

Получена: 28 марта 2016 / Принята: 15 апреля 2016 / Опубликовано online: 6 мая 2016

УДК [616.2-57] (035.3)

ОСОБЕННОСТИ ГЕНЕТИЧЕСКОГО ПОЛИМОРФИЗМА ГЕННЫХ ЛОКУСОВ И МОРФОФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ ПРИЗНАКОВ ПРИ ПЫЛЕВОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ

Борис Б. Фишман¹, <http://orcid.org/0000-0002-2211-5998>

Талгат Н. Хайбуллин², <http://orcid.org/0000-0003-1886-0538>

Светлана Н. Мякишева^{1,3}, <http://orcid.org/0000-0001-9702-3759>

¹ Новгородский Государственный Университет имени Ярослава Мудрого,
г. Великий Новгород, Россия

² Государственный Медицинский Университет города Семей, г. Семей, Казахстан

^{1,3} Управление Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав
потребителей и благополучия человека по г. Санкт-Петербургу,
г. Санкт-Петербург, Россия.

Резюме

Введение. Особенности метаболизма большинства веществ в организме определяются сложной системой ферментативных реакций. Результаты исследований в этой области позволяют обосновать критерии индивидуального прогноза риска развития профессиональных заболеваний и так называемой “экологически или производственно обусловленной патологии”, более разносторонне и аргументировано вести профилактику, медицинский контроль за здоровьем работающих, решать вопросы профессиональной ориентации, рационального трудоустройства лиц со специфическими фено- и генотипическими особенностями организма

Цель исследования: Проведение анализа наследственного полиморфизма по комплексу биохимических систем при одновременном определении активности или уровня ферментных и других белков и гликопротеидов, играющих непосредственную роль в развитии воспалительных и деструктивных процессов, а также оценка нейро-эндокринной системы, как главного фактора реализации генотипа и регуляции основных жизненных функций у работающих в условиях неблагоприятной производственной среды.

Методы: Клинико-иммунологическое, экспериментальное, проспективное исследование 415 рабочих комбината огнеупоров с диагнозами профессиональных заболеваний бронхо-легочной системы. В сравнительном плане были проведены биохимические и генетические исследования у пациентов бронхо-легочными заболеваниями непрофессионального генеза (БЛЗнг). Группа контроля - 250 практически здоровых лиц, не имевших профессионального контакта, а также хронических и острых заболеваний бронхо-легочной системы. В комплекс показателей были включены белковые системы, играющие важную роль в патогенетических механизмах развития заболеваний бронхо-легочной системы.

Информированное согласие рабочих на обследование имеется.

Результаты: Представленные в работе данные указывают, что генетические маркеры крови могут использоваться для индивидуального прогнозирования вероятности развития ХЗЛ у работающих в условиях воздействия промышленной пыли наряду с другими факторами риска и резистентности. Их ценность неравнозначна как применительно к отдельным показателям, так и в отношении различных нозологических форм ХЗЛ. Это с учетом значительной лабильности иммунологической реактивности вызывает необходимость в дифференцированном использовании иммунологических маркеров при прогнозировании вероятности формирования ХЗЛ при действии промышленной пыли.

Выводы: 1. Результаты комплексных гигиенических, экспериментальных, клинико-физиологических и генетических исследований позволяют с уверенностью рассматривать

хронические пылевые заболевания легких, как мультифакториальные, в формировании которых принимают участие не только промышленная пыль, но и разнообразные эндогенные и генетические факторы. 2. Системный анализ полученных данных является научным обоснованием новой генетической концепции первичной профилактики профессиональных заболеваний и может использоваться при различных клинических состояниях.

Ключевые слова: Генетические маркеры, фенотипирование, пылевая болезнь легких

Summary

THE FEATURES GENETIC POLYMORPHISM OF GENE LOCI AND MORPHO-PHYSIOLOGICAL TRAITS IN DUST PULMONARY DISEASE

Boris B. Fishman¹, <http://orcid.org/0000-0002-2211-5998>

Talgat N. Khaibullin², <http://orcid.org/0000-0003-1886-0538>

Svetlana N. Myakisheva^{1,3}, <http://orcid.org/0000-0001-9702-3759>

¹ Novgorod State University of a name of Jaroslav Mudrogo, Veliky Novgorod, Russia

² Semey State Medical University, Semey, Kazakhstan

^{1,3} Management of Federal service on supervision in sphere of protection of the rights of consumers and well-being of the person on Saint-Petersburg, St-Petersburg, Russia.

Introduction. Features of the metabolism of most substances in the body are determined by a complex system of enzymatic reactions. Research results in the art can justify the criteria of individual risk prognosis of occupational diseases and the so-called "ecologically production or due to pathology," more versatile and given reason conduct prevention, medical monitoring of workers, professional orientation to solve the issues of rational employment of persons with specific genotypic and phenotypic characteristics of the organism.

Objective: To conduct analysis of the hereditary polymorphism on the complex biological systems at the same time determining the activity or level of enzyme and other proteins and glycoproteins which play a direct role in the development of inflammatory and destructive processes, as well as the evaluation neuro-endocrine system, as the main factor the genotype and the regulation of the main the vital functions among workers in an unfavorable production environment.

Methods: Clinical and immunological, experimental, prospective study of 415 workers from the plant refractories diagnosis of occupational diseases of broncho-pulmonary system. Biochemical and genetic studies were carried among patients broncho-pulmonary diseases unprofessional genesis in comparative terms. The control group – 250 generally healthy persons without occupational contact, as well as chronic and acute diseases of the broncho-pulmonary system. In complex of parameters were included protein systems, which play an important role in the pathogenetic mechanisms of diseases of the broncho-pulmonary system. The workers on survey have informed consent.

Results: presented in the work data indicates that the blood genetic markers can be used to predict chance of developing an individual CLD in workers conditions in industrial dust impacts, along with other risk factors and resistance. Their value is not equivalent as applied to individual indicators, and in relation different nosologic forms CLD. This is considering the significant lability of immunological reactivity is a need for a differentiated use of immunological markers in predicting the probability of formation of CLD at industrial dust action.

Conclusions: 1. Results of complex hygienic, experimental, clinical, physiological and genetic studies allow us to confidently consider chronic dust lung disease as multifactorial, in the formation which take part not only the industrial dust, but also a variety of endogenous and genetic factors. 2. System analysis of the data is a scientific justification new genetic concept of primary prevention occupational diseases and can be used in a variety of clinical conditions.

Keywords: Genetic markers, phenotyping, dust lung disease.

