

*logicheskij zhurnal im. I.M. Sechenova*. 2014; 100(10): 1118–29 (in Russian).

8. Denisov E.I., Mercev E.A., Sivochalova O.V., Chesalin P.V. Occupational medicine principles and new concepts: moral damage, evidence-based and uncertainty. *Kazanskij medicinskij zhurnal*. 2009; 90(4): 465–72 (in Russian).

9. International cooperation in occupational medicine. Work-expert. Management. Online service for managing work safety in organization. 24.09.2014. URL: <http://www.trudcontrol.ru/> (in Russian).

10. Tolochek V.A. *Labor psychology*. St-Petersburg: Piter; 2016 (in Russian).

11. Druzhilov S.A., Oleshenko A.M. Human psychic states at work: theoretic analysis of relationships in system «Personality traits — States — Processes». *Psihologicheskie issledovaniya: elektronnyj nauchnyj zhurnal*. 2014; 7(34): 10 (in Russian).

12. Buhtiyarov I.V., Rubcov M.Yu., Kostenko N.A. Contemporary psychologic risk factors and occupational stress manifestations. *Izvestiya Samarskogo NC RAN. Socialnye, gumanitarnye, mediko-biologicheskie nauki*. 2014; 16(5–2): 773–5 (in Russian).

13. Druzhinin V.N. *Psychology of general abilities*. St-Petersburg: Piter; 2007 (in Russian).

14. Bodrov V.A. *Psychology of occupational fitness*. Moscow: PER SE; 2001 (in Russian).

15. Izmerov N.F. Occupational selection in occupational medicine. *Med. truda i prom. ekol*. 2006; 3: 1–6 (in Russian).

16. Bessonov S.P. *Occupational personality deformation*. St-Petersburg: Rech; 2004 (in Russian).

17. Buhtiyarov I.V., Rubcov M.Yu. Occupational burnout, its manifestations and evaluation criteria. Analytic review. *Vestnik Nacionalnogo mediko-hirurgicheskogo centra im. N.I. Pirogova*. 2014; 9: 106–11 (in Russian).

18. Vodopyanova N.E., Starchenkova E.S. *Burnout syndrome: diagnosis and prevention*. St-Petersburg: Piter; 2008 (in Russian).

19. Nikiforov G.S., Maklakov A.G., Shostak I.V., Dubchenko Z.F., Korzhova E.Yu., Veselova E.A., et al. *Psychology of occupational health*. St-Petersburg: Rech; 2006 (in Russian).

20. V.A. Bodrov, ed., Dmitrieva M.A. *Occupational longevity. Psychologic basis of occupational activity*. Moscow: Per SE; Logos; 2007: 416–22 (in Russian).

Поступила 06.04.2018

#### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Дружилов Сергей Александрович (Druzhilov S.A.),

вед. науч. сотрудник отд. экологии человека ФГБНУ «НИИ КПППЗ», канд. психол. наук.

E-mail: druzhilov@mail.ru.

Данилов Игорь Петрович (Danilov I.P.),

зав. лаб. общей и проф. патологии ФГБНУ «НИИ КПППЗ», канд. мед. наук.

E-mail: doktordanilov@mail.ru.

## Обзор литературы

УДК 616–057:612.017.1

Казицкая А.С., Михайлова Н.Н., Жукова А.Г., Горохова Л.Г.

### ИММУННЫЕ МЕХАНИЗМЫ ФОРМИРОВАНИЯ ПРОФЕССИОНАЛЬНОЙ ПЫЛЕВОЙ ПАТОЛОГИИ БРОНХОЛЕГОЧНОЙ СИСТЕМЫ

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем гигиены и профессиональных заболеваний», ул. Кутузова, 23, Новокузнецк, РФ, 654041

В обзоре обобщены современные литературные данные о формировании механизмов иммунного ответа организма на развитие профессиональной пылевой патологии легких. Проведено сравнение экспериментальных данных с результатами клинических обследований работников основных профессий угледобывающей промышленности. Показаны универсальные патогенетические иммунные механизмы, лежащие в основе формирования пылевой патологии легких, а также наличие специфических реакций, ассоциированных с длительностью поступления антигена в организм.

