

Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна

Міністерство освіти і науки України

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

Пилипенко Наталія Олегівна

УДК 57.083.3:616.23/.24

ДИСЕРТАЦІЯ

**«ІМУНОЛОГІЧНІ ТА АНТИОКСИДАНТНІ ЗМІНИ У ОСІБ,
ЯКІ ПРАЦЮЮТЬ В УМОВАХ ДІЇ ПИЛУ, ЩО МІСТИТЬ КВАРЦ»**

Спеціальність 03.00.13 – «Фізіологія людини і тварин»

(Біологічні науки)

Подається на здобуття наукового ступеня кандидата біологічних наук

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей, результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело.

_____ Н. О. Пилипенко

Науковий керівник Ніколенко Євгеній Якович, доктор медичних наук, професор.

Харків – 2018

АНОТАЦІЯ

Пилипенко Н. О. Імунологічні та антиоксидантні зміни у осіб, які працюють в умовах дії пилу, що містить кварц. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата біологічних наук за спеціальністю 03.00.13 – фізіологія людини і тварин (Біологічні науки). – Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України, Харків, 2018.

У дисертаційній роботі представлено результати вивчення стану імунологічних та антиоксидантних показників осіб, які працюють у шкідливих умовах ливарного виробництва.

Після попереднього аналізу показників стану вентиляції легень 1017 працюючих у небезпечних пилових умовах, з яких чоловіків – 742 (73 %), жінок – 275 (27 %), для більш детального вивчення було вибрано 249 осіб, які були розподілені на такі групи: робітники, які були визнані здоровими (107 осіб), працівники з бронхіальним типом зміни вентиляції легень (БТЗВ) (101 особа) та з альвеолярним типом зміни вентиляції легень (АТЗВ) (41 особа). Залежність імунологічних, оксидантних та антиоксидантних показників від тривалості роботи в шкідливих умовах праці була проаналізована в стажевих групах до 10 років, 11-20 років, 21-30 років, більше 30 років. До групи контролю увійшли 30 практично здорових добровольців, які відповідали з основній групі за віком та статтю, не піддавалися впливу шкідливих факторів виробництва та не мали змін вентиляції легень.

Для вивчення механізмів змін імунологічних процесів, оксидантної та антиоксидантної систем, стану проникності еритроцитарних мембран були прийняті цитологічний, імуноферментний, хемілюмінесцентний та спектрофотометричний методи. У роботі також були використані методи

клінічного аналізу крові, у тому числі для розрахунку інтегральних показників гомеостазу організму.

Дослідження стану природженого імунітету показали, що спрямованість змін показників фагоцитарної активності практично здорових працюючих виражено залежала від стажу роботи в шкідливих умовах: при збільшенні стажу спостерігалися односпрямовані достовірні зміни в бік зниження кількості активних нейтрофілів, послаблення кількісної характеристики їх захоплюючої здатності умовно патогенних організмів, це компенсувалося підвищенням перетравлюючих властивостей клітин за показником відсотка завершення фагоцитозу. Така спрямованість дозволяє говорити, що значне антигенне навантаження на організм обстежуваних, особливо зі стажем більше 10 років, спричиняє значне зниження компенсаторних можливостей природженого імунітету організму.

В осіб з БТЗВ, на відміну від групи практично здорових працівників, фагоцитарна система була значно активована, про це свідчить достовірне зростання кількості активних нейтрофілів, посилення їх захоплюючої здатності, що ускладнювалось відсутністю компенсаторних зрушень з боку показника відсоткового завершення фагоцитозу. В осіб з АТЗВ суттєвих відмінностей за показниками кисеньнезалежної фагоцитарної активності порівняно з здоровими працюючими не виявлено.

Про ступінь порушень здатності нейтрофілів генерувати активні форми кисню в обстежуваних осіб судили за показниками НСТ-тесту. Дослідження показали, що у всіх працюючих, які контактують з пилом, що містить кварц, показники НСТ-тесту достовірно вище відносно контролю, найбільш виражені зрушення спостерігалися в групах здорових працюючих та у осіб з БТЗВ. Активність системи комплементу достовірно відрізнялась від інших груп тільки в осіб з БТЗВ в бік послаблення.

Аналіз показників гуморального імунітету працюючих в умовах пилового навантаження дозволив виявити певні зміни залежно від

тривалості професійного контакту зі шкідливим фактором, а також від типу змін вентиляції легень. У здорових працюючих спостерігалось пригнічення синтезу імуноглобулінів основних класів (IgA, IgM, IgG), найбільш виражені зрушення реєструвались за вмістом IgM, що супроводжувалося загальним розбалансуванням у співвідношенні окремих класів імуноглобулінів за показником коефіцієнта гуморального імунітету (KGI).

Динаміка показників гуморального імунітету обстежуваних мала особливості залежно від типу зміни вентиляції легень. Для осіб з БТЗВ, на противагу здоровим працюючим, було характерним накопичення в сироватці крові IgM та IgA, а також зниження показника співвідношення рівня імуноглобулінів. Характерною особливістю стану гуморальної ланки осіб з АТЗВ було достовірне збільшення АТ до ДНК (ДНКф та ДНКд). Крім того, в осіб обох груп зі змінами вентиляції виражено і достовірно зростав рівень циркулюючих у крові імунних комплексів.

Виявлений спектр зрушень у гуморальній ланці імунного статусу працюючих свідчить про її вразливість в умовах дії високої концентрації пилу, що може сприяти інтенсифікації аутоімунних процесів – одних з основних ланок розвитку пилових захворювань дихальної системи.

Вивчення показників клітинної ланки імунітету обстежуваних груп дозволило виявити певні риси спектру зрушень, які спостерігались на тлі перерозподілу кількісного співвідношення клітин білої крові та зростання коефіцієнту Гаркаві. У здорових працюючих реєструвалось достовірне збільшення кількості лімфоцитів кластерів диференціювання CD3+ (Т-лімфоцитів) та зниження їх функціональної активності, виявленої за реакцією гальмування міграції лейкоцитів.

В осіб з БТЗВ та АТЗВ характерною ознакою наявності змін у бронхолегеневій системі було достовірне зниження рівня Т-лімфоцитів порівняно з групою здорових працюючих, а також достовірне підвищення

рівня субпопуляції лімфоцитів кластерів диференціювання CD22+ (активованих В-лімфоцитів).

Більш значні відхилення були характерні для працюючих з БТЗВ, в осіб цієї групи було виявлено зниження кількості субпопуляцій лімфоцитів кластерів диференціювання CD4+ (Т-хелперів) і CD8+ (Т-супресорів), та зниження імунорегуляторного індексу (ІРІ).

В поєднанні з напруженістю функціональної активності лімфоцитів, така динаміка може свідчити про спрямованість зрушень Т-системи імунітету у бік імунодефіцитного стану.

Разом із вивченням імунологічної реактивності організму працюючих в умовах ливарного виробництва було проаналізовано стан оксидантної та антиоксидантної систем. До вивчення були прийняті показники, що відбивають стан початкових, проміжних і кінцевих етапів перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ): хемілюмінесценція сироватки при навантаженні Fe^{2+} (ХЛ Fe^{2+} сп., ХЛ Fe^{2+} сум.), вміст дієнових кон'югатів (ДК), малонового діальдегіду (МДА), а також показники антиоксидантного захисту: хемілюмінесценція сироватки при навантаженні перекисом водню (ХЛ H_2O_2 сп., ХЛ H_2O_2 сум.) та рівень церулоплазміну (ЦП).

У здорових працюючих інтенсивність вільнорадикальних процесів зростала зі збільшенням стажу роботи в шкідливих умовах, про що свідчить спрямованість зрушень сигналу спонтанної хемілюмінесценції (СХЛ) та інтенсифікація процесів хемілюмінесценції сироватки крові при навантаженні Fe^{2+} , при цьому рівень ХЛ Fe^{2+} сум. відповідав контрольним цифрам. В осіб зі стажем 21-30 років і більше 30 років реєстрували достовірне зростання рівня МДА відносно контрольних цифр.

Характерними ознаками стану факторів антиоксидантного захисту (АОЗ) здорових працюючих було підвищення інтенсивності ХЛ H_2O_2 сп. та ХЛ H_2O_2 сум. в осіб з тривалістю контакту з пилом більше 10 років.

Проведення досліджень показників системи ПОЛ в осіб із змінами вентиляції дозволили виявити в цих групах достовірне зниження СХЛ. У осіб з БТЗВ зафіксовано значне збільшення інтенсивності швидкого спалаху при навантаженні Fe^{2+} , менш виражене підвищення рівня сумарного світіння ХЛFe^{2+} сум. та малонового діальдегіду. В осіб з АТЗВ виявлені відхилення були менш значними порівняно з особами з БТЗВ: достовірні зміни фіксувалися лише за ХЛFe^{2+} сум. і мали протилежну спрямованість.

Показники системи АОЗ в осіб з БТЗВ активізувалися, про що судили за інтенсифікацією $\text{ХЛH}_2\text{O}_2$ сп., $\text{ХЛH}_2\text{O}_2$ сум. та зростанням вмісту церулоплазміну, у той час як в осіб з АТЗВ вони зберігалися на рівні групи здорових працюючих.

Отримані результати свідчать про те, що у здорових осіб, які працюють в умовах дії пилу, що містить кварц, за показниками оксидантної та антиоксидантної систем мали місце односпрямовані скомпенсовані зрушення, які знаходилися в прямій залежності від тривалості перебування обстежуваних у шкідливих умовах, що може свідчити про достатньо стійку АОЗ цих осіб. При розвитку порушень нормальних показників вентиляції легень система ПОЛ-АОЗ відрізнялася різноспрямованими відхиленнями, що підтверджує її провідну роль як у процесах адаптації здорового організму до екстремальних умов, так і в розвитку подальших більш глибоких процесів.

В умовах дії комплексу факторів, стимулюючих ПОЛ-АОЗ, показники стану еритроцитарних мембран обстежуваних свідчать про процеси, спрямовані на збереження морфологічної цілісності клітини. У здорових працюючих зі збільшенням стажу проникність еритроцитарних мембран (ПЕМ) щодо одновалентних аніонів (сечовини) достовірно знижувалася відносно контролю. Зміни перекисного гемолізу еритроцитів (ПГЕ) мали інший характер: у групах до 10 років і 11-20 років показники зберігалися на рівні контролю, при більш тривалому контакті зі шкідливим фактором спостерігалася достовірне підвищення показників ПГЕ. Про не досить

ефективні компенсаторні механізми у здорових працюючих зі стажем більше 10 років також свідчила динаміка зрушень швидкості осідання еритроцитів (ШОЕ). Достовірне скорочення часу згортання крові у всіх стажевих групах порівняно з показниками контролю опосередковано свідчить про присутність комплексних порушень обмінних процесів складових крові при контакті з виробничим пилом.

Порівнюючи зі здоровими працюючими, в осіб зі змінами вентиляції обох типів реєстрували істотні порушення ПЕМ, які більшою мірою виявлялися в групі БТЗВ. Аналогічна динаміка спостерігалася за ПГЕ: в осіб з БТЗВ цифри ПГЕ більш ніж у 2,5 раза перевершували рівень ПГЕ здорових працюючих, істотних відмінностей за цим показником в осіб з АТЗВ не реєструвалося. Ознаки метаболічних порушень біомембран в обох групах хворих супроводжувалися достовірним зростанням ШОЕ.

Отримані дані порушень природженого, гуморального та клітинного імунітету, системи ПОЛ-АОЗ та стану еритроцитарних мембран в організмі здорових працюючих та осіб з БТЗВ та АТЗВ дають певну можливість проаналізувати причини їх виникнення та прогресування, своєчасно виявляти групи ризику, сприяючи у такий спосіб профілактиці розвитку порушень бронхолегеневої системи.

Ключові слова: природжений імунітет, гуморальний імунітет, клітинний імунітет, перекисне окиснення ліпідів, антиоксидантний захист, бронхіальний та альвеолярний типи зміни вентиляції легень, пил, що містить кварц.

ABSTRACT

Pylypenko N. O. Immunological and antioxidant changes in persons working under conditions of action of quartz-containing dust. – Qualification scientific paper, manuscript.

Thesis for a Candidate Degree in Biology: Speciality 03.00.13 – Human and Animal Physiology (Biology). –V. N. Karazin Kharkiv National University, the Ministry of Education and Science of Ukraine, Kharkiv, 2018.

The results of study of immunological and antioxidant status of persons with hazardous working conditions in foundry are presented in dissertation.

After preliminary studies which covered 1017 persons: 742 (73 %) men and 275 women (27 %) that work in hazardous occupational conditions 249 people were selected for more detailed study. They were divided into the following groups: workers that were recognized as healthy (107 persons), 101 workers with bronchial type of ventilation disorders (BTVD) and 41 workers with alveolar type of ventilation disorders (ATVD). Dependence of health on the duration of work in harmful working conditions was analyzed in the seniority groups: up to 10 years, 11-20 years, 21-30 years, more than 30 years. The control group included 30 clinically healthy volunteers who coincided with the main group by age and sex, were not exposed to harmful factors of production and had no history ventilation disorders of lung.

Clinical and laboratory methods for investigating the cellular, humoral immunity and innate immunity, as well as biochemical methods of investigation pro-oxidant and antioxidant systems were used in this work.

The studies of the state of innate immunity have shown that the dynamics of the indicators of phagocytic activity of practically healthy workers expressed depended on the length of work in harmful conditions. During the increase in work experience, there were unidirectional reliable changes in the direction of reducing the number of active neutrophils, weakening the quantitative characteristics of their captivating ability of conditionally pathogenic organisms; this was offset by increased digestibility properties cells by the percentage of completion of phagocytosis. Such a dynamics suggests that a

significant antigenic load on the body of the subjects being examined, especially with experience over 10 years, leads to the depletion of compensatory possibilities of non-specific resistance of the organism.

In contrast to the group of healthy persons in workers with BTVD, the phagocytic system is significantly activated, as evidenced by the significant increase in the number of active neutrophils and their exciting ability, which is complicated by the lack of compensatory shifts from the percentage completion rate of phagocytosis. In workers with ATVD, there were no significant differences in phagocytic activity in comparison with healthy workers.

About the degree of violations in the ability of neutrophils to generate active forms of oxygen when working in conditions of high dustiness were judged by the indicators of the nitro blue tetrazolium test (NBT test). Studies have shown that all persons who contact with the dust, the indices of the NBT test are reliably greater than control, the most pronounced changes were observed in the groups of healthy workers and workers with BTVD, less significantly – in workers with ATVD.

The activity of the complement system was in workers with BTVD decreases that significantly different from other groups.

The analysis of indices of humoral immunity workers in dust conditions allowed to reveal certain tendencies depending on the duration of professional contact with the harmful factor, as well as from the pathological condition. In healthy workers, there was a suppression of the synthesis of immunoglobulins of the main classes (IgA, IgM, IgG), the most pronounced changes were recorded in the IgM content, which was accompanied by a general imbalance in the ratio of individual classes of immunoglobulins by the KGI index. In contact with the harmful factor of more than 10 years in the blood of healthy workers accumulates blood pressure to formalized, denatured DNA (DNKf and DNKd) and collagen.

Dynamics of indices of humoral immunity in persons with BTVD and ATVD had features depending of type of ventilation disorders. For persons with BTVD, as opposed to healthy workers, the accumulation of IgM blood serum and a decrease in

the rate of immunoglobulin level (KGI) was characteristic. A distinctive feature of the humoral link of patients with ATVD was a significant increase in antibodies to DNA (DNAf and DNAd). In addition, persons of both groups expressed and significantly increased the level of circulating in the blood of immune complexes.

The revealed spectrum of shifts in the humoral immune status of the workers indicates a certain vulnerability of the humoral immune of the organism under conditions of high levels of dust, which may contribute to the intensification of autoimmune processes – one of the main components of the pathogenesis of dust diseases of the respiratory system.

The study of the parameters of the cellular immunity of the examined groups allowed to reveal certain features of the spectrum of shifts that were observed against the background of the redistribution of the white blood cell and the growth of the Harkavy coefficient. In healthy workers, a significant increase in the number of subpopulation of lymphocytes of cluster differentiation CD3+ (T-lymphocytes) and a decrease in their functional activity, detected by the inhibition reaction of leukocyte migration, was recorded. In persons with BTVD and ATVD a significant sign of the presence of pathological disorders in the broncho-pulmonary system was a significant reduction in T-lymphocytes compared with a group of healthy workers, as well as a significant increase in the level of subpopulation of lymphocytes of cluster differentiation CD22+ (B-lymphocytes) were registered. More significant deviations were characteristic persons with BTVD; in this group, there was a decrease in the number of subpopulations of lymphocytes of cluster differentiation CD4+ (T-helpers) and CD8+ (T-suppressors), and, consequently, a decrease in the immune regulatory index (IRI). In conjunction with the intensity of functional activity of lymphocytes, such dynamics can indicate the direction of the shift of the T-system of immunity towards the immunodeficiency state.

Along with the study of immunological reactivity in terms of working foundry, analyzed the state of pro-oxidant and antioxidant systems (AOS). To study were taken indicators reflecting the state primary, intermediate and final stages of lipid

peroxidation (LPO): chemiluminescence serum under load of Fe^{2+} (ChLFe^{2+} rapid, ChLFe^{2+} sum.), Diene conjugates (DC), malondialdehyde (MDA) and, antioxidant indicators: serum chemiluminescence under a load of hydrogen peroxide (ChLH_2O_2 rapid., ChLH_2O_2 sum.), ceruloplasmin (CP).

In normal operating intensity of free radical processes increased with increasing seniority in harmful conditions, as indicated by dynamic changes of spontaneous chemiluminescence signal (SChL) and the intensification of the process of chemiluminescence under load of Fe^{2+} , while the level ChLFe^{2+} sum. not changed corresponded to control. In persons with work experience 21-30 years and over 30 years, a significant increase in the level of MDA relative to control figures was recorded.

Characteristic signs of the factors of antiradical and antioxidant protection of healthy workers was an increase in the intensity of ChLH_2O_2 rapid and ChLH_2O_2 sum. in persons with a duration of contact with dust more than 10 years.

Conducting research of other indicators of the system of LPO in persons with bronchopulmonary disorders, allowed to reveal in both groups of persons a significant decrease in SChL. In workers with BTVD, a significant increase in the intensity of ChLFe^{2+} rapid a less increase in the level of ChLFe^{2+} sum. and malonic dialdehyde.

The incidence of deviations in workers with ATVD was less significant in comparison with workers with BTVD: significant changes were recorded only on ChLFe^{+} sum. and had the opposite direction.