Түйіндеме

ӨКПЕНІҢ ШАҢДЫ АУЫРУЫ КЕЗІНДЕГІ МОРФОФИЗИОЛОГИЯЛЫҚ БЕЛГІЛЕРІ МЕН ГЕНДІ ЛОКУСТАРДЫҢ ГЕНЕТИКАЛЫҚ ПОЛИМОРФИЗМІНІҢ ЕРЕКШЕЛІКТЕРІ

Борис Б. Фишман¹, <http://orcid.org/0000-0002-2211-5998>

Талгат Н. Хайбуллин², <http://orcid.org/0000-0003-1886-0538>

Светлана Н. Мякишева^{1,3}, <http://orcid.org/0000-0001-9702-3759>

¹ Ярослав Мудрый атындағы Новгород Мемлекеттік Университеті, Великий Новгород қ., Ресей

² Семей қаласының Мемлекеттік Медицина Университеті, Семей қ., Қазақстан

³ Санкт-Петербург бойынша тұтынушылар құқықтарын және адам саулығын қорғау саласындағы қадағалау бойынша Федералды қызмет Басқармасы, Санкт-Петербург қ., Ресей.

Кіріспе. Организмдегі көптеген заттар метаболизмінің ерекшеліктері ферментативтік реакциялардың күрделі жүйесімен анықталады. Осы аймақтағы зерттеу нәтижелері кәсіби аурулардың жеке даму қаупін және «экологиялық және өндірістік негізделген патология» критерийлерін негіздеуге, профилактиканы жан-жақты және аргументтеп жүргізуге, жұмысшылардың денсаулығын медициналық бақылауға, профессиональді бағыт сұрақтарын шешуге, организмнің фенотип және генотипті ерекшеліктері бар адамдарды ұтымды жұмыспен қамтамасыз етуге мүмкіндік береді.

Зерттеу мақсаты: Тұқым қуалау полиморфизмін биохимиялық жүйелер кешенін бір мезетте қабынулық және деструктивті процесстер дамуында негізгі роль атқаратын ферменттер және басқа белоктар мен гликопротеидтер деңгейі немесе белсенділігі бойынша сараптама жүргізу, сонымен қатар жағымсыз өндірістік орта шарттарында жұмысшылардың негізгі өмірлік функцияларын реттеуінің және генотип реализациясының негізгі факторы ретінде нейроэндокринді жүйені бағалау.

Әдістер: Бронх-өкпелік жүйенің кәсіби аурулары диагнозымен отқа төзімділік комбинатының 415 жұмысшысына клиническі-иммунологиялық эксперименталды перспективті зерттеулер. Кәсіби емес генезді бронх-өкпелік аурулары бар науқастарға салыстырмалы жоспарда биохимиялық және генетикалық зерттеулер жүргізілді. Бақылау тобы - 250 денісау адам, кәсіби қатынаста болмаған, бронх-өкпе жүйесінің жедел және созылмалы аурулары жоқ. Көрсеткіштер кешеніне бронх-өкпе жүйесі аурулары дамуының патогенетикалық механизмдерінде маңызды роль атқаратын нәруыздық жүйе енгізілді.

Жұмысшылардың зерттеуге ақпараттанған келісімі бар.

Нәтижелері: Жұмыста ұсынылған мәліметтер көрсетуі бойынша қанның генетикалық маркерларын өндірістік шаң және басқа қауіп факторлары және резистенттілік шарттарында жұмыс істейтін адамдарда СӨА (созылмалы өкпе ауруларының) жекеше даму мүмкіндігін болжау үшін қолдануға болады. Олардың бағалылығы жеке көрсеткіштерге де, СӨА әртүрлі нозологиялық формаларында қатысты бір келкі емес. Иммунологиялық реактивтіліктің лабилділігі есебінен өндірістік шаң әсерінен СӨА даму мүмкіндігін болжауда иммунологиялық маркерларды дифференциалды қолдануда қажеттілік туады.

Қорытынды: 1. Кешендік, гигиеналық, эксперименталды, клиническі-физиологиялық және генетикалық зерттеулер, өкпенің созылмалы шаңдық ауруларының пайда болуында мультифакторлы себептері ретінде тек өндірістік шаң ғана емес, сонымен қатар әр түрлі эндогенді және генетикалық факторлардың әсері бар екенін қарастырады.

2. Алынған деректердің жүйелі талдауы біріншілік кәсіптік аурулардың жаңа генетикалық концепциямен ғылыми негіздемесі болып табылады. Және олар клиникалық жағдайларда қолданылады.

Негізгі сөздер: Генетикалық маркерлер, фенотиптеу, өкпенің шаңды ауыруы.

Библиографическая ссылка:

Фишман Б.Б., Хайбуллин Т.Н., Мьякишева С.Н. Особенности генетического полиморфизма генных локусов и морфофизиологических признаков при пылевой болезни легких // Наука и Здоровоохранение. 2016. №2. С. 93-105.

Fishman B.B., Khaibullin T.N., Myakisheva S.N. The features genetic polymorphism of gene loci and morpho-physiological traits in dust pulmonary disease. *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2016, 2, pp. 93-105.

Фишман Б.Б., Хайбуллин Т.Н., Мьякишева С.Н. Өкпенің шаңды ауыруы кезіндегі морфофизиологиялық белгілері мен генді локустардың генетикалық полиморфизмінің ерекшеліктері // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2016. №2. Б. 93-105.

Введение

Как известно, в основе наследственной предрасположенности к болезням лежит широкий генетический полиморфизм человека по биохимическим, иммунологическим, физиологическим признакам [7,6,16,5,8,9,19, 21, 23-24]. В настоящее время известны десятки тысяч таких полиморфных систем [7, 31, 36]. Особенности метаболизма большинства веществ в организме определяются сложной системой ферментативных реакций [22, 42]. Этот факт сопряжен с существованием дискретного биохимического полиморфизма и сводится к наличию разных вариантов ферментных и других белков [1-3, 10-15]. Такая изменчивость в обычных естественных условиях относится к нормальной генетической вариабельности, определяющей индивидуальные особенности протекания биохимических реакций у разных людей [17-18, 20, 25-28]. Однако, при резко изменившихся условиях окружающей среды или при воздействии вредных производственных факторов, аллели некоторых локусов, представляющие нормальный балансированный полиморфизм в естественных условиях среды, могут стать "патологическими" и играть роль предрасполагающих наследственных факторов [29,32,30, 33-35,37-42].

Необходимость изучения генетико-биохимического статуса в ответных реакциях организма на воздействие вредных факторов производственной и окружающей среды очевидна [7,6,16]. Результаты исследований в

этой области позволяют обосновать критерии индивидуального прогноза риска развития профессиональных заболеваний и так называемой "экологически или производственно обусловленной патологии", более разносторонне и аргументировано вести профилактику, медицинский контроль за здоровьем работающих, решать вопросы профессиональной ориентации, рационального трудоустройства лиц со специфическими фено- и генотипическими особенностями организма [6].

Цель исследования – проведение анализа наследственного полиморфизма по комплексу биохимических систем при одновременном определении активности или уровня ферментных и других белков и гликопротеидов, играющих непосредственную роль в развитии воспалительных и деструктивных процессов, а также оценка нейро-эндокринной системы, как главного фактора реализации генотипа и регуляции основных жизненных функций у работающих в условиях неблагоприятной производственной среды.