**Ключевые слова:** иммунная система; пылевая патология легких; работники угольных предприятий; пневмокониоз.

**Для цитирования:** Казицкая А.С., Михайлова Н.Н., Жукова А.Г., Горохова Л.Г. Иммунные механизмы формирования профессиональной пылевой патологии бронхолегочной системы. *Мед. труда и пром. экол*. 2018. 6: 33–38. DOI: <http://dx.doi.org/10.31089/1026-9428-2018-6-33-38>

Kazitskaya A.S., Mikhailova N.N., Zhukova A.G., Gorokhova L.G.

IMMUNE MECHANISMS UNDERLYING OCCUPATIONAL BRONCHOPULMONARY DISEASES DUE TO DUST.

Research Institute for Complex Problems of Hygiene and Occupational Diseases, 23, Kutuzova str., Novokuznetsk, Russian Federation, 654041

The review summarizes contemporary literature data on mechanisms of immune response to development of occupational lung diseases due to dust. Experimental data are compared to results of clinical examinations of workers engaged into main occupations of coal extracting industry. The authors demonstrate universal pathogenetic immune mechanisms underlying formation of lung diseases due to dust, and specific reactions associated with duration of antigen intake by the body.

**Key words:** *immune system; lung diseases due to dust; coal enterprises workers; pneumoconiosis.*

**For quotation:** Kazitskaya A.S., Mikhailova N.N., Zhukova A.G., Gorokhova L.G. Immune mechanisms underlying occupational bronchopulmonary diseases due to dust. *Med. truda i prom. ekol.* 2018.6: 33–38. DOI: <http://dx.doi.org/10.31089/1026-9428-2018-6-33-38>

Изучение влияния вредных промышленных веществ на иммунный статус организма является актуальной проблемой в связи с тем, что система иммунитета одной из первых реагирует на воздействие неблагоприятных факторов окружающей и производственной среды. Многочисленные исследования свидетельствуют о ключевом значении характера иммунного ответа на процесс формирования пылевой патологии легких [1–4].

Исследования иммунного статуса у работников основных профессий угольных предприятий позволили выявить как однотипные, так и разнонаправленные изменения. В работах одних авторов показана активация гуморального звена иммунной системы у больных с пылевой патологией органов дыхания на фоне супрессии клеточного иммунитета. Так, в исследованиях С.С. Боевой [5] и О.М. Газизова [6] выявлено угнетение Т-системы иммунитета, снижение фагоцитарной активности нейтрофилов и гиперфункция В-системы. Наличие Т-клеточной недостаточности как у малостажированных (до 10 лет), так и высокостажированных рабочих (более 10 лет) подтверждают исследования Л.А. Андриенко [1]. У пациентов с пневмокониозом выявлено подавление клеточного звена иммунитета, коррелирующее со стажем пылевого воздействия. При этом выявлено цитотоксическое действие пыли на лимфоциты, способствующее развитию лимфопении и угнетению клеточного звена иммунитета у пациентов с патологией бронхолегочной системы [7,8].

На модели экспериментального антракосиликоза показано, что вдыхание угольно-породной пыли на ранних сроках приводит к запуску гуморального звена иммунитета с последующим развитием воспалительного процесса на фоне баланса между субпопуляциями Т-лимфоцитов, обеспечивающего полноценное развитие иммунного ответа. Длительное поступление антигена характеризуется нарушением в системе иммунорегуляции, преобладанием Th–1, хронизацией воспалительного процесса с выраженным проявлением антракосиликоза [9].

В некоторых исследованиях показана супрессия гуморального иммунного ответа, зависящего от про-

цессов активации, пролиферации и дифференцировки лимфоцитов, функции макрофагов, Т- и В-клеток. В исследованиях, проводимых на высокостажированных пациентах с профессиональной патологией дыхательной системы, выявлено значительное уменьшение продукции IgA, свидетельствующее об ослаблении противоинфекционного иммунитета и перенапряжении защитных механизмов на гуморальном уровне [10]. Работы ряда авторов также указывают на угнетение показателей гуморального звена иммунитета и фагоцитарной активности нейтрофилов в сочетании с дыхательной недостаточностью. При этом исследователи делают акцент на формировании замкнутого круга: под влиянием инфекции усиливается воспаление и степень дыхательной недостаточности; в свою очередь, гипоксия способствует развитию вторичной иммунной недостаточности и инфекционно-воспалительного процесса в бронхолегочной системе [11,12].