Indicators of AOP system in workers with BTVD were activated, as judged by the intensification of ChLH_2O_2 rapid, ChLH_2O_2 sum. and the increase in the content of ceruloplasmin, while in workers with ATVD they were kept at the level of a group of healthy workers.

The obtained results indicate that healthy workers in dusty conditions had unidirectional compensated shifts in terms of the system of POL-AOS, which were in direct dependence on the length of stay of the surveyed in harmful conditions, which may indicate a sufficiently stable system of antioxidant protection. In the development

of disorders, the system of LPO-AOS differed by diverse deviations, which confirms its leading role both in the processes of adaptation of a healthy organism to extreme conditions, and in the development of more profound processes.

In the conditions of the action of the complex of stimulating factors of the LPO-AOS, the indicators of the state of the erythrocytic membrane indicate processes aimed at preserving the morphological integrity of the cell. In healthy working, the reduction of permeability of erythrocyte membranes (PEM) relative to monovalent anions (carbamide) relative to control significantly increased with an increase in seniority. Changes in peroxide hemolysis of erythrocytes (PHE) were different: in groups of up to 10 years and 11-20 years, the indicators remained at the control level, with a longer contact with the harmful factor; there was a significant increase in the parameters of PHE. The dynamics of changes in the rate of erythrocyte sedimentation (ESR) is also indicated by the lack of effective compensatory mechanisms in healthy working with a seniority of more than 10 years. Relatively reduced blood coagulation time in all treatment groups compared with control indicators indirectly indicates the presence of complex disorders of metabolic processes of blood components in contact with production dust.

Compared to healthy workers, significant violations of PEM were recorded in groups, which were more likely to be detected in a group of workers with BTVD. The same dynamics was observed in PHE: in workers with BTVD, the numbers of PHE exceeded the level of PHE of healthy workers by more than 2.5 times; significant differences in this indicator in workers with ATVD were not recorded. Signs of metabolic disorders of bio membranes in both groups were accompanied by a significant increase in erythrocyte sedimentation rate.

The obtained data of violations of cellular, humoral, innate immunity, pro-oxidant and antioxidant systems and the state of erythrocytic membranes of healthy workers and workers with BTVD and ATVD give a certain opportunity to analyze the causes of the onset and progression of dusty lung pathology, to timely identify the risk groups, prevention of these diseases.

Key words: innate immunity, humoral immunity, cellular immunity, peroxide oxidation of lipids, antioxidant protection, bronchial and alveolar types of ventilation disorders, quartz-containing dust.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Наукові праці у наукових фахових виданнях України:

1. **Пилипенко Н. О.**, Ніколенко Є. Я., Вовк К. В. Особливості порушень природженого імунітету при професійних бронхолегеневих процесах // Український журнал медицини, біології та спорту. 2018. Т. 3, № 1(10). С.264-267. (CrossRef, ResearchBib, Google Scholar, "Scientific Periodicals of Ukraine" the Vernadsky National Library of Ukraine). *(Здобувачем отримано результати дослідження фагоцитарної активності нейтрофілів крові та активності системи комплементу, проаналізовано результати дослідження та підготовлено матеріали до друку).*

2. **Пилипенко Н. О.**, Ніколенко Є. Я., Вовк К. В. Стан показників проникності біомембран у осіб, працюючих в умовах пилоутворюючих виробництв // Вісник Одеського національного університету. Серія: Біологія. 2017. Т. 22, № 2(41). С.88-94. (Index Copernicus, Google Академія, WorldCat). *(Здобувачем проведено дослідження проникності еритроцитарних мембран, статистичну обробку результатів та підготовлено матеріали до друку).*

3. **Пилипенко Н. О.** Порушення у системі ПОЛ-АОЗ у осіб працюючих в умовах високої концентрації абіотичних чинників // Український журнал медицини, біології та спорту. 2017. № 3 (5). С. 216-219. (CrossRef, ResearchBib, Google Scholar, "Scientific Periodicals of Ukraine" the Vernadsky National Library of Ukraine).

Наукові праці у зарубіжних наукових фахових виданнях:

4. Mumdgi Z. F., **Pilipenko N. O.**, Zakharov A. G., Nikolenko E. Y. Occupational health and working conditions of workers engineering industry (clinical and epidemiological characteristic) // News of science and education. 2015. № 7 (31). P. 9-14. *(Здобувачем зіставлено літературні відомості з результатами досліджень та підготовлено матеріали до друку).*

5. Ніколенко Є. Я., Мумджи З. Ф., Захаров О. Г., **Пилипенко Н. О.** Клініко-епідеміологічна характеристика працівників транспортного машинобудування // News of science and education. 2014. № 23(23). Р. 33-39. *(Здобувачем проведено статистичну обробку результатів та зроблено аналіз отриманих результатів).*

Патент на винахід

6. Спосіб діагностики порушень імунологічного статусу у людини та тварин : пат. 34283А Україна. № 99 063484; заявл. 22.06.1999 ; опубл. 15.02.2001, Бюл. № 1. 3 с. *(Здобувачем зроблено основний обсяг пошукової роботи, проведено статистичну обробку результатів та викладено їх у форматі патенту на винахід).*

Наукові праці апробаційного характеру (тези доповідей на наукових конференціях) за темою дисертації:

7. **Пилипенко Н. О.** Порушення у системі ПОЛ-АОЗ у осіб працюючих в умовах високої концентрації абіотичних чинників // Проблеми, досягнення та перспективи розвитку медико-біологічних і спортивних наук : тези доп. II міжнародн. заочн. наук.-практ. конф., 30 жовт. 2017 р. Миколаїв, 2017. С.19.

8. Ніколенко Є. Я., Захаров О. Г., **Пилипенко Н. О.** Ніколенко О. Є. Діагностичні показники розвитку вібраційної хвороби та хронічного обструктивного захворювання легень у працюючих // Щорічні терапевтичні читання: лікувально-діагностичні технології сучасної терапії : тези доп. наук.-практ. конф., 25-26 квітня 2013 р. Харків, 2013. С. 224. *(Здобувачем зроблено аналіз отриманих результатів, підготовлено матеріали до написання тез).*

9. Ніколенко Є. Я., Захаров О. Г., Боровік І. Г., **Пилипенко Н. О.** Показники структурної перебудови серця при розвитку хронічного обструктивного захворювання легень професійного генезу //

Загальнотерапевтична практика: нові технології та міждисциплінарні питання : тези доп. наук.-практ. конф., 7 листопада 2013 р. Харків, 2013. С. 222. *(Здобувач взяв участь у проведенні дослідження, провів статистичну обробку результатів та підготував матеріали до друку).*

10. **Пилипенко Н. О.** Показатели неспецифической резистентности у рабочих с хроническими обструктивными заболеваниями легких // Щорічні терапевтичні читання, присвячені 30-річчю з дня заснування ДУ «Інститут терапії імені Л.Т. Малої АМН України» : тези доп. наук.-практ. конф., 15-16 квітня 2010 р. Харків, 2010. С. 185.

11. Чернышева О. Н., **Пилипенко Н. О.** Снижение функциональной активности клеток периферической крови и ее последствия у рабочих литейного производства // Актуальні аспекти діагностики, профілактики та реабілітації професійних захворювань : тези доп. наук.-практ. конф., 25 листопада 2010 р. Харків, 2010. С. 108. *(Здобувачем проведено статистичну обробку результатів та підготовлено матеріали до друку).*

12. Чернышева О. Н., Ткач С. И., Николенко Е. Я., **Пилипенко Н. О.**, Мельник О. Г. Туберкулиновые реакции организма как предикторы развития бронхолегочной патологии у рабочих литейного производства машиностроения // IV з'їзд фтизіатрів і пульмонологів України : тези доп., 20-22 жовт. 2008 р. Київ, Український пульмонологічний журнал. 2008. № 3. Додаток. С. 237. *(Здобувачем проведено статистичну обробку результатів дослідження).*

13. Чернишова О. М., Ніколенко Є. Я., **Пилипенко Н. О.**, Чепенко Л. В. Протитуберкульозний імунітет, стан специфічної та неспецифічної резистентності у робітників ливарного виробництва машинобудування // XII Конгрес Світової федерації українських лікарських товариств (СФУЛТ) : тези доп. 25-28 вер. 2008 р. Івано-Франківськ, 2008. С. 284-285. *(Здобувачем проаналізовано результати дослідження і викладено їх у форматі тез).*

14. Морозова С. И., **Пилипенко Н. О.**, Багмут В. В., Нагорная Е. П., Брикалин В. П., Чернышева О. Н. Изменения показателей метаболизма и иммунного статуса у работающих виброопасных профессий в зависимости от возраста и стажа // Актуальні питання профілактики, діагностики та лікування професійних захворювань : тези доп. наук.-практ. конф., 8-9 листопада 2007 р. Донецьк, 2007. С. 140. *(Здобувачем зроблено аналіз отриманих результатів, підготовлено матеріали до написання тез).*

Наукові праці, які додатково відображають наукові результати дисертації:

15. **Пилипенко Н. О.**, Ніколенко Є. Я., Вовк К. В. Імунологічні порушення у хворих на хронічні обструктивні захворювання легенів та пневмоконіози професійного генезу // Вісник Української медичної стоматологічної академії. Актуальні проблеми сучасної медицини. 2017. Т. 17, Вип. 1 (57). С. 172-175. (РИНЦ, Index Copernicus, Google Scholar). *(Здобувачем виконано основний обсяг пошукової роботи, підготовлено матеріали статті до друку).*

16. **Пилипенко Н. О.** Порушення у системі ПОЛ-АОЗ у хворих на хронічні обструктивні захворювання легенів та пневмоконіози професійного генезу // Вісник Української медичної стоматологічної академії. Актуальні проблеми сучасної медицини. 2017. Т. 1, Вип. 2 (58). С. 164-166. (РИНЦ, Index Copernicus, Google Scholar).

17. **Пилипенко Н. О.** Особливості порушень природженого імунітету у осіб працюючих в умовах високої концентрації абіотичних чинників // Український журнал клінічної та лабораторної медицини. 2017. Т. 12, № 2. С.45-49.

18. **Пилипенко Н. О.** Клинико-диагностические особенности хронических обструктивных заболеваний легких профессионального генеза // Вісник Української медичної стоматологічної академії. Актуальні проблеми

сучасної медицини. 2016. Т. 16. Випуск 1 (53). С. 332-337. (РИНЦ, Index Copernicus, Google scholar).

19. Мумджі З. Ф., **Пилипенко Н. О.**, Захаров О. Г., Ніколенко Є. Я. Клініко-епідеміологічна характеристика щодо професійних захворювань та умов праці у працівників транспортного машинобудування АР Крим // Медицина транспорту України. 2014. № 4(52). С. 45-46. *(Здобувачем проаналізовано результати дослідження).*

Патенти

20. Спосіб визначення ризику розвитку запального процесу бронхолегеневої системи : пат. 40879 Україна. № U 2008 14108 ; заявл. 08.12.2008 ; опубл. 27.04.2009, Бюл. № 8. 2 с. *(Здобувачем проведено інтерпретацію результатів та викладено їх у форматі патента на корисну модель).*

21. Спосіб оцінки стану систем перекисного окислювання ліпідів та антиоксидантного захисту : пат. 41929 Україна. № U 2009 02087 ; заявл. 10.03.2009 ; опубл. 10.06.2009, Бюл. № 11. 3 с. *(Здобувачем проведено статистичну обробку результатів та викладено їх у форматі патента на корисну модель).*

22. Пристрій для виміру світлорозсіювання мутних середовищ: пат. 30692 Україна. № U 2007 11789; заявл. 05.10.2007 ; опубл. 11.03.2008 ; Бюл. № 7. 2 с. *(Здобувачем проведено статистичну обробку результатів та викладено їх у форматі патента на корисну модель).*

23. Спосіб визначення проникності і перекисного гемолізу еритроцитів в одній пробі крові : пат. 20618 Україна. № А 2005 12718; заявл. 28.12.2005 ; опубл. 15.02.2007 ; Бюл. № 2. 6 с. *(Здобувачем зіставлено літературні відомості з результатами досліджень та викладено їх у форматі патента на корисну модель).*

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ.....	21
ВСТУП.....	23
РОЗДІЛ 1. ПОРУШЕННЯ ВЕНТИЛЯЦІЇ ЛЕГЕНЬ В ОСІБ, ПРАЦЮЮЧИХ В УМОВАХ ВИСОКОЇ КОНЦЕНТРАЦІЇ АБІОТИЧНИХ ЧИННИКІВ (літературний огляд).....	30
1.1 Особливості порушень вентиляції легень в умовах пилоутворюючих виробництв.....	30
1.1.1 Фізіологічні аспекти професійних бронхіальних та альвеолярних порушень вентиляції легень.....	30
1.1.2 Шкідливі та небезпечні чинники ливарного виробництва.....	36
1.2 Механізми зрушень імунітету та антиоксидантного захисту при професійних бронхолегеневих змінах.....	38
1.2.1 Особливості стану імунітету та антиоксидантного захисту при розвитку бронхіальних змін вентиляції легень.....	38
1.2.2 Особливості стану імунітету та антиоксидантного захисту при розвитку альвеолярних змін вентиляції легень.....	52
Висновки до розділу 1.....	55
РОЗДІЛ 2 МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ	56
2.1 Об'єкт дослідження.....	56
2.2 Методи дослідження.....	60
Висновки до розділу 2.....	66
РОЗДІЛ 3. ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	67
3.1 Стан імунологічних показників в осіб, які працюють в умовах дії пилу, що містить кварц	67
3.1.1 Результати дослідження показників природженого імунітету в осіб, які працюють в умовах дії пилу, що містить кварц	68
3.1.2 Результати дослідження показників адаптивного імунітету в осіб, які працюють в умовах дії пилу, що містить кварц.....	75

3.1.2.1 Показники клітинного імунітету в осіб, які працюють в умовах дії пилу, що містить кварц.....	75
3.1.2.2 Результати дослідження гуморального імунітету в осіб, які працюють в умовах дії пилу, що містить кварц.....	87
3.2 Стан показників оксидантної та антиоксидантної систем в осіб, які працюють в умовах дії пилу, що містить кварц	94
3.3 Стан показників проникності біомембран в осіб, які працюють в умовах дії пилу, що містить кварц.....	100
Висновки до розділу 3.....	105
РОЗДІЛ 4. АНАЛІЗ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ.....	108
Висновки до розділу 4.....	124
ВИСНОВКИ.....	125
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	127
ДОДАТОК 1. Список публікацій здобувача за темою дисертації.....	150
ДОДАТОК 2 Акт впровадження.....	156

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АГ – антиген

АТ – антитіло

АТЗВ – альвеолярний тип зміни вентиляції

АОЗ – антиоксидантний захист

АОС – антиоксидантна система

АФК – активні форми кисню

БА – бронхіальна астма

БЛС – бронхолегенева система

ДК – дієнові кон'югати

ДНК_н – ДНК нативна

ДНК_д – ДНК денатурована

ДНК_ф – ДНК формалінізована

ГДК – гранично допустимі концентрації

ІРІ – імунорегуляторний індекс

КІР – коефіцієнт імунологічної реактивності

КЛЦ – кольороволиварний цех

НСТ – нітросиній тетразолій

МДА – малоновий діальдегід

БТРВ – бронхіальний тип зміни вентиляції

ПГЕ – перекисний гемоліз еритроцитів

ПЕМ – проникність еритроцитарних мембран

ПК – пневмоконіоз

ПОЛ – перекисне окиснення ліпідів

ПХБ – пиловий хронічний бронхіт

РГМЛ – реакція гальмування міграції лейкоцитів

СЛЦ – сталеливарний цех

СХЛ – спонтанна хемілюмінесценція

ФАН – фагоцитарна активність нейтрофілів

ФГА – фітогемаглютинін

ФІ – фагоцитарний індекс

ФЛЦ – фасоноливарний цех

ФЧ – фагоцитарне число

ХЛ – хемілюмінесценція

ХОЗЛ – хронічне обструктивне захворювання легень

ЦІК – циркулюючі імунні комплекси

ЧЛЦ – чавуноливарний цех

ШОЕ – швидкість осідання еритроцитів

Ig – імуноглобулін

KGI – коефіцієнт гуморального імунітету

ВСТУП

Обґрунтування вибору теми дослідження.

У системі «людина-довкілля» на організм людини діє комплекс екзогенних абіотичних факторів: фізичних, хімічних; а також біологічних, психологічних і соціальних.

У збереженні резистентності організму до чинників, що впливають на механізм саморегуляції, який здійснюється на всіх рівнях організації біологічних систем: біосферному, організмовому, молекулярно-генетичному, клітинному беруть участь усі фізіологічні системи, однак їхня роль у збереженні або відновленні сталості внутрішнього середовища організму різна. Реакції адаптації проявляються, у першу чергу, на рівні регуляторних систем: нервової, ендокринної та імунної, які тісно пов'язані між собою, функціонально скоординовані та мають особливе значення в збереженні гомеостазу. Гомеостатична поліфункціональність імунної системи реалізується через природжений та адаптивний імунітет, який здійснюється на клітинному й гуморальному рівнях.

Серед показників, що характеризують стан здоров'я населення, порушення, які пов'язані з професійною діяльністю посідають особливе місце, оскільки її виникнення етіологічно обумовлено впливом шкідливих виробничих чинників [10, 33]. Міжнародна програма ВООЗ «Здоров'я-21» до пріоритетних завдань відносить максимальне збереження здоров'я робітників, особливо тих, що працюють у шкідливих і небезпечних умовах, розробку заходів щодо зниження професійної захворюваності та впливу факторів ризику. Без урахування специфіки конкретного виробничого середовища на кожному робочому місці неможливо забезпечити ефективний захист робітників від його шкідливого впливу [125].

Зміни функцій бронхолегеневої системи, як бронхіальні, так і альвеолярні, посідають провідне місце в структурі професійних фізіологічних станів і призводять до суттєвого погіршення якості життя,

стійкого порушення працездатності та інвалідизації [14, 29, 40, 80]. Раннє виявлення цих змін викликає суттєві складності через слабку вираженість і потребує подальшого пошуку критеріїв і методів оцінки показників ранніх метаболічних зрушень [90, 123, 155]. Тому велику наукову й практичну значущість мають дослідження з вивчення імунних механізмів пошкодження легеневої тканини, розробки методів індивідуалізованої етіопатогенетичної діагностики та первинної профілактики захворювань бронхолегеневої системи [91].