Материалы и методы исследования

В настоящем клинико-иммунологическом исследовании нами представлены биохимические и генетические данные, полученные от 415 человек с диагнозами профессиональных заболеваний бронхо-легочной системы. В сравнительном плане были проведены биохимические и генетические исследования у пациентов бронхо-легочными заболеваниями

непрофессионального генеза (БЛЗнг). В эту группу входили больные с острой пневмонией, бронхиальной астмой, хроническим бронхитом, саркоидозом легких, туберкулезом легких, бронхоэктатической болезнью. Информированное согласие рабочих на обследование имеется.

При анализе полученных данных в качестве контроля использовались результаты

генетико-биохимических исследований – 250 практически здоровых лиц, не имевших профессионального контакта, а также хронических и острых заболеваний бронхо-легочной системы. В комплекс показателей были включены белковые системы, играющие важную роль в патогенетических механизмах развития заболеваний бронхо-легочной системы (таблица 1).

Таблица 1.

Изученные генетико-биохимические полиморфные системы.

ЛОКУС	ФЕНОТИП
HP - гаптоглобин	1-1; 2-1; 2-2
TF - трансферрин	C ₁ C ₁ ; C ₁ C ₂ ; C ₁ C ₃ ; C ₁ D; C ₃ D; C ₂ C ₂ ; C ₂ C ₃ ; C ₃ C ₃
GC - витамин-D-транспортирующий белок	1F1F; 1F1S; 1F2; 1S1S; 1S2; 2-2; 1SR; 2SR; FR
C3- компонент комплемента	FF; FS; SS
PI - ингибитор протеиназ	M ₁ M ₁ ; M ₁ M ₂ ; M ₁ M ₃ ; M ₂ M ₂ ; M ₂ M ₃ ; M ₃ M ₃ ; ZZ
PGM1 - фосфоглюкомутаза	1+1+; 1+1-; 1+2+; 1+2-; 1-1-; 1-2+; 2+2+; 2+2-; 1-2-; 2-2-
GLO1 - глиоксалаза	1-1; 2-1; 2-2

Результаты исследования и их обсуждение

Сравнительный анализ гематологического фенотипа здоровых и больных ХЗЛ, подвергающихся воздействию промышленной пыли выявил разнонаправленные изменения его различных усредненных показателей, неравнозначные для отдельных нозологических форм и, как правило, не выходящие за пределы нормы. Это позволяет расценивать данные изменения как проявление адаптационно-приспособительных процессов и затрудняет использование показателей гематологического фенотипа для индивидуального прогнозирования вероятности формирования ХЗЛ при действии органической и силикатной пыли.

Функциональные исследования состояния вегетативной нервной системы путем определения «вегетативного портрета» также указывают на ее участие в формировании ХЗЛ. Одним из эндогенных факторов риска развития этих заболеваний (и прежде всего БА) является парасимпатикотония (p<0,001). Симпатикотония и амфотония, по-видимому, способствуют формированию резистентности к действию промышленной пыли. Полученные результаты позволяют использовать "вегетативный портрет", как один из

функциональных маркеров для прогнозирования БА.

Результаты исследования клинико-функциональных показателей состояния здоровья рабочих, подвергающихся воздействию промышленной пыли, свидетельствуют о важнейшем значении большинства из них для диагностики и прогнозирования ХЗЛ. Особенно ценными в этом отношении являются субъективно-физикальные, вентиляционные и рентгенологические маркеры ХЗЛ, обладающие наибольшей информативностью. Повышенный риск ХЗЛ может определяться замедлением мукоцилиарного клиренса и парасимпатикотонией. Прогностическое значение клинико-физиологических маркеров неравнозначно как для каждого из них в отдельности, так и в отношении различных нозологических форм ХЗЛ. Это обуславливает необходимость дифференцированного подхода к использованию данной группы маркеров для прогнозирования ХЗЛ при действии промышленной пыли.

Изучение лабораторных показателей состояния основных систем иммунитета показало, что при действии промышленной пыли могут развиваться разнообразные нарушения иммунологической реактивности как у здоровых рабочих, так и у больных ХЗЛ.

Анализ нарушений в Т-системе иммунитета позволил установить их неравнозначность, как в отношении различных показателей, так и применительно к отдельным формам ХЗЛ. Наибольшее прогностической ценностью обладают те нарушения в Т-системе иммунитета, которые выражаются в изменении относительного содержания активных и тотальных Т-лимфоцитов, а также в дисбалансе субпопуляций (Тх/Тс) при $p < 0,001$.

Нарушения в В-системе иммунитета были выражены в меньшей степени, чем в Т-системе. Наибольшей прогностической ценностью для ХЗЛ обладают абсолютное и относительное количество В-лимфоцитов периферической крови, а для ХБ и уровень ЦИК ($p < 0,001$). При этом информативность показателей В-системы неравнозначна для разных форм ХЗЛ, что требует дифференцированного их использования при прогнозировании.

Анализ нарушений в фагоцитарной системе иммунитета позволил установить, что у здоровых и больных ХЗЛ ее показатели изменяются неоднозначно относительно отдельных признаков. Их прогностическая ценность определяется прежде всего абсолютным количеством нейтрофилов и резервом фагоцитоза ($p < 0,001$).

Результаты экспериментально-генетического исследования позволяют заключить, что чувствительность организма к действию промышленной пыли, а также интенсивность и характер реакции на воздействие последней зависит от индивидуальных генетических особенностей, т.е. в значительной степени определяется генотипом. Это указывало на целесообразность проведения генетического скрининга факторов риска ХЗЛ при действии промышленной пыли и выявлении генетических маркеров гиперчувствительности и резистентности к последней.

В основу генетического скрининга было положено явление генетического полиморфизма многих генных локусов и морфофизиологических признаков. Продукты полиморфных генных локусов условно были разделены на иммуногенетические и генетикобиохимические маркеры.

Результаты иммуногенетических исследований свидетельствуют о том, что иммуногенетические системы, определяющие антигенную специфику тканей индивида, могут принимать участие в формировании ХЗЛ при действии промышленной пыли. Это указывает на определенную роль генетической компоненты в формировании данных заболеваний. Характер и степень самостоятельного вклада отдельных генов и их аллелей различны: одни из них оказывают протективное действие и, следовательно, повышают риск развития ХЗЛ, другие играют превентивную роль, снижая вероятность развития болезни. При этом имеет место определенная «нозологическая специфика» иммуногенетических маркеров, т.е. значение последних для разных форм ХЗЛ может быть различным. Специальная статистическая обработка (сетевой анализ) и систематизация полученных данных позволили выявить информативные иммуногенетические маркеры, пригодные для прогнозирования ХЗЛ при действии промышленной пыли (таблица 1).