Анализ данных литературы позволяет говорить о том, что пневмокониоз сопровождается развитием вторичной иммунной недостаточности. Длительное поступление в организм производственной пыли способствует развитию вторичных клеточных, а в ряде случаев — и комбинированных иммунодефицитов [1,13,14]. При этом формирование вторичного иммунодефицитного состояния зачастую обусловлено не прямым поражением иммунокомпетентных клеток, а гиперстимуляцией иммунной системы, ее разбалансировкой и нарушениями регуляторных механизмов [15].

Развитие пылевой патологии легких определяется универсальным патогенетическим механизмом, в основе которого лежит неконтролируемый самоподдерживающийся иммунозависимый воспалительный процесс [2,10,16]. Персистированию воспалительного процесса при бронхолегочных заболеваниях способствует миграция в очаг воспаления фагоцитарно-активных (нейтрофилов, макрофагов) и иммунокомпетентных клеток, являющихся основными источниками воспалительных медиаторов [17,18].

Продукты распада нейтрофилов способствуют целенаправленной миграции моноцитов периферической

крови, которые в очаге воспаления трансформируются в макрофаги, запускающие синтез цитокинов с последующей активацией ими всех иммунных клеток. Многими авторами показано повышение продукции провоспалительных цитокинов (TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-6) у больных пылевыми заболеваниями органов дыхания, свидетельствующее о высокой активности воспаления в легочной ткани. Концентрация данных медиаторов находится в прямой зависимости от степени тяжести заболевания и интенсивности прогрессирования патологического процесса [1,16,19,20].

Повышение продукции TNF- $\alpha$  у больных силикозом свидетельствует не только о разворачивании воспалительного процесса, но и о наличии деструктивных изменений в легочной ткани [2]. Клинические данные согласуются с результатами экспериментальных исследований, свидетельствующих об активации синтеза медиаторов воспаления на начальных стадиях развития пылевой патологии легких, что позволяет рассматривать их как ранние биомаркеры при воздействии фиброгенной пыли на организм [21,22,23].

Хроническое нарушение баланса между популяциями лимфоцитов и их продуктами способствует развитию иммунопатологических состояний. Исследования, проведенные на стажированных шахтерах, подтверждают роль Т-клеточного дисбаланса в развитии иммунного воспаления, тканевой деструкции и фибропластических процессов [1].

В случае несостоятельности местных защитных реакций цитокины попадают в общую циркуляцию, обуславливая системное развитие острофазового ответа организма. Распространяясь с кровью, цитокины стимулируют гепатоциты печени к синтезу и секреции белков острой фазы воспаления (БОФВ), особенностью которых является высокая корреляция их концентрации с активностью и стадией заболевания. При обследовании шахтеров-угольщиков с профессиональной патологией легких выявлено повышение концентрации БОФВ — гаптоглобина,  $\alpha$ 1-антитрипсина ( $\alpha$ 1-АТ) и  $\alpha$ 1-кислого гликопротеида (орозомукоида), свидетельствующее о разворачивании воспалительного процесса [1,7,24]. Кроме того, имеются данные, что  $\alpha$ 1-АТ при профессиональном хроническом бронхите выступает не только как БОФВ, но и как ингибитор протеиназ (в частности нейтрофильной эластазы). Ингибирование протеаз и нейтрализация токсичных молекул рассматриваются как приспособительные реакции, направленные на ограничение развития патологического процесса.

Несмотря на важную роль нейтрофилов и макрофагов в развитии иммунного ответа, они сами способны повреждать окружающие ткани и органы. Ферменты, выделяемые стимулированными макрофагами (коллагеназа, эластаза и др.), вызывают местные тканевые повреждения, способствуя склерозированию тканей. Расщепление эластических волокон под действием эластазы является важным патогенетическим фактором развития эмфиземы легких [25–27].

Поражающее действие макрофагов способствует развитию острых и хронических воспалительных процессов, образованию гранулем и т. п. Показано также супрессорное воздействие альвеолярных макрофагов (АМ) на пролиферативный ответ Т-лимфоцитов. В исследованиях *in vitro* выявлена способность данных клеток модулировать Т-клеточный ответ по трем направлениям: предоставлять антиген; супрессировать нормальный ответ; оставаться иммунологически инертными, что крайне важно для развития нормального или извращенного иммунного ответа в отдельных участках легочной ткани. Возможно, для эффективной защиты легочной ткани необходима нормальная взаимосвязь между функциями предоставления антигена и супрессии. В ходе многочисленных исследований выявлено, что гибель макрофагов с последующим выходом их содержимого, а также активная выработка супероксидных и лизосомальных ферментов приводят к разрастанию волокнистой соединительной ткани и развитию фиброза [8,13,28].

