

С.А. Песков, Е.А. Потеряева, Н.Г. Никифорова

## О ПРОГНОСТИЧЕСКОМ ЗНАЧЕНИИ НЕКОТОРЫХ ФЕНОТИПИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ ГРУПП КРОВИ, РЕАКТИВНОСТИ НЕЙТРОФИЛОВ И ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ ПРИ ПНЕВМОКОНИОЗЕ

НИИ гигиены МЗ РФ, Государственная медицинская академия, Новосибирск

Представлены результаты исследования по определению биологических маркеров (БМ) на основе изучения фенотипических особенностей групп крови, биоцидности нейтрофилов крови, реакций перекисного окисления липидов (ПОЛ) и антиокислительной активности в эритроцитах, предопределяющих высокую чувствительность или резистентность к пылевому фактору и сроки развития пневмокониоза (ПК).

**Ключевые слова:** пневмокониозы, биологические маркеры, нейтрофилы, эритроциты, фенотипы групп крови, перекисное окисление липидов.

Распространенность ПК и возрастающий уровень экономического ущерба от пылевых заболеваний легких заставляет искать новые подходы к их первичной профилактике. Актуальность проблемы также обусловлена высокой степенью инвалидизации больных ПК, что определяется неуклонным прогрессированием и необратимостью кониотического процесса, ранним формированием осложнений, отсутствием специфических методов лечения [8]. В этих условиях первичная профилактика и прогнозирование течения ПК на основе поиска БМ, определяющих механизмы индивидуальной предрасположенности и устойчивости к действию пылевых аэрозолей, приобретают особое значение.

Превентивный подход к различным аспектам ПК невозможен без учета и анализа комплекса иницирующих факторов, к числу которых относится наследственная предрасположенность к заболеванию. Уже давно установлена достоверная взаимосвязь особенностей антигенного спектра HLA, групп крови по системе АВ0, дерматоглифической картины с генетической предрасположенностью к ПК [4, 9, 15, 16].

Вопрос о связи наследуемых фенотипических характеристик групп крови с предрасположенностью к ПК в литературе практически не освещен. Между тем характер распределения и встречаемость антигенов как носителей иммунологических свойств и переносчиков генетической информации, несомненно, оказывает влияние на чувствительность каждого индивидуума к различным патологическим фак-

торам экзогенного и эндогенного характера [10, 12, 14].

В развитии ПК особая роль принадлежит макрофагам (МФ) и нейтрофилам (Н). Взаимодействие МФ и Н с промышленными аэрозолями приводит к генерации цитотоксичных активных форм кислорода [1].

Несмотря на обширную литературу, посвященную вопросам патогенеза ПК, практически не изучены биоцидность Н и процессы липопероксидации и антиокислительной активности в эритроцитах в зависимости от фенотипических характеристик групп крови. Установлено, что для прогрессирования ПК характерен цитокинный дисбаланс с гиперпродукцией провоспалительных цитокинов [5].

Целью данной работы являлось изучение биоцидности нейтрофилов; процессов ПОЛ эритроцитов в зависимости от фенотипов групп крови у больных ПК.

**Материал и методики.** Обследовано 123 больных ПК мужчин, средний возраст которых составил  $50,6 \pm 0,75$  года. Среди них: обрубщики, формовщики, дробеструйщики, огнеупорщики, бурильщики, взрывники, горнорабочие очистного забоя (ГРОЗ), подземные машинисты бурового станка, взрывники, электро- и газосварщики. Различия в группах по возрасту были недостоверны. I клиническую группу составили больные силикозом (32 человека), II — больные антракозом (49 человек), III — больные "электросварочным" ПК (42 человека). Контрольную группу составили 30 здоровых доноров того же возраста, не имеющих