На думку низки авторів, первинні зрушення вентиляції дихальної системи тісно взаємопов'язані з перенапруженням механізмів утилізації активних форм кисню й ступенем порушень оксидантної та антиоксидантної систем, а також, значною мірою визначаються станом імунної системи організму [34]. На донозологічному рівні імунний статус і метаболізм у працюючих у шкідливих умовах праці вивчений лише в окремих випадках із застосуванням невеликої кількості показників. Практично відсутні дані літератури, що характеризують специфіку змін в гомеостатичних системах у працюючих залежно від технології окремих видів виробничих процесів.

Важливим є дослідження стану основних систем гомеостазу, виразистості відхилень від фізіологічних норм, їх особливостей, виділення найбільш вразливих ланок, визначають напрямок розвитку порушень, дозволяють виявити групи ризику, розробити методи профілактики.

Найбільш інтенсивний небезпечний вплив на організм працюючих має ливарне виробництво [70]. Шкідливі та небезпечні умови праці у цьому випадку неможливо повністю усунути, що суттєво ускладнює проведення превентивних заходів щодо стану бронхолегеневої системи [105]. Тому однією з найбільш важливих проблем є прогнозування появи та ускладнень пилових змін вентиляції легень, формування серед працюючого контингенту груп ризику для проведення цільових профілактичних заходів [10, 103, 101].

Виникнення кожного нового професійного захворювання супроводжується подальшою стійкою втратою працездатності та значними матеріальними збитками. Компенсаторні виплати потерпілим з Фонду соціального страхування від нещасних випадків та професійних захворювань в Україні щорічно перевищують 1 млрд. грн. Тому дослідження ранніх імунологічних маркерів порушення вентиляції легенів мають не тільки оздоровче, але й велике соціально-економічне значення.

Дисертаційну роботу виконано на кафедрі загальної практики - сімейної медицини медичного факультету Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна.

Мета і завдання дослідження.

Мета: Дослідити зміни показників природженого та адаптивного імунітету, оксидантної та антиоксидантної систем при змінах вентиляційної функції легень у працюючих в умовах впливу пилу, що містить кварц.

Для реалізації поставленої мети вирішували такі **завдання**:

1. Дослідити показники природженого імунітету: активність кисеньнезалежного фагоцитозу (фагоцитарна активність нейтрофілів, фагоцитарне число, фагоцитарний індекс, завершеність фагоцитозу), кисеньзалежного фагоцитозу (НСТ-тест) та титр активності комплементу в групах осіб, які працюють в умовах впливу пилу, що містить кварц, та в групі порівняння.

2. Вивчити стан показників гуморальної ланки адаптивного імунітету: вміст імуноглобулінів класів А, М, G, рівень циркулюючих імунних комплексів, спектр аутоантитіл до ДНК і колагену в групах обстежуваних осіб.

3. Вивчити вплив пилу, що містить кварц, на стан показників клітинної ланки адаптивного імунітету: експресію лімфоцитів кластерів диференціювання CD3 (Т-лімфоцитів), співвідношення субпопуляцій лімфоцитів кластерів диференціювання: CD4 (Т-хелперів), CD8

(Т-супресорів), CD16 (природніх кілерів), CD22 (активованих В-лімфоцитів); функціональну активність лімфоцитів за реакцією гальмування міграції лейкоцитів з мітогеном (ФГА) в обстежуваного контингенту осіб.

4. Дослідити показники оксидантної системи: інтенсивність хемілюмінесценції, індукованої Fe^{2+} , рівень дієнових кон'югатів, малонового діальдегіду в осіб, які працюють в умовах впливу пилу, що містить кварц, та в групі порівняння.

5. Дослідити показники антиоксидантної системи: інтенсивність хемілюмінесценції, індукованої H_2O_2 , рівень церулоплазміну в групах обстежуваних осіб.

6. Вивчити зміни проникності еритроцитарних мембран (за ступенем гемолізу еритроцитів у розчині сечовини й хлориду натрію) в осіб, які працюють в умовах впливу пилу, що містить кварц, та в групі порівняння.

- *об'єкт дослідження*: природжений та адаптивний імунітет, оксидантна та антиоксидантна системи осіб, які працюють в умовах дії пилу, що містить кварц.

- *предмет дослідження*: зміни стану показників імунітету, оксидантної та антиоксидантної систем у працюючих залежно від тривалості дії пилу, що містить кварц, та в осіб зі змінами вентиляції легень різних типів.

Методи дослідження.

Цитологічний метод – для визначення: фенотипування лімфоцитів: CD3, CD4, CD8, CD16, CD22; реакції гальмування міграції лейкоцитів (РТМЛ) з навантаженням мітогеном фітогемаглютиніном (ФГА); фагоцитарної активності нейтрофілів та НСТ-тесту. Імуноферментний метод – для визначення вмісту імуноглобулінів IgA, IgM, IgG, антитіл до ДНК (нативної, денатурованої і формалінізованої) та антитіл до колагену. Хемілюмінесцентний метод – для визначення інтенсивності спонтанної хемілюмінесценції (СХЛ), швидкого спалаху й світлосуми хемілюмінесценції, індукованої Fe^{2+} та H_2O_2 . Спектрофотометричний метод –

для визначення вмісту циркулюючих імунних комплексів, активності комплементу, рівня дієнових кон'югатів, малонового діальдегіду, церулоплазміну, проникності еритроцитарних мембран і перекисного гемолізу еритроцитів. Статистичні методи: Ст'юдента-Фішера, метод парної лінійної кореляції Пірсона, одномірне математичне моделювання – дискримінантний аналіз. Ведення банку даних дослідження, базові розрахунки похідних показників, побудову діаграм проводили за допомогою програмного забезпечення Microsoft Excel 2010 (ліцензія № 00327-42800-60539-AAOEM).

Наукова новизна отриманих результатів.

Установлено, що в умовах дії пилу, що містить кварц, при бронхіальних змінах вентиляції легень знижується експресія кластерів диференціювання CD4 (Т-хелперів) і CD8 (Т-супресорів) субпопуляцій лімфоцитів, змінюється співвідношення між основними класами імуноглобулінів, за рахунок підвищення рівня IgM на 58 %.

Установлено, під впливом пилу, що містить кварц, бронхіальні зміни вентиляції легень супроводжуються активацією оксидантної системи: збільшенням інтенсивності хемілюмінесценції при навантаженні Fe^{2+} (в 3 рази) і накопиченням кінцевих продуктів перекисного окиснення ліпідів – МДА (в 1,5 рази).

Встановлено взаємозв'язок змін проникності еритроцитарних мембран й інтенсивності процесів перекисного окиснення ліпідів при зміні вентиляції легень в осіб, які працюють в умовах дії пилу, що містить кварц.

Для різних типів змін вентиляції легень встановлено матриці змін природженого, адаптивного імунітету й активності оксидантної та антиоксидантної систем.

Біоетична експертиза.

Роботу з біоматеріалом (кров та сироватка людини) проводили відповідно до вимог відповідних законів України. Доцільність використання

біоматеріалу та його кількість була узгоджена з комісією з біоетики НДІ біології Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна. Експертиза з питань біоетики проведена на засіданні комітету з біоетики НДІ біології (протокол № 10 від 21.12.2017 р.).

Особистий внесок здобувача.

Внесок здобувача в отриманні результатів досліджень є основним і полягає в підборі осіб зі змінами вентиляції легенів, автором самостійно сформульовано мету й завдання дослідження, проведено пошук і аналіз літературних джерел за даною проблемою, розроблено дизайн дослідження. Здійснено експерименти, обрані для дослідження, отримано показники, проведено їх статистичну обробку. Аналіз та інтерпретацію результатів дослідження здійснено спільно із науковим керівником, професором, д.м.н. Ніколенком Є. Я..

Апробація результатів дисертації.

Основні результати дисертації були представлені на конференціях всеукраїнського та міжнародного рівнів:

II Міжнародна заочна науково-практична конференція «Проблеми, досягнення та перспективи розвитку медико-біологічних і спортивних наук» (Миколаїв, 2017); науково-практична конференція з міжнародною участю «Щорічні терапевтичні читання: лікувально-діагностичні технології сучасної терапії» (Харків, 2013); науково-практична конференція з міжнародною участю «Загально терапевтична практика: нові технології та міждисциплінарні питання» (Харків, 2013); науково-практична конференція «Актуальні аспекти діагностики, профілактики та реабілітації професійних захворювань. (Харків, 2010); науково-практична конференція «Щорічні терапевтичні читання, присвячені 30-річчю з дня заснування Інституту терапії імені Л. Т. Малої АМН України» (Харків, 2010); IV з'їзд фтизіатрів і пульмонологів України. (Київ, 2008); XII Конгрес Світової федерації українських лікарських товариств (СФУЛТ) (Івано-Франківськ, 2008);

науково-практична конференція з міжнародною участю «Актуальні питання профілактики, діагностики та лікування професійних захворювань» (Донецьк, 2007).

Структура та обсяг дисертації.

Дисертаційна робота складається зі вступу, 4 розділів, загальних висновків, списку використаних джерел та 2 додатків. Обсяг загального тексту дисертації становить 156 сторінок (6,2 д.а.), з них основного тексту 115 сторінок (4,2 д.а.). Робота ілюстрована 20 таблицями та 11 рисунками. Список використаних джерел містить 204 найменування.

Практичне значення отриманих результатів.

Матеріали цієї дисертаційної роботи можуть використовуватися для раннього виявлення імунологічних та антиоксидантних змін в осіб, які тривалий час перебувають під впливом абіотичних виробничих чинників. Вивчені показники можуть використовуватися як комплекс практично орієнтованих інформативних метаболічних маркерів для оцінки ступеня ендогенної інтоксикації бронхолегеневої системи на початкових етапах їх розвитку та ідентифікації типу змін вентиляції легень у робітників ливарного виробництва.

Методичні підходи до врахування впливу абіотичних факторів на імунологічний стан людини впроваджені в навчальний процес кафедри загальної практики – сімейної медицини медичного факультету Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна в рамках курсів: «Безпека життєдіяльності, основи охорони праці» за спеціальністю «Лікарська справа» для студентів 2-го курсу медичного факультету за ОКР «Спеціаліст» та «Основи медичних знань» за спеціальністю «Біологія» для студентів 2-го курсу біологічного факультету за ОКР «Спеціаліст».

РОЗДІЛ 1

ЗМІНИ ВЕНТИЛЯЦІЇ ЛЕГЕНЬ В ОСІБ, ПРАЦЮЮЧИХ В УМОВАХ ВИСОКОЇ КОНЦЕНТРАЦІЇ АБІОТИЧНИХ ЧИННИКІВ (ЛІТЕРАТУРНИЙ ОГЛЯД)

1. 1 Особливості змін вентиляції легень в умовах пилоутворюючих виробництв

1. 1. 1 Фізіологічні аспекти професійних бронхіальних та альвеолярних змін вентиляції легень

Бронхіальний тип порушення вентиляції, обумовлений хронічним обструктивним захворюванням легень (ХОЗЛ), є однією з провідних причин смертності в сучасному суспільстві і являє собою значну економічну й соціальну проблему [38, 96].

Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) відносить ХОЗЛ до захворювань з високим рівнем соціального тягаря, оскільки вони широко поширені як у розвинених країнах, так і в країнах, що розвиваються [77]. Згідно з даними ВООЗ, щорічно від ХОЗЛ гинуть близько 3 млн. чоловік, а до 2030 р. це захворювання може посісти 4-е місце серед провідних причин смерті людини.

У структурі професійної захворюваності України пилові хвороби легень продовжують посідати перше місце, становлячи від 40 % до 78,3 % випадків, а серед лідерів за кількістю пилових захворювань є ливарне виробництво машинобудівної галузі [78, 185].

Прикметною рисою сучасного машинобудування є значна різноманітність виробничих процесів, пов'язаних з впливом на організм робітників різних несприятливих чинників фізичного та хімічного

походження, фізичної напруги, несприятливого мікроклімату [9, 22, 133], що знаходить своє відображення в структурі професійної бронхолегеневої захворюваності, яка постійно змінюється.

При цьому основними порушеннями дихальної системи є БТЗВ, який обумовлений хронічним пиловим бронхітом, який поряд з емфіземою легень є складовою ХОЗЛ та АТЗВ представлений пневмоконіозом (переважно силікозом), який є однією з головних причин професійної інвалідизації [32].

Хронічне обструктивне захворювання легень характеризується не повністю зворотнім обмеженням прохідності дихальних шляхів. [68]. За умови професійного генезу ХОЗЛ – це дифузний запальний процес у слизовій оболонці бронхів, розвивається при тривалому вдиханні виробничого пилу різного складу [107]. Провідну роль у їх розвитку мають шкідливі умови праці, зокрема склад та концентрація промислових аерозолів, а також первинний стан організму на початку роботи в несприятливих умовах праці. Визначальний вплив на більш ранній розвиток і несприятливий перебіг захворювання має поєднання пилу та інших шкідливих чинників – токсичних газів, перепадів температур, значних фізичних навантажень [180].

Формування порушень при хронічному обструктивному процесі включає порушення різних анатомічних структур бронхів, функції секреторних залоз та моторики бронхів. Тривала дія промислових аерозолів призводить до функціональних змін клітин покривного епітелію, дистрофії, атрофії й справжнього склерозування власного шару слизової оболонки бронхів; перекалібровки бронхіальних кровоносних судин; руйнування мукоциліарного шару, заміщення його клітинами плаского епітелію з формуванням метаплазії й кератинізації, сосочкових розростань. Гіпертрофія кінцевих відділів бронхіальних залоз змінюється їх атрофією й склерозом. Професійний хронічний бронхіт характеризується перебудовою секреторного апарату слизової оболонки (гіперплазія залоз), склеротичними змінами в

глибоких її шарах. При цьому відмічається гіперсекреція слизу з порушенням очисної і захисної функції бронхів [109, 111].

Найбільш важливим критерієм, який дозволяє розцінювати стан бронхолегеневої системи як професійний, є стадійність його розвитку з поступовим переходом від першої стадії – «бронхіту подразнення», симптоми якого з'являються через 7-10 років після початку контакту з виробничим пилом, до більш виражених клінічних форм ускладненого бронхіту [61, 64].

АТЗВ, обумовлений дифузним пневмофіброзом (пневмоконіозом), посідає друге місце за поширеністю серед професійних захворювань – 14,3 %, виникає внаслідок тривалого вдихання й відкладення в легенях виробничого пилу, що супроводжується розвитком дифузного асептичного пневмоніту й формуванням дифузного фіброзу в легенях [56].

Пневмоконіози належать до хронічних специфічних захворювань легень, що виникають в умовах виробництва, пов'язаних з виділенням у повітря робочої зони промислового пилу певного складу. [83, 109]. Серед різних пневмоконіозів силікоз становить найбільшу небезпеку через широке поширення й незворотність, хоча, як правило, і повільний перебіг. Силікоз розвивається при тривалому вдиханні особливо агресивного дрібнодисперсного пилу, що містить високий відсоток вільного діоксиду кремнію. Вміст SiO_2 при тяжких формах силікозу досягає 5-6 % від загальної ваги легень.

Силікоз розвивається зазвичай після 5-10-річного стажу роботи в умовах запиленості, однак в окремих випадках захворювання може спостерігатися й при малих термінах роботи.

Існує багато десятків теорій, що пояснюють патогенез цього захворювання, найбільше визнання з них отримала імунологічна теорія розвитку силікозу [143].

Для вибору найбільш інформативних показників стану імунної системи слід представити її основні функціональні ланки. Імунологічна реактивність організму полягає в його здатності розпізнавати, знешкоджувати й елімінувати генетично чужорідні речовини. Ця здатність забезпечує структурну й функціональну цілісність організму. Імунна система вищих тварин та людини представлена сукупністю лімфоїдних органів і тканин (центральні – тимус, кістковий мозок; периферичні – селезінка, лімфовузли і лімфоутворення). Вона має складну будову з різноманітними рівнями регуляції (молекулярним, клітинним, органним, системним, популяційним) [55].

Одне з центральних місць в імунній системі посідає кров з її форменими елементами [135], які безпосередньо контактують з чужорідним матеріалом і обмінюються з усіма тканинами, що дозволяє досліджувати її структурно-функціональні зрушення як ранні доклінічні ознаки патологічних змін в організмі.

У функціонуванні імунної системи всі ці клітини виступають як єдине ціле, тобто їхня взаємодія дозволяє виконувати імунологічні функції організму.

Перші з них, тимус-залежні форми (оскільки дозрівають у тимусі), визначають стан клітинного імунітету. У складі популяції Т-лімфоцитів розрізняють кілька субпопуляцій, що виконують різні функції в організмі: Т-кілери, Т-хелпери, Т-супресори, Т-клітини імунної пам'яті та ін. [55, 135].

Т-кілери – клітини, що здійснюють імунний лізис клітин-мішеней. Їм належить провідна роль у реалізації трансплантаційних конфліктів. Для розвитку імунної відповіді, по-перше, необхідна взаємодія Т-хелперів з антигенами, асоційованими з HLA-білками, що знаходяться на плазматичній мембрані антигенпрезентуючих клітин (АПК), якими можуть виступати В-лімфоцити, макрофаги, дендритні клітини. У результаті такої взаємодії Т-хелпери стають чутливими до інтерлейкіну-1 (IL-1), медіатора, що

продукується макрофагами, під впливом IL-1 Т-хелпери синтезують інтерлейкін-2 (IL-2) і впливають у такий спосіб на клони антигенспецифічних Т-лімфоцитів. Взаємодіючи з В-лімфоцитами, Т-хелпери, при гуморальній імунній відповіді на тимусзалежні антигени, реагують на несучу частину антигена, сприяючи перетворенню В-лімфоцитів на плазмоцити або антитілоутворюючі клітини (АУК). Іншими словами, Т-хелпери являють собою сполучну ланку між Т- і В-підсистемами імунітету. За відсутності Т-хелперів В-підсистема виявляється нездатною до розвитку повноцінної імунної відповіді [55].

Іншим «містком», який функціонально пов'язує Т- і В-підсистеми імунітету, є Т-супресори, що являють собою найважливіший механізм, що забезпечує внутрішню саморегуляцію системи імунітету. Функції їх двоякі: з одного боку, клітини-супресори обмежують імунну відповідь на антиген, запобігаючи тим самим розвитку алергійної реакції, з іншого боку, запобігають можливості аутоімунних реакцій, пригнічуючи функції клонів лімфоїдних клітин, потенційно здатних реагувати на власні тканини організму.

До числа субпопуляцій Т-лімфоцитів відносять Т-клітини імунної пам'яті, здатні зберігати інформацію про антиген (АГ) і відповідати посиленою і прискореною реакцією на повторне впровадження в організм аналогічного АГ [135].