Ранние стадии фиброгенеза сопровождаются расщеплением компонентов внеклеточного матрикса специфическими матриксными металлопротеиназами (ММП) — протеолитическими ферментами, играющими важную роль как в физиологических процессах, так и при развитии патологии [29,30,31]. Показано, что в развитии бронхолегочной патологии наибольшее значение приобретают: ММП-1, 2, 3, 8, 9 и 12 [27,32,33]. Продуцируясь в неактивной форме, ММП активируются другими протеолитическими ферментами, в частности, нейтрофильной эластазой (NE), участвующей в естественной деградации матриксных белков и играющей важную роль в регуляции воспаления. Выявлена способность NE проявлять как провоспалительные, так и противовоспалительные свойства. Заболевания бронхолегочной системы, в том числе пневмокониоз и хронический пылевой бронхит, сопровождаются избыточной продукцией NE. По мнению ряда авторов, это может быть связано с притоком нейтрофилов и их активацией в очаге воспаления, а также с недостаточностью ингибиторов протеаз, приводящей к повреждению респираторного эпителия, компонентов тканевого матрикса и формированию фиброза [25,34,35].

В формировании и прогрессировании профессиональных заболеваний легких ключевую роль играет окислительный стресс, развитие которого происходит раньше, чем возникновение самого заболевания органов дыхания. Длительная чрезмерная активация макрофагов приводит к незавершенному фагоцитозу, т. е. неспособности фагоцитирующих клеток в полной мере нейтрализовать пылевые частицы [2,10]. Стимулируя фагоциты, мелкодисперсные частицы фиброгенной пыли способствуют повышенному образованию в легочной ткани активных форм кислорода (АФК) и оксида азота (NO), при этом повреждение клеток опосредовано не прямым воздействием АФК на клеточные структуры, а активацией комплекса повреждающих реакций [7,23,36,37]. По-

казано, что развитие пневмокониоза, силикоза и других форм легочной патологии сопровождается повреждением функции фагоцитов в виде развивающейся в них внутриклеточной гипоксии и энергодефицитного состояния. У шахтеров с пылевой патологией легких выявлены существенные нарушения процессов окислительного метаболизма: активация свободнорадикального окисления, дисбаланс показателей антиоксидантной защиты, повышение перекисного окисления липидов, коррелирующие со стажем работы [1,8,17,19,35].

#### **Заключение.**

Таким образом, развитие иммунного ответа при воздействии на организм вредных промышленных веществ может пойти по двум направлениям. С одной стороны, благодаря готовности системы мононуклеарных фагоцитов и ее отдельных звеньев включиться в процесс инициации и поддержания воспалительной реакции, организм способен успешно элиминировать патогенные агенты и последствия их деятельности. В данном случае можно говорить о развитии «классического» воспаления, направленного на уничтожение чужеродного агента в очаге воспалительной реакции с помощью местных защитных механизмов.

С другой стороны при длительном воздействии патогенного фактора, вызывающего дисбаланс регуляторных механизмов, макрофаги и их продукты могут способствовать развитию внутриклеточных и внутрисосудистых повреждений, в результате которых местные иммунные реакции становятся несостоятельными и иммунный ответ приобретает генерализованную форму.

Развивается системное воспаление, которое характеризуется полисиндромностью и фазоспецифичностью, в динамике формирования которого исходные провоспалительные механизмы теряют свою защитную функцию и становятся основной движущей силой возникновения патологического процесса.