Так, для ХЗЛ в целом протективными маркерами являются HLA-B16, HLA-B12, и ABO-A(II) ($p < 0,05$); превентивными - ABO-AB(IV) ($p < 0,01$) и HLA-B18 ($p < 0,05$). Для ХБ протективными маркерами являются HLA-B12 и HLA-B16 ($p < 0,05$); превентивными - ABO-AB(IV) ($p < 0,05$) и HLA-B18 ($p < 0,01$). В целом из 36 идентифицированных иммуногенетических маркеров в патогенез ХЗЛ при действии промышленной пыли включаются от 11,1% до 22,2%, в зависимости от "нозологической специфики". Остальные 88,9% - 77,8% аллелей непосредственного участия в формировании болезни, по-видимому, не принимают. Однако это не исключает их косвенного влияния на степень чувствительности к промышленной пыли.

В качестве генетико-биохимических маркеров использовались продукты 9 полиморфных генетических систем (всего 43 маркера). Результаты этих исследований свидетельствуют о том, что в формировании ХЗЛ при действии промышленной пыли наряду с иммуногенетическими могут принимать участие и генетико-биохимические системы. Это является еще одним

доказательством важной роли генетической компоненты в развитии данных заболеваний. Характер и степени самостоятельного вклада отдельных маркеров генетико-биохимических систем различны: одни из них обладают протективными свойствами и, следовательно, повышают риск развития ХЗЛ, другие оказывают превентивное влияние, снижая вероятность формирования болезни. При этом также имеет место "нозологическая

спецификация" генетико-биохимических маркеров: роль последних для различных форм ХЗЛ неоднозначна. Так для ХЗЛ в целом протективными маркерами являются PGM-2A-2B, α -I-ИП-М3-3 и ESD-I-I; превентивными – С3- F, ESD-1-2 и α -I-ИП-М1-I. Для ХБ проективными маркерами являются PGM -2A-2B, α -I-ИП-М1-3 и α -I-ИП-М3-3; превентивными - α -I-ИП-М1-I и α -I-ИП-М2-2.

Таблица 1.

Частота встречаемости достоверно информативных генетических маркеров у здоровых и больных ХЗЛ.

Генетический маркер	Частота (%)		
	Здоровые	ХЗЛ	ХБ
HLA-B5	16,66	13,08	11,11
HLA-B12	3,43	9,34*	12,50*
HLA-B13	5,88	1,86	1,38
HLA-B14	11,76	8,41	8,33
HLA-B16	1,96	7,47*	6,94*-
HLA-B18	5,88	0,93*	0,00**
HLA-B21	3,92	7,47	5,55
HLA-B22	3,92	3,73	4,16
HLA-B27	6,86	2,80	4,16
ABO-O(I)	50,00	43,69	47,62
ABO-O(II)	26,63	36,14*	29,76
ABO-O(IV)	7,95	1,69**	2,39*
Rh (-)	12,74	8,41	9,53
Tf-2-3	1,41	1,80	1,34
HP-I-I	11,33	9,92	12,01
HP-2-2	41,50	48,64	45,33
Gc-2-2	7,54	5,40	6,66
α -I-ИП-М1-I	63,68	45,94*	40,00*
α -I-ИП-М2-2	7,54	3,60	1,33*
α -I-ИП-М3-3	0,95	4,50*	5,33*
α -I-ИП-М1-2	18,39	27,83	29,33
α -I-ИП-М1-3	8,49	14-13	20,00*
C3-F	8,02	1,80*	2,66
PGMI-IA	36,32	27,92	32,00
PGMI-IA-2B	7,08	5,44	5,33
PGMI-2A-2B	1,88	10,81*	9,33*
АСР-АА	9,47	9,00	8,00
АСР-ВВ	43,13	36,04	38,66
ESD-I-I	76,88	89,18*	85,33
ESD-1-2	20,29	9,92*	13,32
AK-I-2	7,58	6,36	5,33

Примечание: * - $p < 0,05$, ** - $p < 0,01$, *** - $p < 0,001$

В целом из 43 идентифицированных генетико-биохимических маркеров непосредственное участие в формировании ХЗЛ при действии промышленной пыли принимают от 11,6% до 25,6% в зависимости от "нозологической спецификации". Остальные 88,4% -74,4%, фенотипов, видимо, непосредственного участия в формировании ХЗЛ не принимают. Однако не исключается возможность их косвенного влияния на индивидуальную чувствительность к промышленной пыли.

При оценке отличий маркеров от группы здоровых (рисунок 1) при ХЗЛ установлено, что

большую информативность имеют такие маркеры, как ESD-I-I, O-O(II), a-I-III-MI-2, PGMI-2A-2B, Hp-2-2, a-I-III-MI-3, HLA-B12, HLA-B16 ($P < 0,001$) и HLA-B21, a-I-III-M3-3 при $P < 0,01$.

При ХБ отмечается несколько иные отличия (рисунок 2). Так, наибольшие отличия отмечаются по таким маркерам, как a-1-III-MI-3 и a-1-III-MI-2 (при $P < 0,001$), HLA-B12, ESD-I-I и PGMI-2A-2B (при $P < 0,01$) и HLA-B16, a-1-III-M3-3, Hp-2-2, ABO-O(II), HLA-B21 (при $P < 0,05$). По таким маркерам как Hp-1-1 и HLA-B22 отличия от контрольной группы отсутствовали ($P > 0,05$).