Однак з найбільш інформативних показників функціональної активності лімфоцитів є не кількість їх популяцій, а здатність виробляти певні біологічно активні субстрати. Однією з основних таких речовин є фактор гальмування міграції лейкоцитів, який здатний синтезувати лімфоцити при їх активації, основна функція його спрямована на затримку у вогнищі запалення лейкоцитів. Таку реакцію можна реєструвати *in vitro*, навантажуючи лейкоцитарну суспензію мітогенами, зазвичай використовується стимулятор Т-лімфоцитів – фітогемаглютинін (ФГА). За

рівнем цієї реакції судять про функціональні резерви клітинно-опосередкованих реакцій організму в цілому [120].

В основі гуморального імунітету лежать В-лімфоцити, зрілі плазматичні клітини, які продукують різні класи імуноглобулінів – М, G, A, D, E. Запуск імунної відповіді здійснюється в рамках триланкової міжклітинної кооперації за участю АПК, Т-хелперів і В-лімфоцитів. Цей варіант має місце у випадку впливу на систему імунітету тимусзалежних антигенів.

IgG людини представлені в обсязі 70-75 % від загальної концентрації імуноглобулінів. У цю фракцію входить більша частина антитіл, відповідальних за протиінфекційний захист, зокрема, антитоксини, аглютиніни, а також опсоніни.

Антитіла, що утворюються в організмі, з'єднуючись з відповідними антигенами, утворюють імунні комплекси (ЦК), які в нормі повинні швидко елімінуватися з організму. У разі інтенсивного їх накопичення і тривалої циркуляції в крові може формуватися цілий ряд патологічних процесів [54].

Дещо осібно стоїть система комплементу. Це система сироваткових білків, яка активується імунними комплексами. Для організму вона є дуже ефективним механізмом захисту, який класично активується в результаті імунних реакцій або альтернативно при безпосередньому контакті з бактеріями.

Таким чином, імунна система являє собою єдине ціле, завдяки чому здійснюється нормальне функціонування організму в цілому. Для об'єктивної характеристики її стану до вивчення зазвичай залучають показники, що відображають стан клітинної ланки, чисельність основних регуляторних субпопуляцій Т-лімфоцитів, насамперед з хелперною й супресорною активністю, а також їх співвідношення. Серед показників гуморальної ланки найбільш інформативними вважаються вміст

імуноглобулінів класів А, М, G, а також рівень циркулюючих у крові імунних комплексів антиген-антитіло.

1. 1. 2 Шкідливі та небезпечні чинники ливарного виробництва

Ливарне виробництво в машинобудуванні відрізняється великою питомою вагою захворюваності професійного генезу порівняно з іншими галузями, захворюваність органів дихання залишається високою і становить понад 50 % всіх зареєстрованих професійних захворювань. Це обумовлено, згідно з даними літератури, спектром і параметрами шкідливих факторів, що постійно впливають на організм працюючих основних професій ливарного виробництва [128, 157, 193, 199]. Основна увага дослідників минулого і нинішніх років спрямована на патогенез дії на організм людини виробничого пилу, який завжди вважався основним агресивним чинником, здатним викликати патологічні зміни в організмі. Сучасне машинобудівне виробництво характеризується порівняно невисокими рівнями запиленості, однак і зараз на деяких ділянках вміст пилу перевищує допустимі межі, іноді в кілька разів. Залишаються високими й перевищують існуючі гранично допустимі концентрації (ГДК) рівні пилу й основного агресивного компоненту діоксиду кремнію, а також речовин подразнюючої та алергізуючої дії. Крім того, на робочих місцях у ливарних цехах реєструється цілий спектр інших шкідливих факторів виробництва фізичного характеру (шум, вібрація, електромагнітні випромінювання), хімічного походження (оксид азоту, сірчистий газ та ін.), які характеризують напруженість і тяжкість праці, несприятливий вплив виробничого мікроклімату (сухе, холодне або гаряче повітря), як в холодну, так і спекотну пору року [48, 58, 65].

Ступінь небезпеки пилових частинок залежить від їх концентрації, дисперсності та фізико-хімічних властивостей. Чим менші частки пилу

(до 5 мкм), тим вони небезпечніші, оскільки разом з повітрям глибше проникають в дихальну систему. Найбільш небезпечним є пил, у складі якої є вільний оксид кремнію (SiO_2) [40, 63, 157, 164].

Концентрація кварцового пилу в ливарних цехах зазвичай коливається в межах від 1-2 мг/м^3 до декількох десятків, а вміст у ній діоксиду кремнію від 10 % до 70 % обумовлює рівень силіконебезпечності пилу [80].

Дослідженнями, проведеними на дільницях виготовлення стрижнів і форм, також встановлено, що повітряне середовище робочих місць стерженщиків і формувальників характеризується наявністю в основному пилу, що містить кремній, і меншою мірою – хром. Вміст вільного SiO_2 в пилу становив 13,2-16,9 %, причому 56,7-97,2 % пилових частинок у цьому випадку склали частинки розміром до 2 мкм. Середні концентрації пилу, що містить кремній, на робочих місцях стриженщиків і формувальників значно перевищують ГДК. Роботи такого плану дозволяють зробити висновок, що захворюваність працюючих значною мірою визначаються характером професії [10, 44, 52, 86].

Найбільше число випадків професійних захворювань, у тому числі й пилової патології, припадає на 9 професійних груп, це обрубники, сталевари, формувальники, електрозварювальники, вибивальники, машиністи кранів, стерженщики, наждачники, чистильники металу [63, 75, 109].

У цехах сталевого лиття силікоз розвивається через 18,7 року, а у працюючих в цеху чавунного лиття – через 20 років, що пояснюється більш високою агресивністю пилу в цехах сталевого лиття.

В обрубувачів були виявлені найкоротші терміни розвитку силікозу – 15,9 року. У сталеварів цей термін становив 17,2 років, а для пилового бронхіту – 16,7 року. Причому, у цій групі виявлена максимальна частота ускладнень силікотуберкульозом, який розвивався в найкоротший термін [123, 126]. У групі формувальників приблизно половина всіх випадків професійних захворювань припадає на силікоз. Середній термін розвитку

силікозу досить тривалий – 21,1 року. Ступінь порушень у гомеостатичних системах організму, згідно з даними літератури, прогресивно залежить від кратності перевищення основних діючих факторів порівняно з їх гранично допустимими рівнями [109].

Динамічне спостереження за поширенням захворювань дихальної системи у продовж тривалого періоду дозволяє отримати дані про розвиток захворювань з урахуванням особливостей впливу на органи дихання виробничого пилу, комплексу соціально-гігієнічних факторів, уточнити характер найбільш частих ускладнень, виявити інші питання, пов'язані з проблемою вивчення пилових захворювань бронхолегеневої системи.

Проте в наявній літературі недостатньо висвітлено питання про ступінь впливу на ті чи інші системи організму спектру факторів у цілому й кожної з його складових. Дані такого характеру необхідні як для регламентації, так і для прогнозу розвитку захворювань професійного генезу.

1. 2 Механізми зрушень імунітету та антиоксидантного захисту при професійних бронхолегеневих змінах

1. 2. 1 Особливості стану імунітету та антиоксидантного захисту при розвитку бронхіальних змін вентиляції легень

Численні дослідження, присвячені проблемам ХОЗЛ, дозволили визначити етіологію, розробити підходи до діагностики, лікування та профілактики цього захворювання, проте низка питань, що стосуються патогенезу ще потребують подальшого вивчення [66, 72, 127, 134, 163].

Серед факторів ризику розвитку ХОЗЛ мають місце функціональні, ендокринні, імунні, а також вроджені анатомічні порушення бронхолегеневої системи [165, 176, 188]. На сьогодні відокремлюють декілька механізмів розвитку ХОЗЛ: дисбаланс в системі «протеїназа-антипротеїназа»,

імунологічні механізми, оксидативний стрес, системне запалення, апоптоз [14].

Як правило, ураження легеневої тканини і легень супроводжуються імунологічними порушеннями. Це обумовлено тим, що, крім бар'єрної функції, здійснюваної слизовими оболонками бронхіального дерева й альвеолярними макрофагами, лімфоїдні утворення легеневої тканини виконують різноманітні клітинні й гуморальні імунні реакції. Їх характер залежить від стану імунної системи в цілому і може змінюватися залежно від бронхолегеневої патології [1, 19, 129].

Можливо, саме цим пояснюється різний характер змін при впливі пилу на організм, тобто реакцією всіх складових морфології бронхіального дерева або безпосередньо морфологічних структур та імунологічних компонентів легеневої тканини – макрофагів та лімфоїдних утворень, які є частиною генералізованого рівня імунної системи паренхіми.

Порушення імунних механізмів є основною причиною й фактором ризику частих рецидивів, прогресування хвороби та обструкції бронхів через неможливість її ефективного імунологічного контролю. Спектр порушень імунного статусу, відповідно до даних літератури [55, 101], пов'язаний зі зниженням напруженості Т-клітинної ланки, дисбалансом імунорегуляторних лімфоцитів, підвищенням хелперної активності лімфоцитів з деяким дефіцитом супресорної субпопуляції. Це супроводжується зниженням медіаторної (специфічної) активності Т-клітин і, з іншого боку, підвищенням інтенсивності відповіді на алергійну стимуляцію.

Особливе місце посідають реакції, пов'язані з проліферацією й диференціюванням Т-лімфоцитів, у результаті чого виникає посилення синтезу та секреції цитокінів, а саме ІЛ-4 [79, 135]. Це призводить до неконтрольованої стимуляції росту та дозрівання ефекторних клітин алергії – еозинофілів, базофілів, тучних клітин. Еозинофіли прямо пов'язані з ураженням епітелію і з масивним виробленням основних білків, токсичних

для слизових. Еозинофіли також виробляють деякі хемокіни (RANTES, MCP-3, еотаксин), що сприяють активації субпопуляції Th-1 Т-хелперів, активно беруть участь у процесах запалення, оскільки запалення є основною фізіологічною реакцією на різні стимули, такі, як інфекція і пошкодження тканини [124, 135]. Порушення в імунній системі є також одним з механізмів розвитку запальних реакцій з тенденцією до їх атипового перебігу [16].

Дослідження вказують, що при імунній дисфункції страждає ефекторна результативність імунного захисту через порушення системи розпізнавання антигенів і їх знищення [58, 93]. При розвитку ХОЗЛ спостерігаються ознаки неспроможності як системної, так і місцевої ланок імунітету, що, своєю чергою, веде до подальшої хронізації процесу з формуванням необоротних змін у бронхолегеневій системі. Створений імунологічний дисбаланс супроводжується розвитком тривалих і уповільнених загострень захворювання, погіршенням прогнозу та якості життя [130, 132, 155].

Дані літератури свідчать, що багатогранні патогенетичні механізми ХОЗЛ охоплюють як гуморальну і клітинну ланки імунітету, так і цитокінову регуляторну систему, відповідальну за міжклітинну взаємодію, яка впливає на проліферативну функцію й бере участь у стадіях презентації антигенів, їх індукції та ефекторному захисті [120].

Патологічні зміни при ХОЗЛ охоплюють центральні (проксимальні) і периферичні відділи дихальної системи, а також паренхіму та судини легень. За даними літератури, такі структурні зміни центральних дихальних шляхів (бронхів, бронхіол діаметром $> 2-4$ мм), як зростання кількості келихоподібних клітин, збільшення підслизових залоз призводять до гіперсекреції слизу, сквамозної гіперплазії епітелію, яка здійснюється на фоні суттєвого зростання кількості макрофагів, Т-супресорів (CD8), незначного збільшення нейтрофілів та еозинофілів. У периферичних бронхіолах (діаметром < 2 мм) витончення стінок, перибронхіальний фіброз, люмінальна запальна ексудація, звуження повітрепровідних шляхів (обструктивний

бронхіоліт), крім зрушень, які мали місце в центральних дихальних шляхах, спостерігались такі відхилення: дисбаланс у Т-системі – $CD8 > CD4$, зростання кількості В-лімфоцитів, лімфоїдних фолікулів та фібробластів.

При розвитку у паренхімі легенів хворих на ХОЗЛ централобулярної емфіземи (розширення та деструкція респіраторних бронхіол) та, при дефіциті α_1 -антитрипсину, панацелярної емфіземи (деструкція альвеолярних мішків та респіраторних бронхіол) запальний процес поєднувався зі збільшенням кількості макрофагів та субпопуляції лімфоцитів – CD8, такі ж імунологічні явища відмічались у судинах легень, що у супроводі з витонченням інтими, дисфункцією клітин епітелію та збільшенням гладкої мускулатури здатні спричинювати до розвитку легеневої гіпертензії [116].

Персистенція патогенних мікроорганізмів може підтримувати хронічне локальне запалення не стільки безпосередньо, скільки опосередковано через активацію основних клітин-ефекторів (нейтрофілів, макрофагів, лімфоцитів, епітеліальних та ендотеліальних клітин) з продукцією ними цитокінів, факторів адгезії та інших молекул запалення [5, 51, 144, 159].

Більшість цитокінів виступають ендогенними регуляторами імунних реакцій, вони не тільки індукують гострофазну запальну реакцію, але можуть безпосередньо здійснювати імунопатологічну дію на клітини та тканини [25]. У першу чергу вони регулюють розвиток місцевих захисних реакцій у тканинах за участю різних типів клітин крові та ендотелію.

Запалення розвивається у відповідь на пошкодження та проникнення у тканини патогенів за участі прозапальних цитокінів, до яких належать інтерлейкіни: IL-1, IL-6, IL-8, фактор некрозу пухлин TNF- α (*tumor necrosis factor*), хемокіни. Вони викликають активацію ендотелію, що призводить до підвищення експресії адгезивних молекул та супроводжується виділенням низькомолекулярних медіаторів запалення – гістаміну, простагландинів, котрі відповідають за повноцінний розвиток запальної реакції. У разі порушень місцевих захисних реакцій запальна реакція поширюється, синтез

цитокінів збільшується, вони попадають до кровотоку і проявляють свою дію вже на системному рівні [24].

За тривалої присутності в організмі чужорідного антигена розвивається хронічне запалення. Деякі мікроорганізми мають у клітинній оболонці компоненти, які обумовлюють їх резистентність до фагоцитозу. Такі мікроорганізми часто індукують хронічну запальну відповідь, що приводить до значних пошкоджень тканин. Хронічне запалення пов'язане також з багатьма аутоімунними захворюваннями, при яких власні антигени безперервно активують Т-клітини [10].

У розвитку хронічного запалення центральну роль відіграють інтерферони (ІФН), а також TNF- α та ІЛ-1, які секретуються відповідно Th-1 клітинами й макрофагами. ІФН активує макрофаги, стимулюючи посилення експресії ними молекул головного комплексу гістосумісності – МНС (*major histocompatibility complex*) класу II, продукції цитокінів, зокрема TNF- α та ІЛ-1, і бактерицидної активності. ІЛ-1, своєю чергою, посилює активність Th1-клітин, стимулюючи секрецію ними ІФН, а ІФН і TNF- α , діючи синергічно, індукують аномально високу експресію молекул міжклітинної адгезії sICAM-1, sICAM-3 (*soluble intercellular adhesion molecule*) і МНС класу I, що сприяють акумуляції великої кількості клітин в осередках запалення. При цьому активовані макрофаги викликають численні пошкодження прилеглих тканин. Крім того, TNF- α викликає також кахексію, яка супроводжує хронічне запалення.

Важлива роль в ініціації та прогресуванні запалення в бронхолегеневій системі належить цитокіновому дисбалансу, але питання про роль цитокінів у процесі хронізації запальних реакцій у хворих на ХОЗЛ залишається остаточно не визначеним [3].

Як відомо, цитокіни забезпечують взаємодію всіх імунокомпетентних механізмів і від їх регулюючої ролі залежать усі ефекторні функції імунної відповіді. Від їх контролю залежать також антитоксичні, антимуtagenні,

цитопротективні прояви імунітету й утворення антитіл. Вони стимулюють дію макрофагів, природних кілерів, пригнічують гіперчутливість, індують селекцію, клонування, диференціювання й репродукцію клітин імунного захисту [27, 28], тобто цитокіни забезпечують послідовність, стрункість та завершеність імунної відповіді. Цитокіновий дисбаланс при ХОЗЛ прийнято розцінювати як маркер запалювання.

Деякі автори [122] відзначають, що високий рівень прозапальних цитокінів є несприятливим фактором, який відображає активність і тяжкість патологічного процесу. Помічено, що системний рівень IL-1, IL-6, IL-8 відображає ступінь тяжкості процесу й достовірно знижується при поліпшенні стану (одужання, ремісія). Підвищення ж рівня IL-2 і TNF- α , навпаки, пов'язане з позитивним моментом.

Останнім часом велику увагу вчених привертає роль адгезивних молекул плазми крові при різних запальних захворюваннях. Процес адгезії забезпечує контакт між клітинами й компонентами міжклітинної речовини, підтримує цілісність тканин, забезпечує міграцію лейкоцитів та взаємодію клітин у процесі імунних реакцій. При ХОЗЛ молекули адгезії sICAM-3, беруть участь у патогенезі формування системного запалення. У фізіологічних умовах вони модулюють активний рух лейкоцитів через ендотеліальну мембрану. Збільшення концентрації sICAM-3 у хворих на ХОЗЛ корелює зі збільшенням кількості лейкоцитів і низькою активністю ферментативних гранулоцитів, тому sICAM-3 вважають предикторами системного запалення [131, 138, 167].

Молекули адгезії sICAM-1 забезпечують прилипання до ендотелію активованих лімфоцитів, які призводять до підвищення адгезивності мікроциркуляторного русла як прямим шляхом через TNF- α , IL-1, IL-4, так і непрямим – через викид чинників, котрі стимулюють дегрануляцію тучних клітин, що, своєю чергою, призводить до фіксації лейкоцитів до судинної стінки, посиленого виходу їх із судин та накопичення у патологічному

вогнищі, створюючи додаткові умови для активації самих клітин. Виходячи з цього, сироваткові рівні sICAM-1 і TNF- α є важливими показниками активності Т-лімфоцитів та маркерами загострення патологічного процесу.

Активованими лімфоцитами продукується і такий важливий молекулярний фактор, як гранулоцитарно-макрофагальний колонієстимулюючий фактор GM-CSF (granulocyte macrophage colony stimulating factor), який при низькій концентрації індукує макрофаги, а при підвищеній – гранулоцити й еозинофіли. Фактор GM-CSF здатний регулювати кумуляцію нейтрофілів та їх активацію завдяки підвищенню експресії адгезивних молекул і посиленню їх відповіді на хемотаксичні стимули, прискорювати ріст і регулювати диференціацію й проліферацію нейтрофілів, а також підвищувати виживання незрілих і зрілих гранулоцитів, у тому числі й шляхом інгібіції їх апоптозу [49].