#### **СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ (см. REFERENCES стр. 14,17,18, 20,22,23,28,30,31,33,35,37)**

1. Андриенко Л.А., Песков С.А., Смирнова Е.А. Состояние клеточного и гуморального иммунитета при пылевом производственном воздействии. *J of Siberian Medical Sciences*. 2014; 1: 36–42.
2. Бабанов С.А., Будащ Д.С. Состояние иммунной системы и вопросы диагностики при пылевых заболеваниях легких. В кн.: *Актуальные вопросы пульмонологии у работающего населения — инновации и перспективы*: М-алы Всеросс. научно-практич. конф. Новосибирск. 2017: 7–14.
3. Панев Н.И. Иммуновоспалительные механизмы и эндотелиальная дисфункция в развитии атеросклероза у шахтеров с пылевой патологией легких. *Мед. иммунология*. 2017; 19, (S): 416.
4. Шпагина Л.А., Потеряева Е.А., Котова О.С., Шпагин И.С., Смирнова Е.А. Актуальные проблемы пульмонологии в современной профпатологической клинике. *Мед. труда и пром. экол.* 2015; 9: 11–14.
5. Боева С.С. Особенности нарушений отдельных звеньев иммунитета при пневмокониозе и их коррекция в эксперименте. *Вестник неотложной и восстановит. мед.* 2009; 10 (4): 469–471.
6. Газизов О.М. Иммунологические показатели у горнорабочих с патологией верхних дыхательных путей. В кн.: *Актуальные проблемы медицины труда*: М-алы XI Межрегиональной научно-практической конф. с международным участием. Под ред. В.В. Захаренкова. Новокузнецк. 2005: 47–9.
7. Жестков А.В. Иммунодиагностика пылевых заболеваний легких. *Иммунопатология, аллергология, инфектология*. 2000; 1: 63–7.
8. Павловская Н.А., Рущкевич О.П. Биомаркеры для ранней диагностики последствий воздействия угольной пыли на организм шахтеров. *Мед. труда и пром. экол.* 2012; 9: 36–42.
9. Захаренков В.В., Казницкая А.С., Михайлова Н.Н., Романенко Д.В., Жданова Н.Н., Жукова А.Г. Влияние вредных производственных факторов на иммунный статус организма. *Мед. труда и пром. экол.* 2017; 12: 19–23.
10. Косарев В.В., Жестков А.В., Бабанов С.А., Косов А.И. Клинико-функциональные особенности профессиональных заболеваний легких, вызванных воздействием малофиброгенных промышленных аэрозолей. *Пульмонология*. 2008; 4: 56–61.
11. Панев Н.И., Захаренков В.В., Амбросова М.О., Коротенко О.Ю., Ердеева С.В., Суржикова Г.С. О взаимосвязи иммунной реактивности, цитокинового статуса и вентиляционных нарушений у больных с пылевой патологией органов дыхания. М-алы III Всеросс. съезда врачей-профпатологов. Новосибирск. 2008: 416–7.
12. Пиктушанская Т.Е. Особенности формирования и течения пневмокониоза у шахтеров Восточного Донбасса в современных условиях. *Мед. труда и пром. экол.* 2014; 2: 10–4.
13. Измеров Н.Ф., Дуева Л.А., Милишников В.В. Иммунологические аспекты современных форм пневмокониозов. *Мед. труда и пром. экол.* 2000; 6: 1–6.
14. Хаитов Р.М. Физиология иммунной системы. *Росс. физиологический ж-л им. Сеченова*. — 2000; 86 (3): 252–267.
15. Казницкая А.С., Уланова Е.В., Фоменко Д.В. Экспериментальный поиск биохимических маркеров ранней диагностики профессиональных заболеваний. *Вестник Кузбасской гос. педагогической академии*. 2013; 26 (1): 50–5.
16. Величковский Б.Т. Патогенез и классификация пневмокониозов. *Мед. труда и пром. экол.* 2003; 7: 8–13.
17. Казницкая А.С., Жукова А.Г., Бугаева М.С., Жданова Н.Н. Взаимосвязь липидного профиля и иммунного статуса в динамике длительного воздействия на организм угольно-породной пыли (экспериментальные исследования). *Медицина в Кузбассе*. 2017; 4: 12–8.
18. Фоменко Д.В., Горохова Л.Г., Панев Н.И., Казницкая А.С., Бондарев О.И. Клинико-экспериментальные исследования метаболического ответа организма на хроническое воздействие угольно-породной пыли. *Мед. труда и пром. экол.* 2011; 2: 15–21.
19. Аверьянов А.В. Роль нейтрофильной эластазы в патогенезе хронической обструктивной болезни легких. *Цитокины и воспаление*. 2007; 6 (4): 3–8.
20. Пинегин Б.В., Карсонова М.И. Макрофаги: свойства и функции. *Иммунология*. 2009; 30 (4): 241–9.
21. Фомина В.С., Кузьмина Л.П. Оценка содержания матриксных металлопротеиназ (ПРО-ММП-1, ММП-2,8)

и их ингибитора (ТИМП-1) у больных профессиональными заболеваниями легких. *Мед. труда и пром. экол.* 2010; 7: 29–33.