контакта с пылевым фактором. При обследовании использовали методы физикальных, рентгенологических, инструментальных и лабораторных исследований. Бицидность нейтрофилов оценивалась путем определения спонтанного и индуцированного (зимоаном, кремнеземом) НСТ-теста (сНСТ, иНСТ) [7]. В методическом плане, использование в качестве тест-системы нейтрофилов больных ПК с последующим воздействием кремнеземом имеет больше преимуществ: оценивается в НСТ-тесте, с одной стороны, функциональное состояние нейтрофилов, с другой — их чувствительность к дитоксичной пыли. Фенотипы эритроцитов по системам АВ0 и Rh определяли с помощью диастигнумов на основе моноклональных антител ("Гематолог", Москва). Фенотипирование эритроцитов по системам MN, P, Льюис производилось иммунными сыворотками для судебно-медицинских целей (НИИ вакцин и сывороток, Санкт-Петербург). Биохимическими методами определялись продукты ПОЛ (диеновые конъюгаты, малоновый диальдегид) и эндогенные антиоксиданты (каталаза, SH-группы). Гемолизат отмытых эритроцитов использовали для определения диеновых конъюгатов (ДК) [2], малонового диальдегида (МДА) [3], SH-групп [11] и каталазы [6]. Статистическая обработка данных осуществлялась по общепринятым методикам с дополнительным определением критерия  $\chi^2$  и коэффициента ассоциации Вульфа.

**Результаты.** В зависимости от стажа работы с промышленными аэрозолями на момент постановки диагноза ПК все клинические

группы были разделены на две подгруппы: лица со стажем 8—15 лет (всего 73 человека) и лица со стажем контакта с пылевым фактором — 16—40 лет (всего 50 человек).

В контрольной группе распределение эритроцитарных фенотипов соответствовало популяционному и не противоречило данным литературы [13].

Полученные результаты показали различие в распространенности фенотипа системы P и связанных с ним двухкомпонентных сочетаний систем АВ0 и Rh. Выявлено статистически достоверное накопление лиц, среди рано заболевших ПК, обладающих фенотипами  $AR^+$  (32,9 %,  $\chi^2 = 5,9$ ),  $Rh^- P^-$  (15,0 %,  $\chi^2 = 5,28$ ) и  $ARh^-$  (13,7 %,  $\chi^2 = 4,73$ ) при одновременном повышении показателей биоцидности нейтрофилов, показателей ДК и МДА и снижении показателей каталазы и сульфгидридной активности в эритроцитах. В результате проведения корреляционного анализа выяснилось, что наиболее значительная положительная связь этих фенотипов имеется с показателями сНСТ-теста, кремнезем-иНСТ-теста, ДК, МДА, каталазой и SH-группами.

У больных с поздними сроками развития ПК определялась по показателю "относительного риска" ассоциативная связь с фенотипами:  $ORh^+$  (30 %;  $RR = 2,88$ ),  $OP^+$  (22 %;  $RR = 2,74$ ),  $Rh^+ P^+$  (46,6 %;  $RR = 2,78$ ) на фоне низкой биоцидности нейтрофилов, умеренной интенсификации реакций ПОЛ и мобилизацией антиокислительных ресурсов в эритроцитах. При проведении корреляционного анализа между поздним развитием ПК,

**Особенности клинического течения и сроки развития различных форм ПК у больных с ранним и поздним развитием заболевания**

Показатель, характеризующий развитие ПК	Сравнительная характеристика ПК с ранними (n = 50) и поздними (n = 73) сроками развития	Силиков	Антракоз	"Электросварочный" ПК
Средний стаж работы во вредных условиях	Меньше	В 1,3 раза	В 1,25 раза	В 1,3 раза
Средний стаж работы на момент постановки диагноза	Меньше	В 1,9 раза	В 1,8 раза	В 1,8 раза
Средние сроки появления первых признаков ПК	Меньше	В 4,5 раза	В 2,5 раза	В 2,13 раза
Средняя длительность ПК	Больше	В 3,2 раза	В 1,9 раза	В 1,83 раза
Прогрессирование ПК	Больше	В 4,3 раза	В 3,0 раза	В 1,53 раза
Развитие дыхательной недостаточности	Больше	В 2,22 раза	В 1,54 раза	В 1,88 раза
Преобладание узелкового типа фиброза над интерстициальным	Больше	В 4,2 раза	В 3,17 раза	В 3,57 раза

Примечание. Различия статистически достоверны,  $p < 0,01$ .

фенотипами групп крови выявлены наиболее выраженные связи с показателями сНСТ, зимозан и кремнезем-иНСТ, каталазой, SH-группами, ДК, МДА.

Каких-либо закономерностей в распределении фенотипов групп крови в зависимости от формы ПК обнаружено не было.

У больных с ранним развитием ПК, по сравнению с поздним, выявляется меньший стаж работы во вредных условиях до начала заболевания, меньший стаж работы на момент постановки диагноза, более ранние сроки появления первых признаков ПК, при большей длительности заболевания и быстром прогрессировании ПК. При этом отмечается более выраженная клиническая картина с преобладанием рентгеноморфологических изменений в виде узелкового фиброза. При поздних сроках развития заболевание, напротив, медленнее прогрессирует, отличаясь стертой клинической картиной, рентгеноморфологически чаще проявляется интерстициальным типом легочного фиброза (таблица).