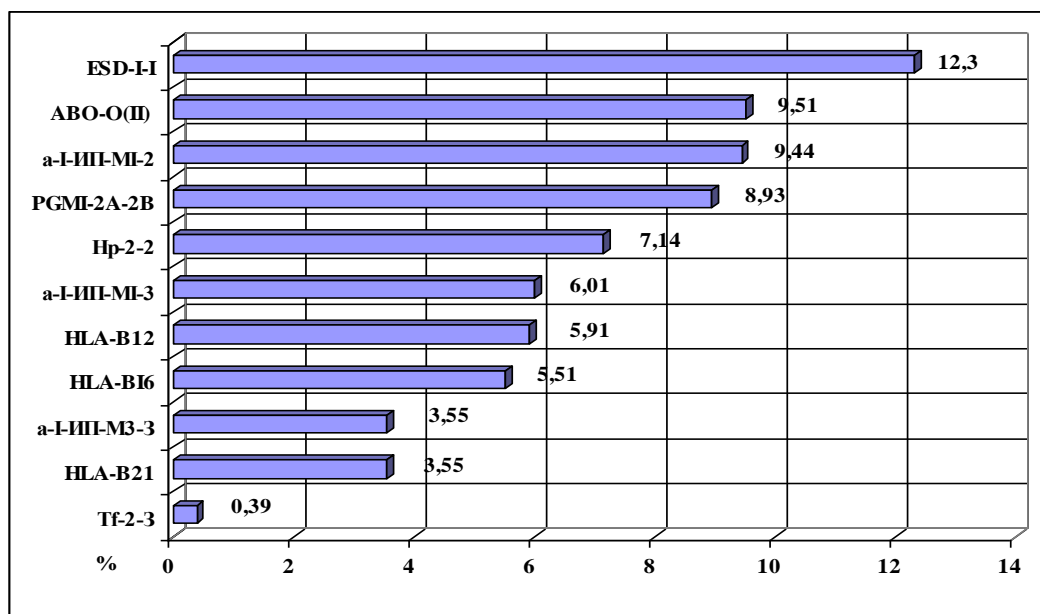


Рисунок 1. Характеристика значимости отличий маркеров при ХЗЛ от группы здоровых

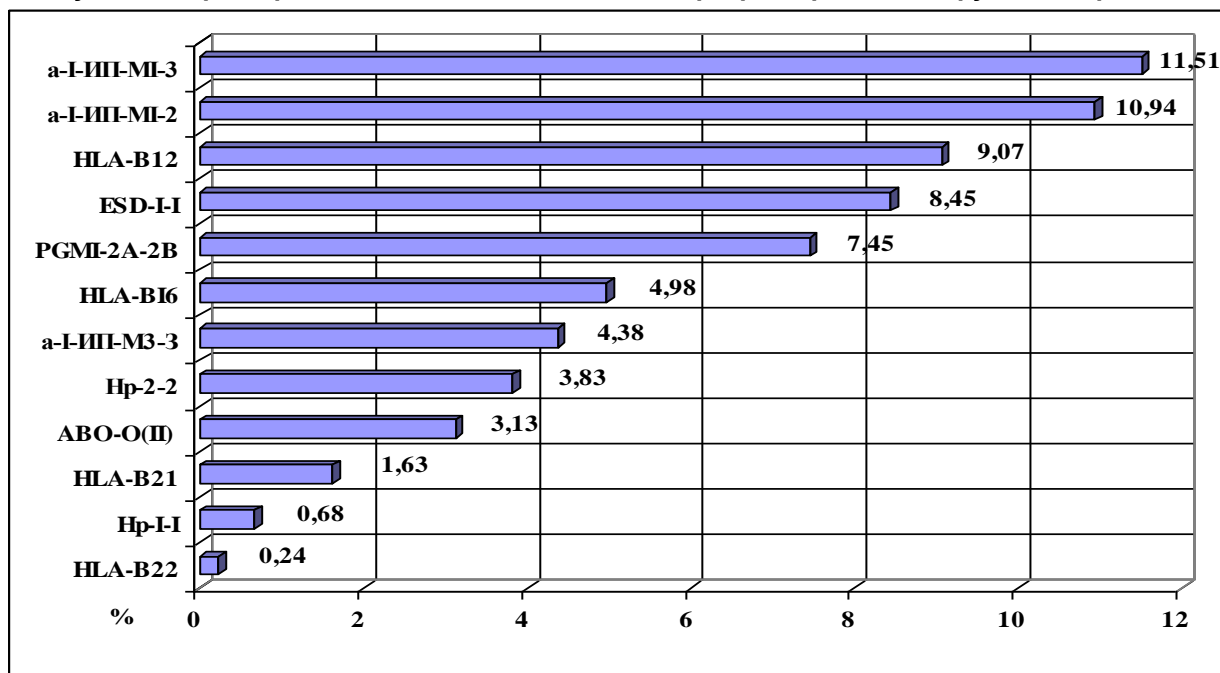


Рисунок 2. Характеристика значимости отличий маркеров при ХБ от группы здоровых.

Для ХБ в отличие от ХЗЛ характерны следующие маркеры - HLA-B22, Hр-I-I, а-I-ИП-МI-3. Данные маркеры являются специфическими только для ХБ и могут служить маркерами при индивидуальном профотборе рабочих для невозможности работы в условиях запыленности.

Выявление генетических факторов, определяющих индивидуальный риск развития ХЗЛ при действии промышленной пыли может осуществляться не только на биохимическом, а и на более высоком фенотипическом уровне путем идентификации морфофизиологических признаков. Сравнительное изучение 14 таких признаков у здоровых и больных ХЗЛ подтвердило это положение. Прогностическая ценность морфофизиологических маркеров неоднозначна для разных форм ХЗЛ. Для прогнозирования ХЗЛ в целом и ХБ наиболее информативными являются диморфизм ушной серы и тип дыхания. При этом маркерами повышенного риска ХЗЛ могут служить сухой тип ушной серы, оральный тип дыхания, "свободная мочка" уха и карий цвет радужки.

Обобщая результаты генетического скрининга важно подчеркнуть, что его дальнейшее осуществление для выявления маркеров индивидуальной чувствительности позволит определить истинные "генетические профили" гиперсенситивности и резистентности к разнообразным патогенным факторам производственной среды. Не исключено, что при тщательной углубленной разработке этих "генетических профилей" будут выявлены главные гены, ответственные за формирование профессиональных и экологически обусловленных заболеваний различных органов и систем организма. На современном этапе можно говорить лишь об аддитивно взаимодействующих полигенных системах в конечном итоге и определяющих наследственную предрасположенность к ХЗЛ или резистентность к действию промышленной пыли.

Таким образом, результаты комплексных гигиенических, экспериментальных, клинко-физиологических и генетических исследований позволяют с уверенностью рассматривать хронические пылевые заболевания легких, как мультифакториальные, в формировании

которых принимают участие не только промышленная пыль, но и разнообразные эндогенные и генетические факторы. Системный анализ полученных данных является научным обоснованием новой генетической концепции первичной профилактики профессиональных заболеваний и может использоваться при различных клинических состояниях.

Все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература:

1. Аверьянов, А.В., Поливанова А.Э. Нейтрофильная эластаза и болезни органов дыхания // Пульмонология. 2006. №5. С.74-77.
2. Бабок, А.А. Изучение роли тканевых протеиназ и их ингибиторов в патогенезе патологии лёгких пылевой этиологии: Дис. ... канд. мед. наук. – Москва, 1990
3. Гайцхоки В.С. Молекулярно-генетическая гетерогенность наследственных болезней // Вопросы медицинской химии. 1997. Т. 43. № 5. С. 290-299.
4. Дубровин С.М., Муромцев А.В., Новикова Л.И. α 2-макроглобулин: современное состояние вопроса (обзор литературы) // Клиническая лабораторная диагностика. 2000. №6. С. 3-7.
5. Иващенко Т.Э., Сиделева О.Г., Петрова М.А., Гембицкая Т.Е., Орлов А.В., Баранов В.С. Генетические факторы предрасположенности к бронхиальной астме // Генетика. 2000. Т.36. № 9. С. 1.
6. Измеров Н.Ф., Дуева Л.А., Мишишникова В.В. Иммунологические аспекты современных форм пневмокониозов // Медицина труда и промышленная экология. 2000. № 6. С. 1-5.
7. Измеров Н.Ф., Чучалин А.Г., Фишман Б.Б. Профессиональные заболевания органов дыхания. Национальное руководство. Под редакцией акад. РАН Н.Ф. Измерова, акад. РАН А.Г. Чучалина, научной редакции профессора Фишмана Б.Б. – М.: ГЭОТАР-МЕДИА, 2015. 792 с.
8. Кадурина Т.И. Наследственные коллагенопатии. – СПб.: Невский Диалект, 2000. – 271 с.
9. Коган Е.А., Корнев Б.М., Попова, Е.Н. и др. Межклеточные взаимодействия в

морфогенезе инициальных повреждений и склероза при интерстициальных болезнях лёгких // Вестник Российской академии медицинских наук. 1995. № 5. С. 23-30.