29. Потеряева О.Н. Матриксные металлопротеиназы: строение, регуляция, роль в развитии патологических состояний (обзор литературы). *J of Siberian Medical Sciences.* 2010; 5: 7–17.

32. Шойхет Я.Н., Кореновский Ю.В., Мотин Ю.Г., Лепилов А.В., Лель Н.В. Роль матриксных металлопротеиназ при воспалительных заболеваниях легких. *Проблемы клинич. медицины.* 2008; 15 (3): 99–101.

34. Коган Е.А., Тьюнг Ф.В., Демура С.А. Механизм ремоделирования легочной ткани при прогрессировании идиопатического легочного фиброза. *Архив патологии.* 2010; 72 (4): 30–6.

36. Ушатикова О.Н., Кузьмина Л.П., Горблянский Ю.Ю. Вклад производственных факторов в развитие атерогенных дислипидемий у шахтеров-угольщиков. *Мед. труда и пром. экол.* 2006; 12: 11–7.

## REFERENCES

1. Andrienko L.A., Peskov S.A., Smirnova E.L. State of cellular and humoral immunity in occupational dust exposure. *J of Siberian Medical Sciences.* 2014; 1: 36–42 (in Russian).

2. Babanov S.A., Budash D.S. Immune system state and diagnosis in lung diseases due to dust. In: *Topical problems of pulmonology in working populations — innovations and prospects: Materials of Russian scientific and practical conference.* Novosibirsk, 2017: 7–14 (in Russian).

3. Panev N.I. Immune inflammatory mechanisms and endothelial dysfunction in atherosclerosis development in miners with lung diseases due to dust. *Med. immunologiya.* 2017; 19: 416 (in Russian).

4. Shpagina L.A., Poteryaeva E.L., Kotova O.S., Shpagin I.S., Smirnova E.L. Topical problems of pulmonology in contemporary occupational therapy clinic. *Med. truda i prom. ekol.* 2015; 9: 11–4 (in Russian).

5. Boeva S.S. Features of certain immunity links disorders in pneumoconiosis and their correction in experiments. *Vestnik neotloznoj i vosstanovitelnoj med.* 2009; 10; 4: 469–71 (in Russian).

6. Gazizov O.M. Immunologic parameters in miners with upper respiratory tract diseases. In: V.V. Zaharenkov, ed. *Topical problems of occupational medicine: Materials of XL Inter-regional scientific and practical conference with international participation.* Novokuzneck. 2005: 47–9 (in Russian)

7. Zhestkov A.V. Immune diagnosis of lung diseases due to dust. *Immunopatologiya, allergologiya, infektologiya.* 2000; 1: 63–7 (in Russian).

8. Pavlovskaya N.A., Rushkevich O.P. Biomarkers for early diagnosis of miners' exposure to coal dust consequences. *Med. truda i prom. ekol.* 2012; 9: 36–42 (in Russian).

9. Zaharenkov V.V., Kazickaya A.S., Mihajlova N.N., Romanenko D.V., Zhdanova N.N., Zhukova A.G. Influence of occupational hazards on immune state. *Med. truda i prom. ekol.* 2017; 12: 19–23 (in Russian).

10. Kosarev V.V., Zhestkov A.V., Babanov S.A., Kosov A.I. Clinical and functional features of occupational pulmonary diseases caused by exposure to low-fibrogenic occupational aerosols. *Pulmonologiya* 2008; 4: 56–61 (in Russian)

11. Panev N.I., Zaharenkov V.V., Ambrosova M.O., Korotenko O.Yu., Erdeeva S.V., Surzhikova G.S. On relationships between immune reactivity, cytokine state and ventilation disorders in patients with respiratory diseases due to dust. Materials of III Russian congress of occupational therapists. Novosibirsk; 2008: 416–7 (in Russian)

12. Piktushanskaya T.E. Features of formation and course of pneumoconiosis in miners of East Donbass nowadays. *Med. truda i prom. ekol.*, 2014; 2: 10–14 (in Russian).

