеза пылевых заболеваний за последние десятилетия произошли существенные сдвиги. Ряд авторов пришли к заключению, что начальным звеном развития ПЗОД является окислительный стресс, который играет ключевую роль. Теоретические разработки Б.Т. Величковского о ведущей роли ОС в патогенезе ПЗОД подтверждаются в настоящее время многими исследователями (Величковский, 1994; Schins, Borm, 1995, 1999; Vallyathan et al., 2000; Жестков, 2001; Schins et al., 2002; Gulumian et al., 2006)

В последние десятилетия установлен состав и роль многих медиаторов, выделяемых АМ, эпителиальными клетками, нейтрофилами в развитии ПЗОД.

Однако к настоящему времени остаются нерешенными ряд вопросов:

- не выяснен механизм действия целого ряда медиаторов в развитии пневмокониозов и их взаимосвязь между собой;

- отсутствует четкая связь между действием медиаторов и клеточным и гуморальным иммунитетом;

- не разработана теория механизма процессов фиброобразования в легких при поступлении пыли;

- отсутствуют данные о механизмах активации эритроцитов крови, индукции ими СР, процессов ПОЛ и повреждении их клеточных мембран и изменении АОЗ.

ЛИТЕРАТУРА

Байманова А.М. Метаболизм фосфолипидов плазмы крови у шахтеров-угольщиков // Медицина труда и промышленная экология. 1999. № 8. С. 10—12.

Безрукавникова Л.М., Гладкова Е.В. Состояние системы ПОЛ и АОЗ у рабочих производства графитовых изделий // Гигиена и санитария. 1987. № 4. С. 33—35.

Боева С.С. Особенности нарушения иммунитета при экспериментальном пневмокониозе // Экспериментальное доклиническое исследование. Сборник статей. 2009. Вып. 13. С. 2.

Величковский Б.Т. Патогенез профессиональных заболеваний легких пылевой этиологии // Медицина труда и промышленная экология. 1994. № 5. С. 1—8.

Величковский Б.Т. Основные патогенетические механизмы пылевых заболеваний легких пылевой этиологии // Медицина труда и промышленная экология. 1998. № 10. С. 28—32.

Величковский Б.Т. Экологическая пульмонология (роль свободнорадикальных процессов). Екатеринбург, 2003. 141 с.

Данилова Н.И. Научное обоснование критериев клинико-лабораторной диагностики профзаболеваний. Автореф. дисс. докт. мед. наук. М., 1998. 47 с.

Джангозина Д.М., Кулыкбаев Г.А., Салимбаева Б.М. Показатели окислительного метаболизма, нейрогуморальной и гормональной регуляции в конденсате выдыхаемого воздуха при ранних стадиях антракосили-

коза // Медицина труда и промышленная экология. 1999. № 8. С. 13—16.

Жестков А.В. Иммунодиагностика пылевых заболеваний легких. Самара: Мед. ун-т, 2001. 172 с.

Жестков А.В., Косов А.И., Игнатова Н.К., Абдалкин М.Е., Исаева С.Ю., Письменный А.К. Иммуногенетические факторы при профессиональных заболеваниях легких // Уральский медицинский журнал. 2007. № 8 (36). С. 34—37.

Ибраев С.А., Койгельдинова Ш.С., Игимбаева Г.Т., Ермагамбетова Ж.А. Фосфолипиды крови при антракосиликозе в сочетании с вибрационной болезнью // Медицина труда и промышленная экология. 2006. № 4. С. 14—16.

Капцов В.А., Павловская Н.А., Величковский Б.Т. и др. Лабораторная диагностика. Руководство по методам исследования профессиональных, экологически зависимых заболеваний и действия наркотических веществ. М.: Рейнфор, 2005. 265 с.

Кацнельсон Б.А., Алексеева О.Г., Привалова Л.И., Ползик Е.В. Пневмоконозы: патогенез и биологическая профилактика. Екатеринбург: УрО РАН, 1995. 325 с.

Косов А.И. Клинические и иммунологические проявления хронического обструктивного бронхита и пневмоконоза органов дыхания. Автореф. дисс. докт. мед. наук. Самара, 2008. 45 с.

Муравлева Л.Е. Состояние окислительного метаболизма при пылевой патологии органов дыхания. Дисс. докт. мед. наук. Караганда, 1994. С. 96—245.

Фомина В.С., Кузьмина Л.П. Роль системы матричных металлопротеиназ и их ингибиторов в патогенезе профессиональных заболеваний легких // Медицина труда и промышленная экология. 2010. № 7. С. 29—33.

Arcangely G., Cupelly V., Guiliano G. Effects of silica on human lung fibroblast in culture // *Sci Total Environ.* 2001, 270:135—139.