10. Корнеленко Т.А., Свечникова И. Г. Регуляция цистеиновых протеиназ лизосом печени при стимуляции и депрессии макрофагов // Вестник Российской академии медицинских наук. 1998. № 10. С. 26-29.

11. Кубышкин, А.В. Протеолитические ферменты и их ингибиторы в развитии деструктивных процессов при заболеваниях лёгких // Советская медицина. 1984. № 9. С. 42-46.

12. Локшина Л.А., Соловьёва Н.И., Орехович В.Н. Роль лизосомальных протеиназ в деструкции ткани при физиологических и некоторых патологических состояниях // Структура и функции лизосом. М., 1986. С. 121-122.

13. Монахов, Н.К., Игнатъев, В.А., Шаловский, М.М. и др. Этиологическое значение наследственного дефицита α 1-ингибитора протеиназ в формировании заболеваний органов дыхания // Терапевтический архив. 1989. № 3. С. 88-90.

14. Оглоблина О.Г. Роль протеиназ гранулоцитов и их ингибиторов в патогенезе неспецифических эндобронхитов // Вопросы медицинской химии. 1984. № 1. С. 3-10.

15. Орехович В.Н., Локшина Л.А., Елисеева Ю.Е., Павлихина Л.В. Роль протеолитических ферментов в регуляции физиологических процессов // Вестник АМН СССР. 1984. № 8. С. 3-11.

16. Петров Р.В. Иммунология. Москва. "Медицина". 1987. 416 с.

17. Спицын В.А., Новорадовский А.Г., Спицына Н.Х., Парик Ю.Я. Полиморфизм α 1-антитрипсина в популяциях Памира. Репродуктивная компенсация – возможный механизм поддержания генетического разнообразия популяций по генам Pi у человека // Генетика. 1989. №25. С. 2218-2224

18. Фёдоров Н.А., Овчарук Н.Н., Федотов А.В. Функциональное и клиническое значение фибронектина плазмы крови // Вестник АМН СССР. 1987. № 7. С. 53-60.

19. Чиненная О.В. Фено- и генотипические особенности протеиназно-ингибиторной системы у больных профессиональными

заболеваниями органов дыхания. Дис...канд. мед. наук, Москва, 2003.

20. Baggiolini M., Shnyder J., Bretz U. et al. Cellular mechanism of proteinase release from inflammatory cells and the degradation of extra cellular proteins // Protein degradation Health and Diseases. Amsterdam, 1980. P.105-121

21. Bej A.K., Mahbubani M.H. et al. Critical Reviews in Biochemistry and Molecular Biology // Am. J. of Med. Gen. 1991. Vol. 26. N.4. P.321-334.

22. Beeh KM, Beier J, Kornmann O, Buhl R. Sputum matrix metalloproteinase-9, tissue inhibitor o metalloprotease-1, and their molar ratio in patients with chronic obstructive pulmonary disease, idiopathic pulmonary fibrosis and healthy subjects // Respir Med. 2003. Vol.97. P. 634-639.

23. Cardoso W.V, Sekhon H.S, Hyde D.M, Thurlbeck W.M. Collagen and elastin in human pulmonary emphysema // Am Rev Respir Dis. 1993. Vol. 147. P. 975-981.

24. D'Ardenne A.J., Gee M. Fibronectin in disease // J. Pathol. 1984. Vol. 142. P.235-251.

25. Dunn A.D. Cysteine proteinases from human thyroids and their actions on thyroglobulin // Endocrinology. 1988. Vol. 123. N. 2. P.1089-1097.

26. Finlay G.A., Russell K.J., McMahon K.J. et al. Elevated levels of matrix metalloproteinases in bronchoalveolar lavage fluid of emphysematous patients // Thorax 1997. Vol.52. P.502-506.

27. Gabrijelic D., Gallwitzer R., Popovic T., Turk V. Proteolytic cleavage of human fibrinogen by cathepsin B //Biol. Chem. Hoppe-Seyler. 1988. Vol. 369. P. 287-292.

28. Gill S.E., Parks W.C. Metalloproteinases and their inhibitors: regulators of wound healing // Int J Biochem Cell Biol 2008. Vol. 40. N6-7. P. 1334-1347.

29. Henry MT, McMahon K, Mackarel AJ et al. Matrix metalloproteinases and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 in sarcoidosis // Eur Respir J. 2000. Vol. 20(5). P.1220-1227.

30. Imai K, Dalai SS, Chen ES et al. Human collagenase (matrix metalloproteinase-1) expression in the lungs of patients with emphysema // Am J Respir Crit Care Med. 2001. Vol. 163. P. 786-791.

31. Janoff A., White R., Carp U. et al. Lung injury induced by leukocytic proteases // Amer. J. Path. 1979. Vol. 97. P. 111-136

32. Klein G., Vellenga E., Fraaije M.W., Kamps W.A., de Bont E.S. The possible role of matrix metalloproteinase (MMP)-2 and MMP-9 in cancer, e.g. acute leukemia. // *Crit Rev Oncol Hematol*. 2004. Vol.50. P.87–100

33. Lanone S., Zheng T., Zhu Z. et al. Overlapping and enzyme-specific contributions of matrix metalloproteinases-9 and -12 in IL-13-induced inflammation and remodeling // *J Clin Invest* 2002. Vol. 110. P. 463-474.

34. Mornex J.F., Crystal R. Protease-antiprotease imbalance in lung diseases // *Marker Proteins Inflammation*. New York, 1989. P. 261-270.

35. Morrison H.M., Afford S.C., Stockley R.A. Inhibitory capacity of α 1-antitrypsin in lung secretions: Variability and the effect of drugs // *Thorax*. 1984. Vol. 39. N. 7. P. 510-516.;

36. Morrison H.M., Crystal R. Protease-antiprotease theory of emphysema: Time for reappraisal // *Clin. Sci*. 1987. Vol. 72. N.2. P. 151-158.