Серед біомаркерів запалення при розвитку ХОЗЛ деяки автори особливе значення відводять білкам гострої фази, зокрема С-реактивному протеїну (CRP), який з'являється в плазмі крові вже через 4-6 годин після ураження тканин унаслідок дії різноманітних пошкоджуючих факторів [2, 140, 169]. У період загострення хвороби CRP слугує маркером бактеріальної активності та здійснює одразу декілька функцій: медіаторну, транспортну, імуномодельуючу. Він активує систему комплементу, блокує продукцію медіаторів запалення за рахунок зв'язування фосфоліпідів мембран, бере участь у реалізації функцій імунокомпетентних клітин – стимулює захват макрофагами ліпопротеїдів, посилює адгезію лейкоцитів до ендотелію, тобто посилює запальний каскад. Крім того, у хворих на ХОЗЛ CRP є незалежним предиктором серцево-судинних захворювань та летальності хворих [175], а підвищення його рівня є несприятливим прогностичним фактором прогресування бронхообструкції та розвитку дихальної недостатності [149].

Інфекційне загострення у хворих на ХОЗЛ супроводжується також порушеннями гемостазіологічних властивостей крові, які розвиваються

переважно в бік гіперкоагуляції на рівнях як тромбоцитарно-судинної, так і коагуляційної ланок гемостазу. Автори відмічали, що порушення індексу адгезивності тромбоцитів (ІАТ) у напрямку гіперадгезії залишається на високому рівні й через місяць після загострення патологічного процесу, що дозволило їм запропонувати ІАТ як маркер загострення патологічного процесу та/або раннього періоду після нього у хворих на ХОЗЛ [81].

Необхідно враховувати також, що виразність запалення корелює з тяжкістю захворювання [116]. У хворих на ХОЗЛ тяжкої стадії (III-IV) формується хронічна імунна недостатність з пригніченням неспецифічної ланки імунного захисту: порушенням функції фагоцитів зі зниженням їх метаболічної активності, що може сприяти посиленій міграції та колонізації мікробів у бронхіальному дереві хворих і загостренню захворювання. Депресія клітинної ланки імунної системи у таких хворих підтверджується порушенням балансу зрілих Т-лімфоцитів (CD3), Т-хелперів (CD4), пригніченням проліферативної активності Т-супресорів (CD8). Недостатність В-ланки характеризується низьким рівнем CD19, CD23, зниженням продукції імуноглобулінів М і G.

У хворих на ХОЗЛ тяжкої стадії є порушення цитокінової регуляції імунітету зі збільшенням продукції прозапальних цитокінів (TNF- α , IL-6) і протизапальних цитокінів (IL-1Ra), що обумовлює напругу й неадекватне реагування імунної системи з порушенням взаємодії імунокомпетентних клітин запального каскаду як єдиного цілого [1, 6].

Інші автори визначали у хворих з тяжким перебігом ХОЗЛ виражене підвищення вмісту CRP у сироватці крові, а також зниження рівнів прозапальних цитокінів IL-1 β та IL-6 і розцінювали це як трансформацію характеру запалення, характерну для найбільш тяжких хворих [24].

Патогенетичні уявлення щодо механізмів виникнення загострення одного з ХОЗЛ – хронічного бронхіту (ХБ) – пояснюються гіпотезою, згідно із якою при ХБ у зв'язку із порушенням мукоциліарного кліренсу та впливом

несприятливих факторів, у тому числі вірусної інфекції, трахеобронхіальне дерево піддається хронічній колонізації умовно-патогенними мікроорганізмами, що сприяє посиленню порушень миготливого епітелію та посилює хронічну запальну відповідь, призводячи до формування хибного кола у патогенезі [158, 162, 163, 172].

Бактеріальні антигени у дихальних шляхах хворих на ХБ індукують гіперчутливість та розвиток еозинофільного запалення, сприяючи формуванню гіперреактивності дихальних шляхів [114]. При загостренні ХБ спостерігалось пригнічення антиінфекційного імунітету, яке виражається у зниженні IgG, пригніченні фагоцитозу та низькій концентрації IgA як в період загострення, так і у період ремісії [112, 148]. Крім того, мало місце підвищення концентрації ендотеліну-1 у харкотинні, який продукується бронхіальними епітеліальними клітинами та сприяє підвищенню продукції ІЛ-6 [139, 179, 201]. Своєю чергою, ІЛ-6 як прозапальний цитокін активує лімфоцити, а також підвищує продукцію ендотеліну-1, створюючи тим самим потенційоване «коло» між цими двома протеїнами [170].

Як відомо, причини, що запускають механізми формування легеневої патології, часто пов'язані зі станом навколишнього середовища та умовами праці людини [26, 119, 137, 160, 167, 198].

Було показано, що вплив професійних шкідливих чинників безпосередньо впливає не тільки на загальний фізіологічний стан легенів людини, але й на молекулярно-біохімічний склад клітинних мембран. Зокрема, у хворих на професійний бронхіт, виявлено виражені збільшення в кількості основних мембранних білків еритроцитів (α -спектрину й тропоміозину), виражені зміни в кількості основних мембранних фосфоліпідів еритроцитів, а саме – підвищення вмісту фосфатидилхоліну і зниження – сфінгомієліну та відношення фосфатидилинозитол/серин [121].

У хворих на професійні ХОЗЛ механізми розвитку захворювання мають низку особливостей. Вплив полютантів на респіраторну систему

призводить до накопичення активованих макрофагів, нейтрофілів і CD4 Т-лімфоцитів у дистальних відділах дихальних шляхів і альвеолярному просторі. Макрофаги й нейтрофіли – основне джерело протеаз в легеневій тканині. Нейтрофільна еластаза, що продукується активованими нейтрофілами на тлі зниження рівня інгібіторів протеаз, при професійному генезі захворювання спричиняє до розвиток центрилобулярної емфіземи легень на відміну від панацінарної в інших випадках, наприклад, у курців [4].

Крім того, матриксні металопротеїнази мають властивість руйнувати структурні білки: колаген та еластин, що також призводить до розвитку ХОЗЛ, тому підвищення рівня матриксних металопротеаз призводить до емфіземи, викликаной впливом полютантів. Фрагменти зруйнованого еластину за допомогою хемотаксису до моноцитів і фібробластів активують протеази з подальшим запаленням, а потім – деструкцією легеневої тканини.

Підвищена кількість макрофагів, нейтрофілів у хворих на ХОЗЛ і вплив промислових аерозолів викликає до підвищення рівня форм активного кисню в дихальних шляхах, що є причиною прямого ураження тканин респіраторного тракту [142]. Однак провідну роль у розвитку професійних ХОЗЛ відіграють медіатори запалення, що виділяються у відповідь на постійний вплив патогенних часток. Пилові частинки, як і будь-які інші сторонні агенти, викликають активацію клітин запалення – нейтрофілів і альвеолярних макрофагів та вироблення ними еластази, вільних радикалів, а також катепсинів В, С і G – ферментів з потужною деструктивною дією. У відповідь на фізичне пошкодження ендотелію дихальних шляхів відбувається активація захисних механізмів, яка включає гуморальні й клітинні фактори: $\alpha 2$ -макроглобулін, IgE, γ -глобуліни, $\alpha 1$ -антитрипсин, гранулоцити (базофіли, еозинофіли, нейтрофіли), тромбоцити, макрофаги, тучні клітини й лімфоцити. Під впливом перерахованих факторів відбувається руйнування

еластичного каркаса тканин і порушення нормальної архітекτονіки легень з формуванням емфіземи [195].

Британськими фахівцями I. Rahman, W. MacNee [14] була висунута гіпотеза запалення дихальних шляхів під впливом пилових частинок за участю ядерного фактору «каппа-бі» (NF-κB) і протеїну-1. За припущенням авторів, NF-κB регулює експресію багатьох генів, залучених у процес запалення, таких як гени IL-1, 2, 3, 6, 8, 12, CRP та ін. Своєю чергою, вплив патогенних частин, вірусів, алергенів та інших інактивує гістон-деацетилазу, що призводить до підвищення фактору транскрипції NF-κB і апоптозу в альвеолярних й ендотеліальних клітинах [141, 184, 194]. Крім того, при значному стажі захворювання відзначаються і більш виражені порушення клітинної та гуморального ланок імунітету [1]. Однак на сьогодні достатніх предикторів діагностики професійних ХОЗЛ немає [14].

Загалом більшість дослідників дотримується думки, що імунологічний дисбаланс вважається одним з основних механізмів виникнення та прогресування хронічних неспецифічних захворювань легень, у тому числі й ХПБ [122]. Імунологічні порушення при ХПБ досить широко представлені в літературі, при цьому більшість авторів дотримується думки про наявність вторинного імунодефіциту при цьому захворюванні, а його виразність залежить від декількох факторів. Зокрема, за даними літератури [39, 162], у хворих на ХПБ відзначені відхилення за цілою низкою показників імунного статусу, у відношенні клітинної ланки імунітету більшість авторів виявляють вторинний Т-імунодефіцит, виражений різною мірою залежно від тяжкості перебігу патології [122]. З плином часу у хворих на ХПБ відбуваються глибокі порушення регуляторних й ефекторних ланок клітинного імунітету. Зокрема, відзначається зміна субпопуляційного складу Т-лімфоцитів (CD4), що виражається в зниженні кількості Т-хелперів (CD4), Т-супресорів (CD8), зниженні числа нормальних кілерів [11, 30]. Зниження інтенсивності проліферації Т-лімфоцитів і пригнічення експресії поверхневих молекул на

антиген-реактивних клітинах деякі автори пояснюють збільшенням вироблення ІЛ-8 [41].

Наявність імунодефіциту у хворих на ХПБ пояснюють перерозподілом антигенреактивних клітин, переходом їх із судинного русла у вогнища запалення, а також «перемиканням» неспецифічних механізмів на специфічні, що зумовлено тривалою присутністю антигену [30].

На цьому тлі перебіг ХПБ, як правило, посилюється через приєднання інфекції. На початкових стадіях захворювання її роль незначна, проте ослаблення імунної системи, що виявляється у вигляді вторинного імунодефіциту, який виникає у робітників пилових професій досить рано, сприяє зниженою опірності бактеріальним і вірусним агентам [68, 100, 115, 14, 152, 202], тому при тривалих процесах такого характеру слід говорити вже безпосередньо про бронхіальну астму [124].

Загальна частка ХОЗЛ і БА становить 15-25 % усіх обструктивних захворювань дихальних шляхів. Бронхіальна астма (БА) є одним з найбільш поширених, тяжких та інвалідизуючих багатofакторних захворювань [41, 117, 136, 156]. Також захворюваність на БА продовжує збільшуватись і в Україні, що свідчить про недосконалість існуючих методів й лікування і профілактики [113, 115]. Як ХОЗЛ, так і бронхіальна астма (БА) являють собою хронічні запальні захворювання, що уражують дихальні шляхи [76] та їх невід'ємною характеристикою є обмеження прохідності бронхів. Однак це гетерогенні захворювання легень з різними фенотипами [173, 183, 187, 192]. БА – це хронічне запальне захворювання дихальних шляхів, у якому беруть участь багато клітин і клітинних елементів при тісній взаємодії генетичних та середовищних факторів ризику [20, 80, 151, 154, 161, 165, 168, 186, 200].

Хронічне запалення дихальних шляхів при БА характеризується активацією тучних клітин, збільшенням числа активованих еозинофілів, Т-лімфоцитів з кооперативною здатністю переважно з профілем Th2 цитокінів та природних клітин кілерів, зрушеннями в В-ланці імунітету,

розбалансуванню рівнів IgM та IgG, особливо IgE, а також зниженні метаболічної активності циркулюючих фагоцитів [153]. Відомо, що порушення функціонального стану бронхолегеневої системи при БА часто передують розвитку патологічних змін їх структури [98, 107, 108]. Ці зміни одні автори [150, 171] розцінюють як наслідок хронічного запалення, викликаного тривалим впливом специфічних і неспецифічних факторів навколишнього середовища, а інші, навпаки, вважають, що еозинофільні запалення й ремоделювання дихальних шляхів розпочинаються на найбільш ранніх етапах перебігу захворювання й надалі тривають паралельно з хронічним запаленням [47].

Крім того, за даними численних експериментальних досліджень визначено, що один із основних патогенетичних механізмів БА є розвиток гіперреактивності дихальних шляхів (посилення як чутливості, так і потужності відповіді бронхів на різні подразники), який виникає на тлі «еозинофільного» запалення [60, 62, 181, 204]. Одним із важливих факторів патогенного впливу гострих респіраторних вірусних інфекцій є погіршення стану мукоциліарного кліренсу й пригнічення фагоцитарної активності альвеолярних макрофагів [147, 203].

Запальний процес при загостренні БА, як і при будь-якому запальному захворюванні, спричиняє до оксидативний стрес і супроводжується зміною рівнів запальних медіаторів та білків, особливо білків гострої фази [189]. Результатами досліджень доведено, що важливе клініко-діагностичне значення для визначення ступеня тяжкості захворювання, раннього прогнозування наслідків його загострення та оцінки ефективності призначеного лікування має рівень CRP, який стимулює імунні реакції, зокрема фагоцитоз, бере участь у взаємодії Т- і В-лімфоцитів, активує класичну систему комплементу [45, 140, 197]. Однією з важливих проблем у пульмонологічній практиці є коморбідний перебіг ХОЗЛ і БА [27, 35, 196]. Відомо, що для БА притаманно запалення еозинофільного характеру, яке

контролюється CD4⁺ лімфоцитами [7, 42], тим часом як при ХОЗЛ до запалення залучаються нейтрофіли, макрофаги та CD8⁺ лімфоцити [145]. У хворих з поєднаною патологією при практично незмінному рівні в загальній популяції CD3⁺ відзначалося зниження рівня клітин з Т-хелперною активністю й компенсаторне збільшення вмісту цитотоксичних Т-лімфоцитів, що викликало різкий дисбаланс клітинної ланки імунної системи й зниження імунорегуляторного індексу до 1,5. Крім того, збільшення рівня В-лімфоцитів свідчило про активацію гуморальної ланки імунної системи при алергічному запаленні. У хворих з поєднаною патологією були виявлені високі показники CD19⁺, CD56⁺ клітин, що свідчить про вагомую роль НК-клітин у патогенезі ХОЗЛ і при формуванні механізмів підтримки хронічного запалення при БА. Дослідження авторів показали, що при поєднанні ХОЗЛ і БА запальні процеси розвивалися за 1-им і 2-им типом імунної відповіді і залученням реагінів, цитокінів, ейкозаноїдів. При цьому фіксувався високий рівень вмісту ейкозаноїдів у сироватці крові, низька продукція цитокінів Th1-типу (IFN- γ) і високий синтез опозиційного IL-4, порівнянний з підвищеною продукцією IgE, що, ймовірно, свідчило про системні пошкодження, генералізацію базисних механізмів запалення та втрату цими механізмами своєї протективної ролі (локалізації факторів ушкодження) [34, 36, 60, 166].

Крім того, у хворих з фенотипом «БА+ХОЗЛ» є виражена функціональна недостатність системи IFN, яка проявляється дефіцитом продукції IFN- α і - γ лейкоцитами крові відповідно до дефіцитів експресії генів IFN- β (1-го типу) і IFN- λ (3-го типу) [76].

У пацієнтів з неконтрольованим варіантом БА часто наявні інші ускладнення, наприклад, високий рівень поширеності супутнього ожиріння [117]. На даний час ведеться активний пошук зв'язку між фенотипом, генотипом, механізмом розвитку захворювання, супутньою патологією і відповіддю на проведену терапію [146, 174, 178, 180].

1. 2. 2 Особливості стану імунітету та антиоксидантного захисту при розвитку альвеолярних змін вентиляції легень

Для характеристики стану імунологічної реактивності при пневмоконіозі доцільно розглянути положення імунологічної теорії розвитку силікозу як найбільш поширеної моделі пневмоконіозу. Сутність цієї теорії полягає ось у: початковою ланкою процесу є фагоцитоз частинок двоокису кремнію макрофагами (гістоцитами), що перетворюються на пилові клітини (коніофаги). Фагоцитовані частинки сорбують на своїй поверхні білки цитоплазми макрофагів, викликаючи в останніх дистрофічні зміни, а потім їх загибель. Складні білки – муко- і ліпопротеїни, які виникають при розпаді макрофагів є антигенами, тобто аутоантигенами, що викликають утворення АТ. Преципітат, що при цьому утворюється, випадає на новоутворених ретикулінових волокнах несформованого силікотичного вузлика маючи вигляд гіаліну, що відрізняється від гіаліну у звичайній рубцевій сполучній тканині великим вмістом бета- і гаммаглобулінів [95].

Частинки діоксиду кремнію, які вивільняються при розпаді пилових клітин, знову фагоцитуються макрофагами. і процес повторюється знову. Одночасно в силікотичних вузликах і в лімфатичних вузлах йде посилене утворення плазматичних клітин, які відіграють велику роль у створенні антитіл. Таким чином, ми маємо справу зі складними місцевими й загальними імунологічними процесами.

Водночас силікоз не можна розглядати як колагеноз, що робили автори, які вперше запропонували імунологічну теорію. Ці науковці показали, що в основі склерозу при силікозі лежить не запальний, а склеротичний процес, що розвивається за типом первинного реактивного процесу. Стає зрозумілим чому захворювання на силікоз має прогресуючий характер і спостерігається в різні терміни або зовсім не розвивається в осіб, що працюють в однакових умовах. Очевидно, тут відіграє роль імунологічна реактивність організму, а

саме: швидкість і легкість утворення антитіл в одних, повільне й тяжке важке – в інших [96].

Стимулюючий і пригнічуючий імуногенез не є односпрямованим і може надавати стимулюючий або пригнічуючий вплив на загальну неспецифічну резистентність організму. Найважливішим проявом стану неспецифічної підвищеної опірності є тривале підвищення резистентності макрофагів до цитотоксичної дії кварцових частинок, які накопичуються у легенях при хронічній інгаляції.

Характерною ланкою патогенезу силікозу є загибель макрофагів через цитотоксичність кремнеземного пилу. При впливі різних факторів адаптації стимулюється також утворення циркулюючих антитіл [8, 190].