Armutcu F., Altin R., Gürel A., Kart L., Unalacak M., Cimirin A.H. Analysis of carcinoembryonic antigen neuron specific enolase, cytokeratin 21-1 and ferritin levels in coal miners // *Eur J Gen Med.* 2004, 1(1):14-18.

Altindag Z.Z., Baydar T., Isimer A., Sahin G. Neopterin as a new biomarker // *Int Arch Occup Environ Health.* 2003, 76:318—322.

Blackford J.A., Jones W., Dey R.D., Castranova V. Comparison of inducible nitric oxide synthase gene expression and lung inflammation following intratracheal instillation of silica, coal, carbonyl iron or titanium dioxide in rats // *J Toxicol Environ Health.* 1997, 37:1380—1385.

Borm P.I.A., Schins R., Albrecht K. Inhaled particles and lung cancer, part B: paradigms and risk assessment // *Int J Cancer.* 2004, 110:3—14.

Cobben N.A., Drent M., De Vries J., Wouters E.F., Van Dieijen-Visser M.P., Henderson R.F. Serum beta-glucuronidase activity in a population of ex-coalminers // *Clin Biochim.* 1999, 32(8):659—664.

Driscoll K.E. TNF- α and MIP-2 role in particle induced inflammation and regulation by oxidative stress // *Toxicol Lett.* 2000, 112-113:177—183.

Evelo C.T., Bos R.P., Borm P.I. Decreased glutathione content and glutathione S-transferase activity in red blood cells of coal miners with early stages of pneumoconiosis // *Brit J Ind Med.* 1993, 50:633—636.

Gabor S., Anca Z., Zugrava E. In vitro action of Quartz on alveolar macrophage lipid peroxidase // *Arch Envir Health.* 1975, 30:499—501.

Gulumian M., Borm P.J., Vallyathan V., Castranova V., Donaldson K., Nelson G., Murray J. Mechanistically identified suitable biomarkers of exposure, effect, and susceptibility for silicosis and coal-worker's pneumoconiosis: a comprehensive review // *J Toxicol Environ Health B Crit Rev.* 2006, 9:357—395.

Janssen Y.M., Marsh J.P., Absher M.P., Hemenway D., Vacek P.M., Leslie K.O., Borm P.J., Mossman B.T. Expression of antioxidant enzymes in rat lungs after inhalation of asbestos and silica // *J Biol Chem.* 1992, 267:10625—10630.

Kelly M., Kolb M., Bomiani P., Gauldie J. Re-evaluation of fibrogenic cytokines in lung fibrosis // *Curr Pharm Design.* 2003, 9:61—69.

Kuempel E.D., Attfield M.D., Vallyathan V., Lapp N.L., Hale J.M., Smith R.J., Castranova V. Pulmonary inflammation and crystalline silica in respirable coal mine dust: dose-response // *J Biosci.* 2003, 28:61—69.

Morimoto Y., Tanaka J. In vivo studies of man-made mineral fibers — fibrosis-related factors // *Industrial Health.* 2001, 39:106—113.

Nadif R., Oryszczyn M.P., Fradier-Dusch M., Hellier G., Bertrand J.P., Pham Q.T., Kauffmann F. Cross sectional and longitudinal study on selenium, glutathione peroxidase, smoking, and occupational exposure in coal miners // *Occup Environ Med.* 2001, 50:239—245.

Prakova G., Gidikova P., Slavov E., Sandeva G., Stanilova S. The Potential role of neopterin as a biomarker for silicosis // *Trakia J Sciences.* 2005, 3(4):37—41.

Roel P.F., Schins R., Duffin R. Surface modification of quartz inhibitors toxicity, particle uptake and oxidative DNA damage in human lung epithelial cells // *Chem Res Toxicol.* 2002, 15(9):1166—1173.

Schins R.P.F., Borm P.J. Mechanisms and mediators in coal dust induced toxicity // *Ann Occup Hyg.* 1999, 48(1):7—13.

Schins R.P.F., Duffin R., Höhr D., Knaapen A.M., Shi T., Weishaupt C., Stone V., Donaldson K., Borm P.J. Surface modification of quartz inhibitors toxicity, particle uptake and oxidative DNA damage in human lung epithelial cells // *Chem Res Toxicol.* 2002, 15(9):1166—1173.

Schins R.P.F., Borm P.J. Plasma levels of soluble tumor necrosis factor receptors are increased in coal miners with pneumoconiosis // *Eur Respir J.* 1995, 8:1658—1663.

Tivan R.R. Biomarkers of silicosis potential candidates // *Indian J Occup Med.* 2005, 9(3):103—106.

Vallyathan V., Goins M., Lapp L.N., Pack D., Leonard S., Shi X., Castranova V. Changes in bronchoalveolar lavage indices associated radiographic classification in coal miners // *Am J Respir Crit Care Med.* 2000, 162:958—965.