37. Nagase H., Woessner J.F. Matrix metalloproteinases // *J. Biol. Chem*. 1999. Vol. 274. P. 21491–21494.

38. Ooyama T., Sakamoto H. Elastase in prevention of arterial ageing and the treatment of atherosclerosis // *Ciba Foundation Sympos*. 1995. Vol. 192. P.307-320.

39. Sadallah S., Hees C., Miot S. et al. Elastase and metalloproteinase activities regulate soluble complement receptor 1 release // *Eur. J. Immunol*. 1999. Vol. 29. P. 3754-3761

40. Stockley R. Proteolytic enzymes, their inhibitors and lung diseases // *Clin. Sci*. 1983. Vol. 64. P. 119-126.

41. Stone P., Calore J., Shider G. et al. Role of α 2-macroglobulin-elastase complexes in the pathogenesis of elastase-induced emphysema in hamsters // *J. Clin. Invest*. 1982. Vol. 69. P. 920-931.

42. Tetley T.D. New perspectives on basic mechanisms in lung disease. 6. Proteinase imbalance: its role in lung disease. // *Thorax* 1993. Vol.48 (5). P. 560-565.

References:

1. Aver'yanov A.V., Polivanova A.Eh. Neitrofil'naya ehlastaza i bolezni organov dykhaniya [Neutrophil elastase and respiratory diseases]. *Pul'monologiya* [Pulmonology]. 2006. 5. pp. 74-77 [in Russian].

2. Babok A.A. *Izuchenie roli tkanevykh proteinaz i ikh ingibitorov v patogeneze patologii lyogkikh pylevoj ehtologii* [Studying the role of tissue proteases and their inhibitors in the pathogenesis of lung disease etiology dust]: Dis. ... kand. med. nauk. Moskva, 1990, 24p.

3. Gaitskhoki V.S. Molekulyarno-geneticheskaya geterogennost' nasledstvennykh boleznei Molecular-genetic heterogeneity of hereditary illnesses]. *Voprosy meditsinskoj khimii* [Problems of Medical Chemistry]. 1997, T.43, 5. pp. 290-299 [in Russian].

4. Dubrovin S.M., Muromtsev A.V., Novikova L.I. α 2-makroglobulin: sovremennoe sostoyanie voprosa (obzor literatury) [α 2-macroglobulin: state of the art (review)]. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika* [Clinical Laboratory Diagnostics]. 2000, 6, pp. 3-7 [in Russian].

5. Ivashhenko T.E., Sideleva O.G., Petrova M.A., Gembitskaya T.E., Orlov A.V., Baranov V.S. Geneticheskie faktory predispozhenosti k bronkhial'noj astme [Genetic factors predisposing to asthma]. *Genetika* [Russian Journal of Genetics]. 2000, T.36, 9. pp. 1 [in Russian].

6. Izmerov N.F., Dueva L.A., Milishnikova V.V. Immunologicheskie aspekty sovremennykh form pnevmokoniozov Immunological aspects of contemporary forms of pneumoconiosis]. *Meditsina truda i promyshlennaya ehkologiya* [Occupational Medicine and Industrial Ecology]. 2000, 6. pp. 1-5 [in Russian].

7. Izmerov N.F., Chuchalin A.G., Fishmana B.B. Professional'nye zabolevaniya organov dykhaniya [Occupational diseases of the respiratory system]. *Natsional'noe rukovodstvo*. Pod redaktsiej akad. RAN N.F. Izmerova, akad. RAN A.G. Chuchalina, nauchnoj redaktsii professora Fishmana B.B. [National leadership. Edited by Acad. N.F.Izmerov RAS, Acad. RAS A.G. Chuchalin, scientific edition by Prof. Fishman BB]. M.: GEOTAR-MEDIA, 2015. 792 p.

8. Kadurina, T.I. *Nasledstvennye kollagenopatii* [Hereditary kollagenopatii]. SPb.: Nevskij Dialekt, 2000. 271 p.

9. Kogan, E.A., Kornev, B.M., Popova, E.N. i dr. Mezhkletochnye vzaimodejstviya v morfogeneze initsial'nykh povrezhdenij i skleroza pri interstitsial'nykh boleznyakh lyogkikh [Cellular interactions in morphogenesis of initial damage and sclerosis with interstitial lung disease].

Vestnik Rossiiskoi akademii meditsinskikh nauk [Annals of the Russian academy of medical sciences]. 1995, 5, pp. 23-30 [in Russian].

10. Kornelenko T.A., Svechnikova I. G. Regulyatsiya tsisteinovykh proteinaz lizosom pecheni pri stimulyatsii i depressii makrofagov [Regulation of lysosomal cysteine proteases liver when stimulated macrophages and depression]. *Vestnik Rossiiskoi akademii meditsinskikh nauk* [Annals of the Russian academy of medical sciences]. 1998, 10, pp. 26-29 [in Russian].

11. Kubyshkin A.V. Proteoliticheskie fermenty i ikh ingibitory v razvitii destruktivnykh protsessov pri zabolevaniyakh lyogkikh [The proteolytic enzymes and their inhibitors in the development of destructive processes in diseases of the lungs]. *Sovetskaya meditsina* [Soviet medicine]. 1984, 9, pp. 42-46 [in Russian].

12. Lokshina L.A., Solov'yova N.I., Orekhovich, V.N. Rol' lizosomal'nykh proteinaz v destruktivnykh tkani pri fiziologicheskikh i nekotorykh patologicheskikh sostoyaniyakh [The role of lysosomal proteases in tissue degradation under physiological and pathological conditions of some]. *Struktura i funktsii lizosom* [Structure and function of lysosomes]. M., 1986, pp. 121-122.

13. Monakhov N.K., Ignat'ev V.A., SHalovskij M.M. i dr. Etiologicheskoe znachenie nasledstvennogo defitsita α 1-ingibitora proteinaz v formirovanii zabolevaniy organov dykhaniya [Etiological significance of hereditary α 1-proteinase inhibitor deficiency in the formation of respiratory diseases]. *Terapevticheskii arkhiv* [Therapeutic archive]. 1989, 3, pp. 88-90 [in Russian].

14. Ogloblina O.G. Rol' proteinaz granulotsitov i ikh ingibitorov v patogeneze nespezificheskikh ehndobronkhitov [The role of proteinases and their inhibitors granulocytes in the pathogenesis of nonspecific endobronchitis]. *Voprosy meditsinskoi khimii* [Problems of Medical Chemistry]. 1984. № 1. pp. 3-10 [in Russian].

15. Orekhovich V.N., Lokshina L.A., Eliseeva YU.E., Pavlikhina, L.V., Rol' proteoliticheskikh fermentov v regulyatsii fiziologicheskikh protsessov [The role of proteolytic enzymes in the regulation of physiological processes]. *Vestnik AMN SSSR* [Journal of the Academy of Medical Sciences of the USSR]. 1984, 8, pp. 3-11 [in Russian].