Таким образом, по нашему мнению, генетические факторы детерминируют повышенную или пониженную биоцидность нейтрофилов, сцепленную с определенными фенотипическими характеристиками групп крови при ПК, и это, в конечном итоге, влияет на сроки развития и характер клинического течения заболевания.

**В ы ы о д ы.** 1. Генетические факторы определяют возможность раннего развития и прогрессирования пневмокозиоза. 2. У рано заболевших пневмокозиозом (через 8—15 лет от начала контакта с пылью) имеется быстро прогрессирующее течение заболевания. Для него характерны фенотипы групп крови  $AP^+$ ,  $Rh^+P^+$ ,  $ARh^+$ , высокая биоцидность нейтрофилов, интенсификация процессов ПОЛ по уровню малонового диальдегида и диеновых конъюгатов наряду с депрессией и истощением эндогенных антиоксидантов (каталазы и SH-групп). 3. Для поздно заболевших (через 16—40 лет от начала контакта с пылью) характерно медленное прогрессирование ПК. Это сочетается с фенотипами групп крови  $OP^+$ ,  $Rh^+P^+$ ,  $ORh^+$ . При этом характерны более низкая биоцидность нейтрофилов, умеренная интенсификация реакций перекисного окисления липидов с мобилизацией антиоксидантных ресурсов в эритроцитах. 4. Определение БМ (фенотипов

групп крови, показателей биоцидности нейтрофилов, показателей липопероксидации и антиоксидантной активности в эритроцитах) может быть рекомендовано при проведении медицинских осмотров рабочих пылеопасных профессий и в профцентрах с целью оценки индивидуального риска и прогноза течения ПК.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Величковский Б.Т., Коркина А.Г., Черемисина З.П. и др. // В кн.: Борьба с силикозом. — М., 1986. — Т. 12. — С. 174—187.
2. Верболович В.П. // Лаб. дело. — 1989. — № 12. — С. 57.
3. Гончаренко М.С., Латинова А.М. // Там же. — 1985. — № 1. — С. 60—61.
4. Горбатовский Я.А., Морозова О.А., Лотош Е.А., Лузина Ф.И. // Мед. труда. — 1996. — № 7. — С. 13—16.
5. Кацнельсон Б.А., Алексеева О.Г., Привалова Л.И., Ползик Е.В. Пневмокозиозы: патогенез и биологическая профилактика. — Екатеринбург, 1995.
6. Королюк М.А., Иванова Л.И., Майорова И.Г., Токарев В.Е. // Лаб. дело. — 1988. — № 1. — С. 16—18.
7. Маянский Д.Н., Цырендоржиев Д.Д., Макарова О.П. и др. Определение биоцидности лейкоцитов. — Новосибирск, 1996.
8. Милишничкова В.В., Монаenkova А.М., Никитина А.С. и др. // Мед. труда. — 1995. — № 5. — С. 30—33.
9. Набринский С.И. // Гиг. труда. — 1991. — № 9. — С. 14—16.
10. Прокоп О., Гелер В. Группы крови человека. — М., 1991.
11. Рубина Х.М., Романчук Л.А. // Вопр. мед. химии. — 1961. — Т. 7, вып. 6. — С. 652—655.
12. Сплицын В.А., Макаров С.В., Пай Г.В. // Вестн. РАМН. — 2000. — № 5. — С. 27—32.
13. Туманов А.К., Томилин В.В. Наследственный полиморфизм изоантитенов и ферментов крови в норме и патологии человека. — М.: Медицина, 1969.
14. Шабалин В.И., Серова Л.Д. Клиническая иммуногенетология. — М., 1988.
15. Emar A.M., Zaghlone A.M., Mahmoud A.H. // Egypt. J. Occup. Med. — 1977. — Vol. 51. — P. 1—6.
16. Polzik E.V., Katsnelson V.A., Kochneva M.Yu., Kasantsev V.S. (Ползик Е.В., Кацнельсон Б.А., Кочнева М.Ю., Казанцев В.С.) // Med. Lavoro. — 1990. — Vol. 81, № 2. — P. 87—95.

Поступила 15.02.01