13. Izmerov N.F., Dueva L.A., Milishnikova V.V. Immunologic aspects of contemporary types of pneumoconiosis. *Med. truda i prom. ekol.* 2000; 6: 1–6 (in Russian).

14. Perić I., Arar D., Barisić I., Goić-Barisić I., Pavlov N., Tocilj J. Dynamics of the lung function in asbestos pleural disease. *Arh. Hig. Rada Toksikol.* 2007; 58 (4): 407–12.

15. Haitov P.M. Physiology of immune system. *Rossijskij fiziologicheskij zhurnal im. Sechenova.* 2000; 86(3): 252–67 (in Russian).

16. Kazickaya A.S., Ulanova E.V., Fomenko D.V. Experimental search of biochemical markers for early diagnosis of occupational diseases. *Vestnik Kuzbasskoj gosudarstvennoj pedagogicheskoy akademii.* 2013; 1 (26): 50–5 (in Russian).

17. Dahlgren C., Karlsson A. Respiratory burst in human neutrophils. *J. Immunol. Methods.* 1999; 232 (1–2): 3–14.

18. Martin T.R., Frevert C.W. Innate immunity in the lungs. *Proceedings of the American Thoracic Society.* 2005; 2 (5): 403–11.

19. Velichkovskij B.T. Pathogenesis and classification of pneumoconioses. *Med. truda i prom. ekol.* 2003; 7: 8–13 (in Russian).

20. Marchand-Adam S., Guillon F., Brauner M., Valeyre D. Chronic beryllium disease: a model of interaction between environmental exposure and genetic predisposition. Pathogenesis and clinical features (Part 2). *Rev. Mal. Respir.* 2005; 22: 271–87.

21. Kazickaya A.S., Zhukova A.G., Bugaeva M.S., Zhdanova N.N. Relationship of lipid profile and immune state in dynamics of long exposure to coal stock dust (experimental studies). *Medicina v Kuzbasse.* 2017; 4: 12–8 (in Russian)

22. Arcangeli G., Cupelli V., Giuliano G. Effects of silica on human lung fibroblast in culture. *Sci. Total Environ.* 2001; 270 (1–3): 135–9.

23. Gulumian M., Borm P.J., Vallyathan V., Castranova V., Donaldson K., Nelson G., et al. 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 (5): 357–95.

24. Fomenko D.V., Gorohova L.G., Panev N.I., Kazickaya A.S., Bondarev O.I. Clinical experimental studies of metabolic response to chronic exposure to coal stock dust. *Med. truda i prom. ekol.* 2011; 2: 15–21 (in Russian).

25. Averyanov A.V. Role of neutrophil elastase in pathogenesis of chronic obstructive lung disease. *Citokiny i vospalenie.* 2007; 6(4): 3–8 (in Russian).

26. Pinegin B.V., Karsonova M.I. Macrophages: properties and functions. *Immunologiya.* 2009; 30(4): 241–49 (in Russian).

27. Fomina B.C., Kuzmina L.P. Evaluation of matrix metalloproteinases (PRO-MMP-1, MMP-2,8) and their inhibitor (TIMP-1) contents in patients with occupational pulmonary diseases. *Med. truda i prom. ekol.* 2010; 7: 29–33 (in Russian).

28. Hou Z., Ye Q. Immunomodulatory effects of regulatory T cells in the lung fibrosis. *Zhonghua Lao Dong Wei Sheng Zhi Ye Bing Za Zhi.* 2015; 33 (3): 237–40.