16. Petrov R.V. *Immunologiya* [Immunology]. Moskva, "Meditsina", 1987. 416p.

17. Spitsyn V.A., Novoradovskii A.G., Spitsyna N. KH., Parik YU.YA. Polimorfizm α 1-antitripsina v populyatsiyakh Pamira. Reprodukivnaya kompensatsiya – vozmozhnyi mekhanizm podderzhaniya geneticheskogo raznoobraziya populyatsii po genam Pi u cheloveka [Polymorphism of α 1-antitrypsin in the populations of the Pamirs. Reproductive compensation – a possible mechanism for the maintenance of genetic diversity for Pi genes in human populations]. *Genetika* [Russian Journal of Genetics]. 1989, 25, pp. 2218-2224 [in Russian].

18. Fyodorov N.A., Ovcharuk N.N., Fedotov A.V. Funktsional'noe i klinicheskoe znachenie fibronektina plazmy krovi [Functional and clinical significance of fibronectin plasma]. *Vestnik AMN SSSR* [Journal of the Academy of Medical Sciences of the USSR]. 1987, 7, pp. 53-60 [in Russian].

19. Chinennaya O.V. Fenotipicheskie osobennosti proteinazno-ingibitornoj sistemy u bol'nykh professional'nymi zabolevaniyami organov dykhaniya [Phenotypic and genotypic features of proteinase inhibitors in patients with occupational diseases of the respiratory system]. *Dis...kand. med. nauk*, Moskva, 2003, 24p.

20. Baggiolini M., Shnyder J., Bretz U. et al. Cellular mechanism of proteinase release from inflammatory cells and the degradation of extra cellular proteins. *Protein degradation Health and Diseases*. Amsterdam. 1980. pp. 105-121

21. Bej A.K., Mahbubani M.H. et al. Critical Reviews in Biochemistry and Molecular Biology. *Am. J. of Med. Gen.* 1991. Vol. 26. N. 4. pp. 321-334.

22. Beeh K.M., Beier J., Kornmann O., Buhl R. Sputum matrix metalloproteinase-9, tissue inhibitor of metalloproteinase-1, and their molar ratio in patients with chronic obstructive pulmonary disease, idiopathic pulmonary fibrosis and healthy subjects. *Respir Med.* 2003, Vol.97, pp.634–639.

23. Cardoso W.V., Sekhon H.S., Hyde D.M., Thurlbeck W.M. Collagen and elastin in human pulmonary emphysema // *Am Rev Respir Dis.* 1993. Vol. 147. pp. 975–981.

24. D'Ardenne A.J., Gee M. Fibronectin in disease. *J. Pathol.* 1984. Vol. 142. pp. 235-251.

25. Dunn A.D. Cysteine proteinases from human thyroids and their actions on thyroglobulin. *Endocrinology*. 1988, Vol. 123. N. 2. pp. 1089-1097.
26. Finlay G.A., Russell K.J., McMahon K.J. et al. Elevated levels of matrix metalloproteinases in bronchoalveolar lavage fluid of emphysematous patients. *Thorax*, 1997. Vol.52. pp. 502–506.
27. Gabrijeleic D., Gallwitzer R., Popovic T., Turk V. Proteolytic cleavage of human fibrinogen by cathepsin B. *Biol. Chem. Hoppe-Seyler*. 1988. Vol. 369. pp. 287-292.
28. Gill S.E., Parks W.C. Metalloproteinases and their inhibitors: regulators of wound healing. *Int J Biochem Cell Biol*, 2008. Vol. 40. N6-7. pp. 1334-1347.
29. Henry M.T., McMahon K., Mackarel A.J. et al. Matrix metalloproteinases and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 in sarcoidosis // *Eur Respir J*. 2000, Vol. 20(5). pp. 1220-1227.
30. Imai K., Dalai S.S., Chen E.S. et al. Human collagenase (matrix metalloproteinase-1) expression in the lungs of patients with emphysema. *Am. J Respir Crit Care Med*. 2001, Vol. 163, pp. 786-791.
31. Janoff A., White R., Carp U. et al. Lung injury induced by leukocytic proteases. *Amer. J. Path.* 1979, Vol. 97, pp.111-136
32. Klein G., Vellenga E., Fraaije M.W., Kamps W.A., de Bont E.S. The possible role of matrix metalloproteinase (MMP)-2 and MMP-9 in cancer, e.g. acute leukemia. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2004. Vol.50. pp.87–100
33. Lanone S., Zheng T., Zhu Z. et al. Overlapping and enzyme-specific contributions of matrix metalloproteinases-9 and -12 in IL-13-induced inflammation and remodeling. *J Clin Invest*, 2002, Vol. 110, pp. 463-474.
34. Mornex J.F., Crystal R. *Protease-antiprotease imbalance in lung diseases*. Marker Proteins Inflammation. New York, 1989. pp.261-270.
35. Morrison H.M., Afford S.C., Stockley R.A. Inhibitory capacity of α 1-antitrypsin in lung secretions: Variability and the effect of drugs. *Thorax*. 1984. Vol. 39. N. 7. pp.510-516.;
36. Morrison H.M., Crystal R. Protease-antiprotease theory of emphysema: Time for reappraisal. *Clin. Sci*. 1987. Vol. 72. N.2. pp. 151-158.
37. Nagase H., Woessner J.F. Matrix metalloproteinases. *J. Biol. Chem*. 1999, Vol. 274, pp. 21491–21494.
38. Ooyama T., Sakamoto H. Elastase in prevention of arterial ageing and the treatment of atherosclerosis. *Ciba Foundation Sympos*. 1995, Vol. 192. pp. 307-320.
39. Sadallah S., Hees C., Miot S. et al. Elastase and metalloproteinase activities regulate soluble complement receptor 1 release. *Eur. J. Immunol*. 1999, Vol. 29. pp. 3754-3761
40. Stockley R. Proteolytic enzymes, their inhibitors and lung diseases. *Clin. Sci*. 1983. Vol. 64. pp. 119-126.
41. Stone P., Calore J., Shider G. et al. Role of α 2-macroglobulin-elastase complexes in the pathogenesis of elastase-induced emphysema in hamsters. *J. Clin. Invest*. 1982, Vol. 69, pp. 920-931.
42. Tetley T.D. New perspectives on basic mechanisms in lung disease. 6. Proteinase imbalance: its role in lung disease. *Thorax*, 1993. Vol.48 (5). pp. 560-565.

Контактная информация:

Фишман Борис Борисович – Заслуженный врач Российской Федерации, доктор медицинских наук, профессор кафедры дополнительного профессионального образования Новгородского Государственного университета имени Ярослава Мудрого, Россия.

Почтовый адрес: 173016, Великий Новгород, ул. Химиков 11, кв. 28.

E-mail: fishman@mxc.ru

Телефон: д.т. 8-816-2-678393, м.т. +79318531339