У хворих на силікоз піскоструминників відзначались антиядерні антитіла й преципітати проти одноланцюгової ДНК. Наводяться також дані з визначення ревматоїдного фактору й антиядерних антитіл у хворих зі швидким «простим» розвитком силікозу, проте будь-яких відмінностей між цими групами автори не виявили [24]. Цими дослідженнями не визначено істотних відхилень у частоті виявлення протитканинних антитіл у хворих з початковою стадією силікозу, а також хворих з неускладненим і ускладненим силікозом. Одночасно при рентгенологічному вираженому, особливо ускладненому, силікозі була істотно підвищена концентрація циркулюючих в крові тканинних антигенів, тобто створювалися умови для утворення малих довго персистуючих в організмі імунних комплексів, що активують систему комплементу [71].

У хворих з неускладненим силікозом, хоча спонтанна міграція лейкоцитів і була достовірно знижена, індекси реакції гальмування міграції лейкоцитів (РГМЛ) з колагеном і конкаваліном А перебували в межах норми. Продукція IgA була на верхній межі норми або вище, що свідчить про запальну реакцію в легеневій тканині, а IgM і IgG мали тенденцію до зниження [39].

Відомо, що розвиток професійної бронхолегеневої патології супроводжується системними змінами, які включають оксидантний стрес і зміну рівнів запальних медіаторів. На даний час превалює думка, що основоположні патогенетичні порушення при формуванні пилової патології дихальної системи тісно взаємопов'язані з перенапруженням механізмів утилізації активних форм кисню й ступенем порушень у системі ПОЛ-АОЗ [24].

Зокрема, первинні молекулярні механізми впливу фіброгенного пилу на організм визначаються характером взаємодії пилових частинок (кварц, вугілля, асбест) з фагоцитуючими клітинами (макрофаги, нейтрофіли), у результаті чого утворюються різні фракції активних форм кисню (АФК). Тривале й надмірне утворення АФК у легенях, а також шляхи та ефективність евакуації пилу з організму визначають як форму нозології, так швидкість розвитку патологічних порушень, які властиві тому чи іншому захворюванню. В основі цього феномена лежать три процеси [10, 50].

Перший з них обумовлений активацією фагоцитів пиловими частинками за рахунок слабких хімічних взаємодій при контакті їх поверхні з мембраною клітини, другий процес пов'язаний з трансформацією АФК, що утворилися на каталітичних центрах прикордонного шару частинки. Третій – з розвитком у коніофагах (навантажених пилом фагоцитах) енергодефіцитного стану й внутрішньоклітинної гіпоксії. Зазначений процес відіграє вирішальну роль у загибелі коніофагів [12].

Переважаюча форма активного кисню залежить від хімічного складу, молекулярної структури й властивостей поверхні пилових частинок. Вугільний пил генерує переважно супероксидний аніон-радикал O_2^- , кварцовий пил – пероксид водню $H_2O_2^-$, асбестовий – гідроксильний радикал $HO^\cdot$. Утворені під впливом фіброгенного пилу АФК не тільки обумовлюють загибель коніофагів, але й стимулюють синтез інтерлейкіну-1 та інших інтермедіаторів, регулюючи ріст лімфоцитів і фіброblastів, є

причиною розвитку відносної недостатності інгібіторів протеаз і виникнення аутоантигенів у результаті окисної модифікації білків, можливо, пероксидом водню. Для всіх відов фіброгенного пилу властива здатність викликати розвиток місцевих і генералізованих мутагенних ефектів, що опосередковані АФК. АФК відіграє роль і у визначенні шляхів і способів виведення респірабельної фракції пилу з легень, локалізації патологічних змін і клінічних проявів захворювання, що розвивається під впливом різних видів фіброгенного пилу [125].

Висновки до розділу 1

Проблема професійних змін дихальної системи, у тому числі пилової етіології, пов'язана зі значними матеріальними витратами на лікування хворих та виплат по інвалідності, тому виявлення маркерів раннього розвитку професійних зрушень бронхолегеневої системи має суттєве соціально-економічне значення в ранній діагностиці та ефективній первинній і вторинній профілактиці бронхолегеневих захворювань. Дослідження таких важливих і ємних гомеостатичних систем, як імунна і оксидантно-антиоксидантна, а також метаболічних показників крові є, безумовно, доцільним для визначення певного спектру інформативних показників і проведення аналізу корелятивної залежності змін обраних показників від навантаження на організм шкідливого чинника виробничого середовища.

Основні положення цього розділу викладено в публікаціях автора [66, 70, 71, 72, 84, 123, 126, 128, 185].

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

2.1 Об'єкт дослідження

Усі обстежені були робітниками основних спеціальностей ливарних цехів машинобудівних підприємств України: обрубники, формувальники, сталевари, заливальники, чистильники, плавильники, наждачники, стропальники, стриженщики, вибивальники.

На робочих місцях ливарного виробництва наявні такі шкідливі фактори: пил переважно фіброгенної дії, мікроклімат, вібрація, шум, інфрачервоне випромінювання, напруженість і важкість праці. Середні зважені класу шкідливості за цехами представлені в табл. 2.1.

Таблиця 2.1

Середні зважені класу шкідливості по цехах

Тяж- кість праці	Напру- женість праці	Мікро- клімат	Інфра- червоне випромі- нювання	Шум й вібра- ція	Повітря робочої зони	Пил (переваж- но фібро- генної дії)	Загальна оцінка умов праці за ступенем шкідли- вості й небезпеки
сталеливарний цех							
1,77	0,96	1,42	0,46	1,88	0,54	2,81	3,96
чавуноливарний цех							
1,33	0,98	1,02		1,5	0,43	2,76	3,2
фасоноливарний та кольороволиварний цехи							
1,76	1,14	1,81	1,76	1,95	0,62	2,81	3,62

З метою вивчення умов праці та попереднього аналізу стану бронхолегеневої системи працівників зазначених підприємств було оброблено історії хвороб та проведено опитування 1017 осіб (табл. 2.2). Дослідження проводилося на клінічній базі науково-дослідного інституту гігієни праці та професійних захворювань Харківського національного медичного університету.

Таблиця 2.2

Розподіл обстежуваних за підприємствами України

Підприємства	чоловіки	жінки	усього	Питома вага, %
ПАТ «Харківський тракторний завод»	211	78	289	28,4
ДП завод імені Малишева, м. Харків	180	84	264	25,9
ПАТ «Сумське НПО»	167	61	228	22,4
ПАТ «Турбоатом», м. Харків	53	9	62	6,0
АТ «Сумський завод «Насосенергомаш»	40	3	43	4,3
ПАТ «Харківський машино-будівний завод «Світло шахтаря»	22	11	33	3,2
ПАТ «Кременчуцький сталеливарний завод»	25	2	27	2,7
ПАТ «Харківський плитковий завод»	9	16	25	2,5
ПАТ «Центролит», м. Суми	21	4	25	2,5
ВАТ «Серп і молот», м. Харків	14	7	21	2,1
Разом	742	275	1017	100

У попередньому дослідженні брали участь особи, які перебували в умовах підвищеної концентрації пилу, що представлено ливарними аерозолями та SiO_2 . Основну групу склало 742 (73 %) чоловіки та 275 (27 %) жінок. Серед чоловіків віком 20-39 років було 25 осіб, це 2,5 % від загальної кількості обстежених та 3,3 % серед усіх обстежених чоловіків; жінок у цій групі було 21 особа (2,1 %).

У віці 30-39 років розподіл обстежених був таким: 13,1 % чоловіків та 8,5 % жінок від загальної кількості обстежених. Вікові групи 40-50 років та більше 50 років склали основну частину обстежених: у групі 40-50 років чоловіків було 317 – 31,1 % від загальної кількості осіб, 42,3 % від кількості всіх чоловіків, жінок 138 (13,6 % та 50 % відповідно). Серед усіх обстежених осіб чоловіків старше 50 років було 304 (30 % від усіх осіб та 41,1 % від чоловіків) та 94 жінки (9,2 та 34 %).

З метою більш детального вивчення показників стану імунної системи, оксидантної системи, антиоксидантного захисту та стану проникності біомембран було обрано 249 чоловіків. Дані розподілу за віком представлено у (табл. 2.3).

Таблиця 2.3

Розподіл обстежених за віком

20-29 років	30-39 років	40-50 років	Більше 50 років
9 (3,6 %)	32 (12,9 %)	105 (42,1 %)	103 (41,4 %)

За даними санітарно-гігієнічної характеристики умов праці з 249 обстежуваних: роботи 3.4 категорії тяжкості виконували 93 особи; 3.3 категорії тяжкості – 139 осіб і тільки 17 осіб виконували роботи 3.2, розподіл обстежуваних за класом шкідливості наведено у таблиці 2.4.

Таблиця 2.4

Розподіл обстежуваних за класом шкідливості

Клас шкідливості – 3.2	Клас шкідливості – 3.3	Клас шкідливості – 3.4
17	139	93

З 249 обстежуваних 107 на момент проходження обстеження були визнані практично здоровими й розподілені залежно від стажу роботи в умовах підвищеної концентрації пилу так: особи зі стажем до 10 років, 11-20 років, 21-30 років, більше 30 років (Табл. 2.5).

Таблиця 2.5

Розподіл практично здорових працюючих за стажем (%)

До 10 років	11-20 років	21-30 років	Більше 30 років
16,7	41,1	26,6	15,6

Працівники з змінами вентиляції легень (142 особи) склали дві підгрупи: перша підгрупа – 101 особа з бронхіальним типом зміни вентиляції (БТЗВ), який обумовлений обструкцією бронхів та друга підгрупа – 41 особа з альвеолярним типом зміни вентиляції (АТЗВ), який обумовлений дифузним пневмофіброзом.

До групи контролю увійшли 30 клінічно здорових добровольців, які відповідали з основній групі за віком та статтю, не піддавалися впливу шкідливих факторів виробництва (ніколи на ньому не працювали) і не мали змін вентиляції легень.

Усі групи були порівнянні за віком, стажем роботи в шкідливих умовах, статтю, а також за професійним профілем.

2. 2 Методи дослідження

Для вивчення механізмів порушення імунологічних процесів, оксидантної та антиоксидантної систем, стану проникності еритроцитарних мембран до вивчення були прийняті цитологічний, імуноферментний, хемілюмінесцентний та спектрофотометричний методи. У роботі також були використані методи клінічного аналізу крові, у тому числі, для розрахунку інтегральних показників гомеостазу організму.

Дослідження проводилися з використанням 9,5 мл біологічного матеріалу (крові), який брали натщесерце з ліктьової вени з використанням антикоагулянту (гепарину) без додаткових ін'єкцій.

Головна функція імунної системи полягає в імунологічному нагляді за структурним гомеостазом організму та в елімінації чужорідних агентів будь-якого походження. У реалізації цього завдання беруть участь Т- і В-системи імунітету, а також фагоцитарна ланка й система комплементу. Ці компоненти виконують свої функції в тісній взаємодії один з одним за допомогою імуnoreгуляторних механізмів.

Визначення комплексу показників клітинної та гуморальної ланок імунітету проводили на збагаченій моноклеарній суспензії лімфоцитів, що отримували на градієнті фіколверографіну ($d = 1,077$).

Кількісна оцінка Т- і В-ланок імунітету визначалась за допомогою методу фенотипування лімфоцитів з використанням моноклональних антитіл проти антигенів субпопуляцій лімфоцитів кластерів диференціювання CD3, CD4, CD8, CD16, CD22, який розроблено на кафедрі алергології та імунології Вітебського медичного університету [73, 74]. Рівень субпопуляції лімфоцитів кластерів диференціювання CD3 в крові осіб контрольної групи становив $(68,74 \pm 0,79) \%$, CD4 – $(40,0 \pm 3,0) \%$, CD8 – $(38,3 \pm 0,82) \%$, CD16 – $(7,53 \pm 0,58) \%$, CD22 – $(9,8 \pm 0,29) \%$. Для визначення ступеня активності

клітинного імунітету розраховували імунорегуляторний індекс (ІРІ) CD4/CD8, який у контрольної групі становив $(1,05 \pm 0,01)$.

Як відомо, лімфоцити при навантаженні мітогеном здатні виділяти деякі субстрати, одним з яких є фактор гальмування міграції лейкоцитів, існуючий для затримки лейкоцитів в ділянці запалення [105]. Вивчення функціональної активності Т-лімфоцитів проводилося за допомогою визначення медіаторної активності лімфоцитів за реакцією гальмування міграції лейкоцитів (РГМЛ) з навантаженням мітогеном фітогемаглютиніном (ФГА) за методом Morison W.G. [182], для контрольної групи показник РГМЛ з ФГА порівнювався $(0,46 \pm 0,04)$.

Вивчення функціональної активності В-лімфоцитів здійснювали за продукцією сироваткових IgA, IgM, IgG методом імуноферментного аналізу за допомогою моновалентних антисироваток виробництва НПЛ «ГРАНУМ» (Україна, м. Харків). У контрольній групі зареєстровано такі рівні імуноглобулінів: IgA $(2,15 \pm 0,06)$ г/л, IgM $(1,16 \pm 0,04)$ г/л, IgG $(10,64 \pm 0,31)$ г/л. Для оцінки збалансованості IgA, IgM, IgG використовували інтегральний показник активності гуморального імунітету (KGI) (Держпатент України № 33036 А від 15.02.2001) [104]

$$KGI = IgA \times IgG / IgM,$$

де

KGI – інтегральний показник активності гуморального імунітету;

IgA – рівень імуноглобуліну А;

IgM – рівень імуноглобуліну М;

IgG – рівень імуноглобуліну G.

В осіб контрольної групи цей показник дорівнював $(20,79 \pm 0,89)$.

Для визначення стану аутоімунного захисту використовували показник вмісту антитіл [43] до нативної ДНК (ДНКн), денатурованої ДНК (ДНКд) та формалізованої ДНК (ДНКф) та вмісту антитіл до колагену у сироватці крові, ці показники також вивчалися за допомогою методу імуноферментного

аналізу, їх рівень для групи контролю мав такі показники: АТ до ДНКн – $(1,55 \pm 0,10)$ г/л, ДНКд – $(1,49 \pm 0,08)$ г/л, ДНКф – $(1,42 \pm 0,08)$ г/л, АТ до колагену – $(1,43 \pm 0,08)$ г/л.

Фактори природженого імунітету, зокрема активність фагоцитозу, досліджували мікроскопічно, за інтенсивністю захоплення й перетравлювання бактерій *St. aureus* (музейний штам 209) нейтрофілами [57, 103]. Це дозволило визначити:

відсоток активно фагоцитуючих нейтрофілів (ФАН) – $(68,15 \pm 1,49)$ % у контролі,

поглинальну активність нейтрофілів – фагоцитарне число (ФЧ), це середнє число захоплених клітиною мікробів, пораховане на 1 активну клітину $(6,30 \pm 0,17)$ – у контрольній групі,

фагоцитарний індекс (ФІ) – середня кількість захоплених мікробів, порахованих на 100 клітин $(4,37 \pm 0,15)$ – у контрольній групі),

показник перетравлюючої активності (відсоток лізованих внутрішньоклітинних мікробів від кількості поглинених у цілому, $(47,44 \pm 1,49)$ – у контрольній групі).

Продукція активних форм кисню (АФК) фагоцитами периферичної крові вивчалася за допомогою спонтанного НСТ-тесту за методом Парка (Park В.Н.) в модифікації Нагосєва Б.С. [67]. Принцип методу базується на відновленні поглиненого фагоцитом розчинного барвника нітросинього тетразолію (НСТ) в нерозчинний діформазан під впливом супероксиданіона, що утворюється в НАДФ-Н-оксидазній реакції. Показник спонтанного НСТ-тесту в осіб групи контролю дорівнював $(21,9 \pm 1,74)$ %.

Для виявлення тривалого антигенного впливу та можливості розвитку аутоімунних процесів у сироватці крові обстежуваних визначали концентрацію циркулюючих імунних комплексів (ЦІК). Дослідження проводили методом преципітації [23, 118] в 6 % розчині поліетиленгліколю з

молекулярною масою 6000 Да (ПЕГ-6000) за допомогою спектрофотометра «Spacol-21» при довжині хвилі 450 нм, рівень ЦК у контролі – $(73,2 \pm 2,7)$.

Система комплементу є ефективним механізмом захисту, який активується в результаті як специфічних, так і неспецифічних імунних реакцій, тому цей показник використовувався в даній роботі. Активність комплементу визначалась за допомогою методу гемолізу еритроцитів [13], цей метод ґрунтується на одній з головних функцій комплементу в організмі – його здатності індукувати лізис клітин, до яких попередньо приєднані антитіла. У нормі показник активності комплементу дорівнював $(20,45 \pm 1,18)$.

Оксидантна та антиоксидантна системи досліджувались, виходячи із сучасних уявлень про механізми перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) та системи антиоксидантного захисту (АОЗ) в організмі, реєстрація інтенсивності окремих етапів ПОЛ визначалась за інтенсивністю спонтанної хемілюмінесценції (СХЛ), а також швидким спалаху та світлосуми хемілюмінесценції індукованої іонами двовалентного заліза (ХЛFe^{2+} сп., ХЛFe^{2+} сум.) та перекису водню ($\text{ХЛH}_2\text{O}_2$ сп., $\text{ХЛH}_2\text{O}_2$ сум.).

СХЛ відображає швидкість вільно-радикальних процесів у цілому, її рівень у контрольній групі – $(56,9 \pm 1,6)$ імп/с. За допомогою іонів Fe^{2+} визначають перебіг ланцюгової реакції перекисного окиснення. Розвиток процесу окиснення ліпідів істотно залежить від наявності іонів Fe^{2+} і їх концентрації: скорочення довжини ланцюгів перекисного окиснення при збільшенні концентрації заліза; перемикання реакції уповільнюється на самоприскорення при зниженні кількості іонів Fe^{2+} , тому показники інтенсивності ХЛFe^{2+} сп. та ХЛFe^{2+} сум. використовувались для характеристики швидкості перебігу проміжних етапів ПОЛ, їх рівень у групі контролю становив відповідно $(152,0 \pm 10,8)$ і $(126,9 \pm 10,3)$ імп/с [15].