29. Poteryaeva O.N. Matrix metalloproteinases: structure, regulation, role in development of pathologic states (review of literature). *J of Siberian Medical Sciences*. 2010; 5: 7–17 (in Russian).
30. Foronjy R.F., Okada Y., Cole R., D'Armiento J. Progressive adult-onset emphysema in transgenic mice expressing human MMP-1 in the lung. *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.* 2003; 284; 5: 727–37.
31. Visse R., Nagase H. Matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases: structure, function, and biochemistry. *Circulation Res.* 2003; 92 (8): 827–39.
32. Shojhet Ya.N., Korenovskij Yu.V., Motin Yu.G., Lepilov A.V., Lel N.V. Role of matrix metalloproteinases in inflammatory diseases of lungs. *Problemy klinicheskoy mediciny*. 2008; 3 (15): 99–101 (in Russian).
33. Gipson T.S., Bless N.M., Shanley T.P., Crouch L.D., Bleavins M.R., Younkin E.M. et al. Regulatory effects of endogenous protease inhibitors in acute lung inflammatory injury. *J. Immunol.* 1999; 162 (6): 3653–62.
34. Kogan E.A., Tyung F.V., Demura S.A. Mechanism of lung tissue remodelling in progressive idiopathic pulmonary fibrosis. *Arhiv patologii*. 2010; 72(4): 30–6 (in Russian).
35. Churg A., Wright J.L. Proteases and emphysema. *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2005; 11 (2): 153–9.
36. Ushatikova O.N., Kuzmina L.P., Gorblyanskij Yu.Yu. Contribution of occupational factors into development of atherogenic dyslipoproteinemias in coal miners. *Med. truda i prom. ecol.* 2006; 12: 11–7 (in Russian).
37. Fubini B., Hubbard A. Reactive oxygen species (ROS) and reactive nitrogen species (RNS) generation by silica in inflammation and fibrosis. *Free Radic. Biol. Med.* 2003; 34 (12): 1507–16.

Поступила 06.04.2018

#### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

- Казницкая Анастасия Сергеевна (*Kazitskaya A.S.*),  
ст. науч. сотр. лаб. медико-генетич. иссл. ФГБНУ «НИИ КПППЗ», канд. биол. наук.  
E-mail: anastasiya\_kazitskaya@mail.ru.
- Михайлова Надежда Николаевна (*Mikhailova N.N.*),  
зав. лаб. эксп. гигиенических иссл. ФГБНУ «НИИ КПППЗ», д-р биол. наук, проф.  
E-mail: narmih@mail.ru.
- Жукова Анна Геннадьевна (*Zhukova A.G.*),  
зав. лаб. медико-генетич. иссл. ФГБНУ «НИИ КПППЗ»,  
д-р биол. наук.
- Горохова Лариса Геннадьевна (*Gorokhova L.G.*),  
вед. науч. сотр. лаб. эксп. гигиенических иссл. ФГБНУ  
«НИИ КПППЗ», канд. биол. наук.

УДК 613.63:615

Горохова Л.Г.<sup>1,2</sup>, Уланова Е.В.<sup>1</sup>, Шавцова Г.М.<sup>1</sup>, Ердеева С.В.<sup>1</sup>, Блажина О.Н.<sup>1</sup>

### СОСТОЯНИЕ ЗДОРОВЬЯ РАБОТАЮЩИХ В ХИМИКО-ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ОТРАСЛИ

<sup>1</sup>ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем гигиены и профессиональных заболеваний», ул. Кутузова, 23, Новокузнецк, РФ, 654041;

<sup>2</sup>Новокузнецкий институт (филиал) ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный университет», ул. Циолковского, 23, Новокузнецк, РФ, 654041

Обобщены современные литературные данные о неблагоприятном влиянии химических факторов на состояние здоровья работающих на химико-фармацевтических предприятиях. Среди профессиональных и производственно обусловленных заболеваний работников химико-фармацевтической промышленности ведущие места занимают заболевания, причиной которых является длительная работа в условиях относительно невысоких концентраций вредных веществ. Проведено сравнение результатов клинических обследований работников ОАО «Органика» в 1985 и 2009–2016 гг. Установлена неблагоприятная картина с преобладанием болезней органов дыхания, что говорит о необходимости тщательного изучения токсического действия веществ, используемых или получаемых в процессе синтеза лекарственных препаратов.

**Ключевые слова:** фармацевтическое производство; состояние здоровья; профессиональные заболевания; токсическое действие.

**Для цитирования:** Горохова Л.Г., Уланова Е.В., Шавцова Г.М., Ердеева С.В., Блажина О.Н. Состояние здоровья работающих в химико-фармацевтической отрасли. *Мед. труда и пром. ecol.* 2018. 6: 38–42. DOI: <http://dx.doi.org/10.31089/1026-9428-2018-6-38-42>

Gorokhova L.G.<sup>1,2</sup>, Ulanova E.V.<sup>1</sup>, Shavtsova G.M.<sup>1</sup>, Erdeeva S.V.<sup>1</sup>, Blazhina O.N.<sup>1</sup>

HEALTH STATE OF WORKERS IN CHEMICAL AND PHARMACEUTIC INDUSTRY.