Стан систем антирадикального й антиокислювального захисту визначався за показниками $\text{ХЛH}_2\text{O}_2$ сп., $\text{ХЛH}_2\text{O}_2$ сум. При навантаженні системи перекисом водню, система отримує додаткову кількість вільних

радикалів, що утворюються в ході ланцюгової реакції, початковою ланкою якої є розкладання перекису водню ($2 \text{H}_2\text{O}_2 \rightarrow 2\text{HO} + \text{O}_2$), далі молекулярний кисень взаємодіє з органічною сполукою з утворенням гідроперекисів і вільних радикалів. При активації молекули кисню хімічний зв'язокщо робить, у результаті чого утворюється перекисна група О-О, яка й приєднується, утворюючи перекис останнього. Головним первинним продуктом ферментативного окиснення органічних сполук молекулярним киснем є гідроперекиси, що утворюються в результаті реакції: $\text{RH}\cdot + \text{O}_2 \rightarrow \text{ROOH}$. Таким чином, доданий до зразка сироватки перекис водню розкладається біосистемою з утворенням вільних радикалів, які ініціюють ПОЛ, а інтенсивність ХЛ, ініційованої перекисом водню, відображає сумарну кількість біоантиокислювальної активності супероксиддисмутази та каталази, що дозволяє судити про стан АОЗ. Показники $\text{ХЛН}_2\text{O}_2\text{сп.}$ та $\text{ХЛН}_2\text{O}_2\text{сум.}$ у контрольній групі мали такі значення: $(2760,0 \pm 149,0)$ та $(2088,0 \pm 48,0)$ імп/с відповідно.

Визначення інтенсивності ХЛ у сироватці крові проводилося на хемілюмінометрі ХЛМЦ-01, що дозволило вимірювати інтенсивність надслабкого світіння біопроб у діапазоні від 200 до 600 нм у режимі рахунку фотонів [31, 97, 106].

Комплекс прийнятих до вивчення біохімічних методів оцінки оксидантної та антиоксидантної систем включав визначення в сироватці й цільній крові обстежуваних первинних продуктів перекисного окиснення ліпідів – дієнових кон'югатів (ДК) за допомогою спектрофотометрії при довжині хвилі 233 нм, контрольний рівень ДК – $(4,78 \pm 0,11)$ мкМ/л [17, 53]. Стан системи ПОЛ також оцінювали за рівнем одного з кінцевих продуктів ПОЛ – рівнем малонового діальдегіду (МДА), який визначався за реакцією з тіобарбітуровою кислотою (вміст МДА в контролі – $(8,11 \pm 0,32)$ мкМ/л) [37], та церулоплазміну в сироватці крові, контрольні значення – $(13,8 \pm 0,64)$ мг% [21].

Стан еритронару обстежуваних оцінювали за динамікою проникності еритроцитарних мембран (ПЕМ) і перекисного гемолізу еритроцитів (ПГЕ) [46], середні показники (%) контрольної групи відповідно – $(18,8 \pm 1,45)$ та $(11,04 \pm 2,74)$, а також ураховувався показник швидкості осідання еритроцитів (ШОЕ) – $(5,15 \pm 0,23)$ [57, 102].

Стан еритроцитарних мембран визначається кривою сечовинного гемолізу, яка характеризується ступенем гемолізу суспензії еритроцитів у суміші ізотонічних розчинів сечовини (120, 135, 150, 165, 180 и 195 мМ/л) і хлориду натрію, узятих у різних стандартних співвідношеннях. У результаті пасивного транспорту створюється гіперосмолярна концентрація сечовини всередині еритроцитів, це викликає їх осмотичне набухання й подальший гемоліз. Ступінь його залежить від швидкості фільтрації сечовини через пори плазматичної мембрани.

Підвищення ПЕМ свідчить про посилення процесів пасивної фільтрації іонів і невеликих молекул через дефекти мембрани й компенсаторне посилення процесів активного транспорту.

Для трактування рівня адаптаційної напруги організму в роботі використовувався коефіцієнт Гаркаві [18], розрахований за тестами лейкограми (лімфоцити/сегментоядерні нейтрофіли) за наступними градаціями:

- а) реакція тренування – $0,32-0,51$;
- б) зона спокійної активації – $0,52-0,71$;
- в) зона підвищеної активації – $0,72$ і більше;
- г) стрес – $0,31$ і менше.

Отримані результати були оброблені статистичними методами: Ст'юдента-Фішера, таблиці спряженості, точний критерій Фішера, метод парної лінійної кореляції Пірсона – за допомогою програми стандартного пакету функцій «MS Excel» та «StatgraphWin».

Висновки до розділу 2

З метою більш детального вивчення стану імунітету та антиоксидантної системи було обрано 249 осіб: перша група – 107 робітників, які були визнані практично здоровими, друга група (142 людини) працюючі з БТЗВ (101 людина) та з АТЗВ (41 людина). До групи контролю увійшли 30 практично здорових добровольців, які відповідали основній групі за віком та статтю, не піддавалися впливу шкідливих факторів виробництва і не мали змін вентиляції легень.

Для вивчення механізмів змін імунологічних процесів, оксидантної та антиоксидантної систем, стану проникності еритроцитарних мембран до вивчення були прийняті цитологічний, імуноферментний, хемілюмінесцентний, спектрофотометричний та статистичний методи. У роботі також були використані методи клінічного аналізу крові, у тому числі, для розрахунку інтегральних показників гомеостазу організму.

Основні положення цього розділу викладено в публікаціях автора [97, 102, 103, 105, 106].

РОЗДІЛ 3

ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

3. 1 Стан імунологічних показників в осіб, які працюють в умовах дії пилу, що містить кварц

Тривала дія несприятливих виробничих факторів на респіраторну систему, особливо високий вміст у робочій зоні виробничого пилу, призводить до негативного впливу на функції бронхолегеневої системи, у деяких випадках, у вигляді бронхіального та альвеолярного типів змін вентиляції легенів професійного генезу. Це обґрунтовує актуальність проведення досліджень, спрямованих на виявлення можливості попередження зазначених станів і визначення маркерів для їхньої профілактики. В умовах ливарного виробництва працюючі піддаються впливу комплексу абіотичних факторів: хімічних (пил, що містить кварц, оксид заліза, магній, нікель) і фізичних: вібрація, інфрачервоне випромінювання, шум, несприятливий мікроклімат. Абсолютно домінуючим у розвитку змін бронхолегеневої системи є вміст у повітрі робочої зони двоокису кремнію (кварцу) - SiO_2 . За основу були узяті працюючі пилових професій: обрубники, формувальники, стриженщики, вибивальники, для яких, згідно з санітарно-гігієнічною характеристикою умов праці, перевищення в робочій зоні гранично допустимої концентрації пилу, що містить кварц, становить у 3-6 разів, оксиду заліза – у 5 разів, вміст інших домішок не перевищував ГДК, а гранично допустимі рівні фізичних факторів відповідали нормі. З них були окремлено групи, зі значним ступенем ризику професійної пилової дії.

Для виконання мети, поставленої в роботі, особливу увагу було приділено інформативним показникам для моніторингу виявлення змін

вентиляції легень та визначенню механізмів їх розвитку. Очевидно, саме на цій основі можна зробити науковий прогноз ступеня ризику виникнення зрушень, сформувати серед здорових працюючих групи ризику й запропонувати міри профілактики.

3. 1. 1 Результати дослідження показників природженого імунітету в осіб, які працюють в умовах дії пилу, що містить кварц

Імунологічна реактивність організму є однією з найбільш ємних систем гомеостазу, відповідальна за цілу низку функцій, що визначають цілісність організму, а саме: підтримку репаративних процесів, цитокінового статусу, метаболізму, кровотворення, протиінфекційного захисту, а також швидку елімінацію чужорідного матеріалу чи матеріалу що став чужорідним, та інше. У працівників пилоутворюючих виробництв, у тому числі ливарного машинобудування, особливо перевантаженими виявляються останні з названих функцій; ці функції, як відомо, здійснюються за допомогою факторів природженого захисту.

Тому до вивчення стану природженого імунітету організму обстежуваного контингенту було прийнято такі характеристики: показники фагоцитарних функцій нейтрофілів периферичної крові – фагоцитарна активність нейтрофілів (ФАН), фагоцитарне число (ФЧ), фагоцитарний індекс (ФІ) та відсоток завершення фагоцитозу, показник здатності генерувати активні форми кисню (АФК) за допомогою НСТ-тесту, а також показник активності системи комплементу.

Динаміка показників фагоцитарної активності працюючих залежно від стажу представлена в табл. 3.1. Як видно з таблиці, динаміка показників фагоцитарної активності практично здорових працюючих виражено залежить від стажу роботи в шкідливих умовах [85].

Таблиця 3.1

Показники фагоцитарних функцій нейтрофілів обстежених

Показники	Контроль	Здорові працюючі (стаж)			
		до 10 років	11-20 років	21-30 років	більше 30 років
n	30	16	27	42	22
ФАН	68,2±1,5	64,0±2,4	62,3±1,9	59,4±3,1*	54,7±3,3*
ФЧ	6,30±0,17	4,71±0,51*	4,46±0,37*	4,22±0,52*	4,07±0,68*
ФІ	4,37±0,15	3,22±0,44*	2,77±0,31*	2,68±0,39*	2,24±0,40*
% заверш. фагоцитозу	47,4±1,5	52,6±4,9	58,6±2,2*	58,7±2,8*	59,1±3,6*

Примітка. *– зрушення достовірні порівняно з групою контролю (P<0,05)

Так, достовірне зниження кількості активних нейтрофілів (контрольні значення (68,2±1,5)) спостерігалось в осіб зі значним стажем – 21-30 років (59,4±3,1) на 13,0 % та більше 30 років (54,7±3,3) на 19,8 %.

Така спрямованість змін – достовірне зниження щодо контролю при збільшенні стажу – спостерігалася і за іншими показниками фагоцитарної активності: кількістю мікробів, захоплених однією клітиною на кожен активний нейтрофіл і на 100 клітин – ФЧ і ФІ відповідно в контролі (6,30±0,17) та (4,37±0,15).

За ФЧ у групі зі стажем до 10 років (4,71±0,51) зрушення становили – 25,3 %, 11-20 років (4,46±0,37) – 29,3 %, 21-30 років (4,22±0,52) – 33,1 %, більше 30 років (4,07±0,68) – 35,4 %. Динаміка зниження за ФІ мала такий вигляд: стаж до 10 років (3,22±0,44) – 26,3 %, 11-20 років (2,77±0,31) – 36,7 %, 21-30 років (2,68±0,39) – 38,7 %, більше 30 років (2,24±0,40) – 48,8 %. Так, якщо в групі зі стажем до 10 років, кожен фагоцит міг поглинути, в середньому близько 5 бактерій *St. Aureus* (штам 209), то нейтрофіли

периферичної крові в робочих зі значним стажем (більше 31 року) здатні поглинути в 1,5 рази менше бактеріальних клітин, а інтегральний показник бактерицидної ємності, тобто при розрахунку на 100 нейтрофілів – уже в 2 рази менше.

Зниження захоплюючої здатності нейтрофілів у здорових працюючих, ймовірно, певною мірою компенсувалося підвищенням перетравлюючої здатності клітин, про що можна судити за характером зрушень показника % завершення фагоцитозу. У групі до 10 років ці значення були близькі до контрольних ($47,4 \pm 1,5$), а далі, зі збільшенням стажу, відхилення від контролю становили близько 23,6-24,7 %.

Таким чином, зі збільшенням стажу роботи в обстежених осіб знижується кількість нейтрофілів, здатних здійснювати фагоцитоз, тобто видалення з організму бактерій, у даному випадку умовно патогенних. Крім того, одночасно знижується також інтенсивність захоплення бактерій. Ці суттєві зрушення, характеризують зниження ємності первинних факторів імунного захисту організму. Це також дозволяє говорити, що антигенне навантаження на організм осіб з великим стажем вище або на межі компенсаторних можливостей природженого імунітету і, вочевидь, тому у них так активно включаються специфічні реакції імунної відповіді.

Дані, представлені в табл. 3.2, дозволяють проаналізувати зв'язок між характером змін показників фагоцитарної активності й особливостями розвитку змін вентиляції легень [91]. Порівняно зі здоровими працюючими ($61,7 \pm 1,7$) в осіб з БТЗВ фагоцитарна система значно активована, про що свідчить достовірне зростання в крові таких показників: кількості активних нейтрофілів ($75,2 \pm 1,5$) – на 21,9 %, ФЧ ($6,88 \pm 0,24$) – на 58,1 % та ФІ ($5,17 \pm 0,22$) – на 90,0 %.

Водночас, звертає на себе увагу відсутність, на відміну від групи здорових, компенсаторних зрушень з боку показника завершення фагоцитозу, який у цій групі дорівнював ($55,55 \pm 1,72$) відсотків та практично

не відрізнявся від контролю ($57,20 \pm 1,49$), таке розбалансування в системі фагоцитозу, очевидно, є несприятливою ознакою імунного захисту в цілому.

Таблиця 3.2

Показники фагоцитарних функцій нейтрофілів в обстежених

Показники	Здорові працюючі	Працюючі з БТЗВ	Працюючі з АТЗВ
n	107	101	41
ФАН	$61,7 \pm 1,7$	$75,2 \pm 1,5^*$	$69,72 \pm 1,84^*$
ФЧ	$4,35 \pm 0,17$	$6,88 \pm 0,24^*$	$4,95 \pm 0,40$
ФІ	$2,72 \pm 0,15$	$5,17 \pm 0,22^*$	$3,13 \pm 0,32$
% завершення фагоцитозу	$57,20 \pm 1,49$	$55,55 \pm 1,72$	$60,53 \pm 2,50$

Примітка. * – зрушення достовірні порівняно з групою здорових працюючих ($P < 0,05$)

В осіб з АТЗВ, як видно з таблиці, суттєвих відмінностей за показниками фагоцитарної активності порівняно з групою здорових працюючих не виявлено.

Про ступінь порушень у стані кисеньзалежного фагоцитозу при роботі в умовах підвищеної запиленості можна судити за показниками НСТ-тесту, які дозволяють оцінювати здатність нейтрофілів генерувати активні форми кисню (АФК), дані наведені на рис. 3.1.

Так, при стажі до 10-ти років цей показник значно вищий ($42,5 \pm 5,0$) – на 94,1 %, ніж у контрольній групі ($21,9 \pm 1,74$), у стажевій групі 11-20 років відхилення досягали максимальних значень ($53,5 \pm 3,47$) – 144,3 %, і далі, при тривалому контакті зі шкідливим фактором, тобто в групах зі стажем 21-30 років і більше 30 років також зберігались значні зрушення порівняно з контролем, вони складали ($49,3 \pm 2,44$) та ($49,2 \pm 4,06$) відповідно, що на – 125,1 % і 124,7 %, перевищувало показники контролю.

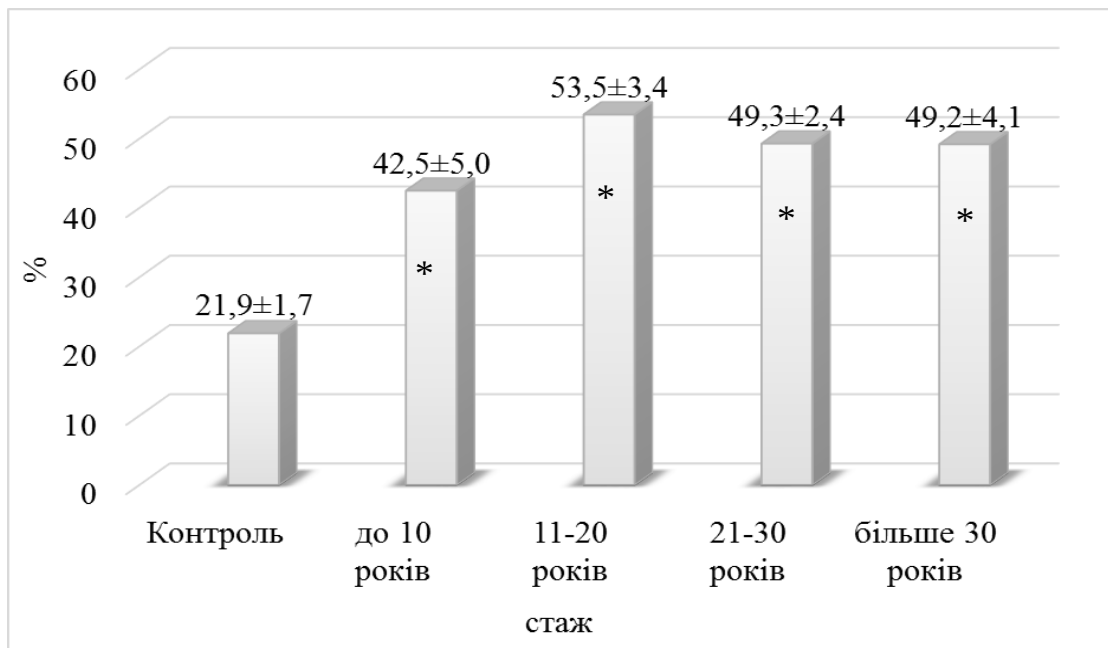


Рис. 3.1 Показники НСТ-тесту в обстежених залежно від стажу

Примітка. *– зрушення достовірні порівняно з контрольною групою ($P<0,05$)

Така активація кисеньпродукуючих процесів, можливо, є одним з факторів, які перешкоджають розвитку бронхолегеневої патології при контакті з пилом.

Відносно здорового контингенту ($48,6\pm2,8$), як бачимо з рис. 3.2, у працівників зі змінами вентиляції легень показники НСТ-тесту достовірно знижуються [91].

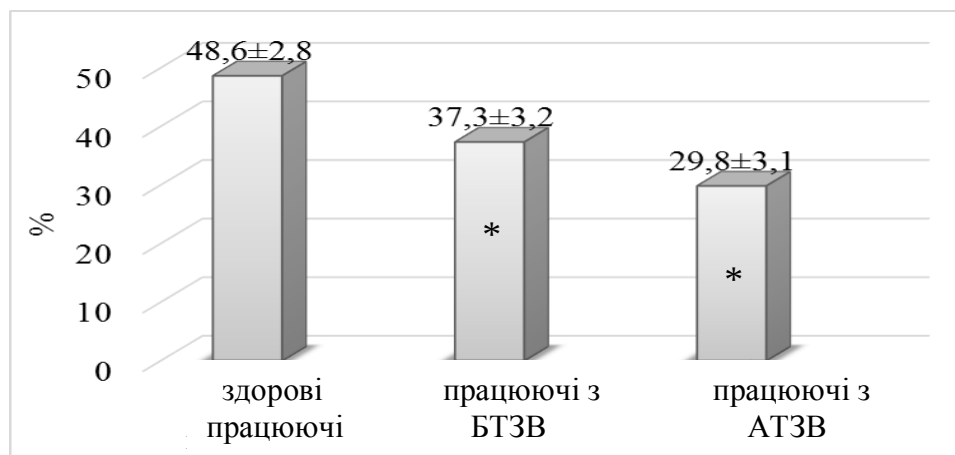


Рис. 3.2 Показники НСТ-тесту в обстежених з БТЗВ та АТЗВ

Примітка. *– зрушення достовірні порівняно з групою здорових працюючих ($P<0,05$)

У групі осіб з БТЗВ зниження становило 23,3 %, ($37,3 \pm 3,2$), у групі осіб з АТЗВ – 38,7 %, ($29,8 \pm 3,1$). Це може свідчити про виснаження резервів системи утворення кисневих радикалів, що в поєднанні з розбалансуванням показників фагоцитозу може значно послабити систему імунітету в цілому.

Активність системи комплементу здорових працюючих, як видно з рис. 3.3, відповідала контрольному рівню ($20,45 \pm 1,18$) в групах зі стажом до 10 років, 11-20 років та 21-30 років і тільки при значній тривалості контакту зі шкідливим фактором (більше 30 років) мали місце достовірні відхилення на 21,1 %, що може бути ознакою розвитку системних порушень.

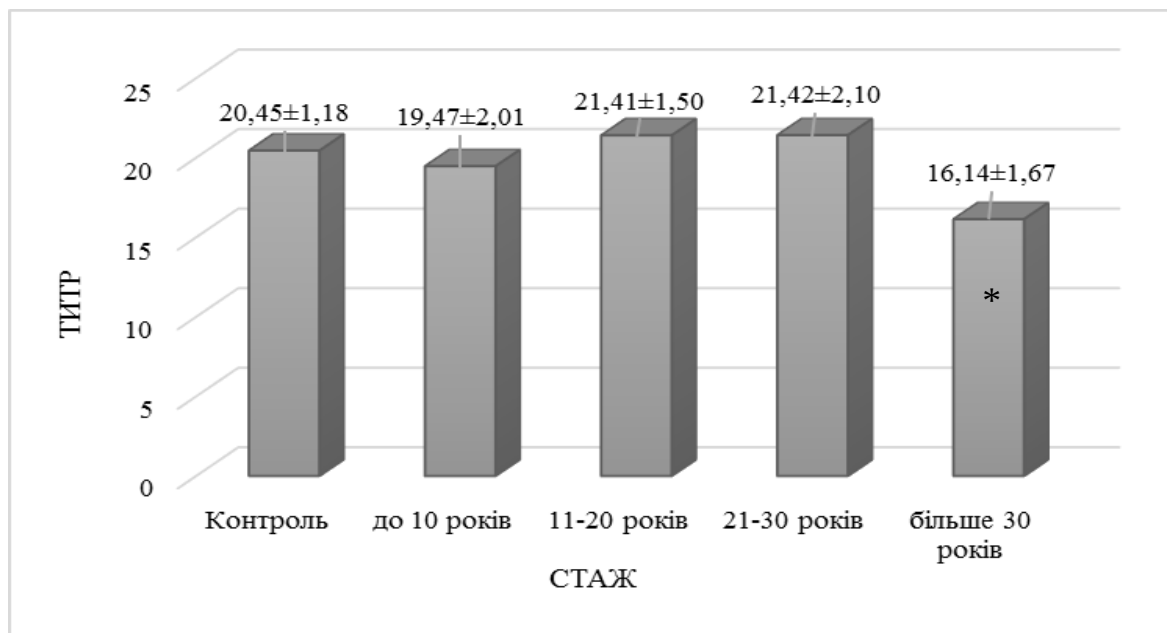


Рис. 3.3 Активність комплементу у здорових працюючих

Примітка. * – зрушення достовірні порівняно з групою здорових працюючих ($P < 0,05$)

Дослідження також показали, що активність системи комплементу працюючих з БТЗВ і АТЗВ (рис. 3.4), змінювалась в залежності від характеру цих порушень. У разі осіб з БТЗВ ($14,86 \pm 0,94$) цей показник достовірно знижувався на 24,3 % відносно рівня здорових працюючих ($19,61 \pm 1,35$), у той же час в осіб з АТЗВ ($21,9 \pm 1,8$) він практично не відрізнявся від цифр групи здорових працюючих [91].

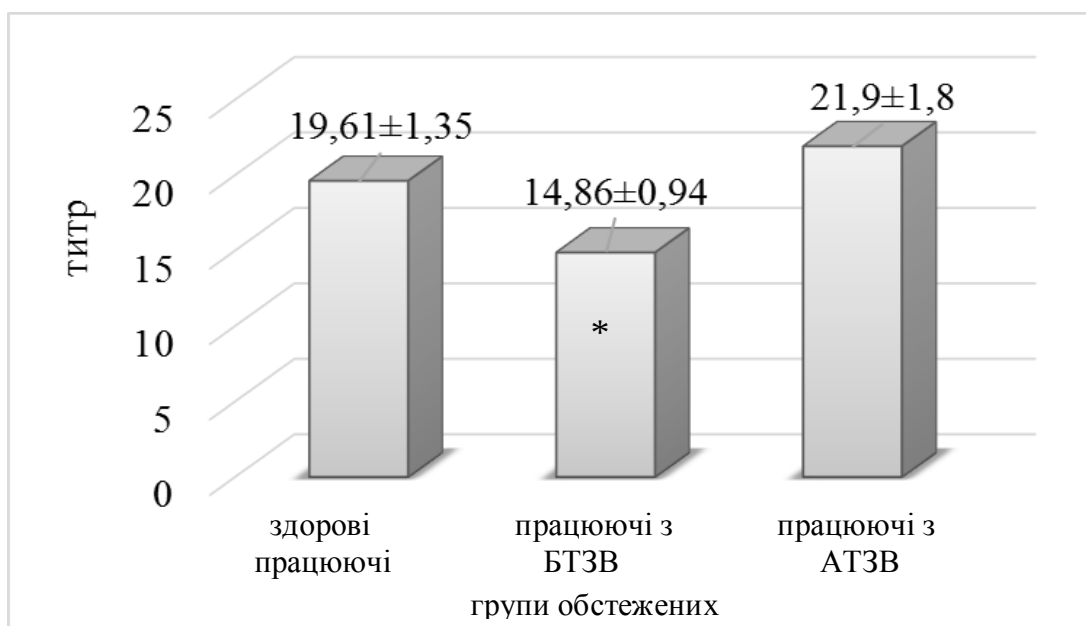


Рис. 3.4 Активність комплементу у працюючих з БТЗВ та АТЗВ

Примітка. *– зрушення достовірні порівняно з групою здорових працюючих ($P < 0,05$)

Таким чином, аналіз динаміки взятих до вивчення показників природженого імунітету свідчить про тісний зв'язок виявлених зрушень в імунному статусі працюючих з тривалістю роботи в пилових професіях. Характер зрушень у стажевих групах дозволяє виявити низку ознак, які свідчать про недостатність компенсаторних механізмів. Це виправдано щодо осіб з великим стажем, де можуть мати місце накладки вікових змін імунної системи. Що стосується особливостей відхилень у групі осіб з невеликим стажем, то отримані дані також мають значущість, оскільки стаж до 10 років прийнято вважати критичним у плані можливості виникнення професійної патології.

Крім того, отримані дані дозволили виявити загальні, характерні риси, а також певні відмінності в стані імунного статусу контингенту робітників пилових професій, що безпосередньо залежало від наявності або відсутності змін вентиляції дихальної системи. Несприятлива спрямованість порушень, властива показникам природженого захисту, могла свідчити про виснаження резервів фагоцитарної функції нейтрофілів, що посилювалося уповільненням

інтенсивності формування імунних комплексів, тобто процесів, пов'язаних з функціонуванням В-системи [87, 88].

Таким чином, певні показники природженого імунітету організму можуть бути включені до переліку найбільш інформативних та вразливих ланок, які беруть участь у формуванні патологічного профілю й переходу імунної системи працюючих за рамки адаптаційно-приспосувальних зрушень.

3. 1. 2 Результати дослідження показників адаптивного імунітету в осіб, які працюють в умовах дії пилу, що містить кварц

3. 1. 2. 1 Показники клітинного імунітету в осіб, які працюють в умовах дії пилу, що містить кварц

В умовах роботи в ливарних цехах при виконанні різних технологічних операцій на основні життєзабезпечуючі системи працюючих впливає постійне шкідливе багатофакторне середовище: пил переважно фіброгенної дії, несприятливий мікроклімат, локальна вібрація, шум (перевищення від 5 до 25 дБА), інфрачервоне випромінювання високих рівнів, напруженість і тяжкість праці. Особливий інтерес викликають високі концентрації в повітрі робочої зони агресивного пилу фіброгенної дії з включеннями кремнію діоксиду. Як відомо, гранично допустимі концентрації (ГДК) за рівнями пилу залежать від відсоткового вмісту в ньому діоксиду кремнію і в міру його збільшення норми посилюються. Зокрема, при вмісті діоксиду кремнію більше 70 % рівень ГДК відповідає $1,0 \text{ мг/м}^3$; від 10 до 70 % – рівень ГДК відповідає $2,0 \text{ мг/м}^3$; при низькому вмісті діоксиду кремнію (до 10 %) ГДК відповідає $6,0 \text{ мг/м}^3$. Перевищення ГДК за фіброгенною дією пилу SiO_2 по цехах ливарного виробництва були такі: у СЛЦ та ЧЛЦ до 20,0 разів, ФЛЦ та КЛЦ до 6,0 разів. У таких умовах роботи терміни розвитку порушень роботи

бронхолегеневої системи, зокрема порушення вентиляції легень можуть значно скорочуватися [65].

Виходячи з цього, становило науковий інтерес виявити зрушення в показниках клітинного імунітету в залежності від специфіки пилових умов, у даному випадку залежно від виробничих умов цехів. Практично здорових працюючих розподілили на групи в порядку зростання пилового навантаження на організм, згідно із санітарно-гігієнічною характеристикою умов праці. Дані про стан клітинної ланки імунітету працюючих залежно від цеху представлені в таблиці 3.3, де поруч з контрольною поставлена об'єднана група робітників фасоноливарного та кольороволиварного цехів (ФЛЦ+КЛЦ), де концентрації пилу в повітрі робочої зони мінімальні, потім йдуть групи чавуноливарного й сталеливарного цехів, що характеризуються високим і дуже високим рівнем запиленості.

Таблиця 3.3

Показники клітинного імунітету у здорових працюючих залежно від специфіки технологій лиття в окремих цехах

Показники	Контроль	ФЛЦ+КЛЦ (1-а група)	ЧЛЦ (2-а група)	СЛЦ (3-я група)
	n=30	n=26	n=54	n=27
CD3+, %	68,74±0,79	72,76±1,17*	73,09±1,29*	73,47±1,64*
CD4+, %	39,20±1,34	37,00±1,97	37,76±1,18	41,79±1,56
CD8+, %	38,30±0,82	41,36±1,88	39,01±1,29	40,40±1,36
CD22+, %	9,80±0,29	8,93±0,81	8,11±0,53*	8,06±0,34*
CD16+, %	7,53±0,58	11,38±1,43*	13,33±1,03*	15,72±0,85*
IPI (хелп/супр)	1,05±0,01	0,89±0,07	0,96±0,04	1,03±0,05
РГМЛ з ФГА	0,46±0,04	0,62±0,05*	0,63±0,03*	0,68±0,05*

Примітка. *— зрушення достовірні порівняно з групою контролю (P<0,05).

Отримані результати дозволяють простежити певну динаміку зрушень за вивченими показниками, тому дані правомірно розглядати як єдину систему, де точкою відліку є контрольна група.

З представленого матеріалу випливає, що 1-а група за деякими показниками найближча до групи контролю. У працюючих у ФЛЦ та КЛЦ виявлено достовірні ($P < 0,05$) відмінності в експресії лімфоцитів кластерів диференціювання CD3 (Т-лімфоцитів). При цьому кількість CD3+ збільшувалася порівняно з контролем ($68,74 \pm 0,79$) на 5,8 % ($72,76 \pm 1,17$). Така ж спрямованість спостерігалася і щодо субпопуляції лімфоцитів кластерів диференціювання CD16+ (природних кілерів) ($11,38 \pm 1,43$), проте в цьому випадку відмінності від контролю ($7,53 \pm 0,58$) були більш виражені й становили 51,0 %.

У працюючих ЧЛЦ в умовах високої запиленості (2-а група) спрямованість зрушень у кількості клітинних елементів імунної системи зберігалася. Однак слід зазначити, що в осіб цієї групи відхилення у вмісті CD3+ і CD16+ порівняно з контролем були більш вираженими: на 6,3 % і 77 % відповідно. Крім того, у працюючих у ЧЛЦ, достовірні зміни мали місце вже й у вмісті субпопуляції лімфоцитів кластерів диференціювання CD22+ (активованих В-лімфоцитів), при цьому спрямованість зрушень змінювалася в бік зменшення відсотка CD22+ ($8,11 \pm 0,53$) на 17,3 % щодо контрольної групи ($9,8 \pm 0,29$). Аналогічні показники у працюючих у найбільш тяжких з досліджуваних умов праці (СЛЦ) відповідали найбільшим відхиленням від контролю за вище зазначеними показниками: CD3+ – 6,8 % ($73,47 \pm 1,64$), CD16+ – 17,7 % ($15,72 \pm 0,85$), CD22+ – 108,7 % ($8,06 \pm 0,34$). За іншими показниками відзначаються дещо інші закономірності, однак основні принципи, що стосуються ступеня посилення зрушень, зберігаються.

Кількісні характеристики показують, що, незважаючи на відхилення в основних популяціях лімфоцитів, у цілому імунна система здорових працюючих зберігає певний рівень стійкості, оскільки не відзначалося

достовірних змін як у відсотковому вмісті субпопуляції лімфоцитів кластерів диференціювання CD4+ і CD8+ (Т-хелперів та Т-супресорів), так і в значенні імунорегуляторного коефіцієнта (ІРІ), який характеризує ступінь активності клітинного імунітету (хелпери/супресори), цей показник у всіх групах залишався близьким до рівня контролю.

На відміну від кількісних показників, показник інтенсивності відповіді лімфоцитів на навантаження мітогеном (ФГА), який відображає функціональну активність клітинного імунітету, виявився більш показовою характеристикою, оскільки у всіх групах відзначалося достовірне поступове зниження його величини (зворотна залежність). Відхилення від контрольних значень ($0,46 \pm 0,04$) становили 35,2 % в 1-й групі ($0,62 \pm 0,05$), 37,0 % – у 2-й групі ($0,63 \pm 0,03$), 47, 8 % – у 3-й групі ($0,68 \pm 0,05$).

Виявлені закономірності дозволяють зробити висновок, що у здорових працюючих у шкідливих пилових умовах мала місце напруженість клітинних факторів імунітету, це було характерне для працівників ЧЛЦ та, більшою мірою, СЛЦ, тобто вираженість залежала від вмісту SiO₂ в повітрі робочої зони.

Порівняльний аналіз стану клітинного імунітету обстежуваних груп залежної від стажу та змін вентиляції легень доцільно було розпочати з кількісної оцінки показників білої крові, а також співвідношення їх окремих видів, про що судили за індексом імунологічної напруги – коефіцієнтом Гаркаві, ці дані представлені в табл. 3.4.

Як видно з таблиці, загальна кількість лейкоцитів у всіх групах реєструвалась на рівні контрольних значень, у всіх групах спостерігалось збільшення кількості основних клітин імунної системи – лімфоцитів. Проте тільки в групі здорових працюючих зміни мали достовірний характер ($39,9 \pm 0,73$) порівняно з ($33,8 \pm 1,05$) контрольною групою ($P < 0,05$). У групах осіб зі змінами вентиляції легень спрямованість змін була аналогічною, але не досягала достовірності ($36,65 \pm 1,54$) і ($34,68 \pm 1,66$) відповідно.

Зворотна спрямованість змін спостерігалася з боку сегментоядерних нейтрофілів. Значна виразність зрушень, як і в разі лімфоцитів, мала місце в групі здорових працюючих – $(52,50 \pm 0,68)$ на 13,1 % порівняно з даними $(60,50 \pm 0,81)$ в контрольній групі ($P < 0,05$). В осіб з БТЗВ зрушення були менш виражені, однак досягали достовірності 10,1 % $(54,44 \pm 1,28)$, в осіб з АТЗВ зміни цього показника мали аналогічну спрямованість $(56,57 \pm 1,65)$, але мали не достовірний характер.

Таблиця 3.4

Аналіз лейкоцитарної формули та коефіцієнта Гаркаві осіб, що працюють у шкідливих умовах

Показники	Контроль	Здорові працюючі	Працюючі з БТЗВ	Працюючі з АТЗВ
п	30	107	101	41
Кількість лейкоцитів, $10^9/\text{л}$	$5,91 \pm 0,20$	$6,29 \pm 0,62$	$5,60 \pm 0,35$	$5,47 \pm 0,26$
Лімфоцити, %	$33,80 \pm 1,05$	$39,91 \pm 0,73^*$	$36,65 \pm 1,54$	$34,68 \pm 1,66$
Нейтрофіли с/я, %	$60,50 \pm 0,81$	$52,50 \pm 0,68^*$	$54,44 \pm 1,28^*$	$56,57 \pm 1,65$
Нейтрофіли п/я, %	$1,44 \pm 0,04$	$2,46 \pm 0,21^*$	$3,21 \pm 0,32^*$	$2,59 \pm 0,38^*$
Моноцити, %	$4,95 \pm 0,33$	$2,70 \pm 0,14^*$	$3,50 \pm 0,20^*$	$3,73 \pm 0,32^*$
Еозинофіли, %	$1,41 \pm 0,08$	$2,16 \pm 0,09^*$	$2,09 \pm 0,20^*$	$1,67 \pm 0,12$
к. Гаркаві, абс.ч.	$0,54 \pm 0,02$	$0,76 \pm 0,02^*$	$0,67 \pm 0,04^*$	$0,61 \pm 0,05^*$

Примітка. * – зрушення достовірні порівняно з групою контролю ($P < 0,05$)

Більш виражені відмінності реєструвалися за процентним вмістом паличкоядерних нейтрофілів, оскільки достовірні значення мали місце у всіх групах обстежуваних, як здорових працюючих на 45,4 %, так і в групах з порушеннями вентиляції легень: на 122,9 % в осіб з БТЗВ і на 79,8 % у осіб з

АТЗВ, при цьому кількість моноцитів достовірно і виражено знижувалося на 45,7 % в групі здорових і на 29,3% в осіб з БТЗВ, процентний вміст еозинофілів зростав в цих же самих групах збільшувався на 53,2 % і 48,2 % відповідно.

Таке розбалансування в кількості лімфоцитів і сегментоядерних нейтрофілів знайшло своє відображення в динаміці коефіцієнта Гаркаві (Рис.3.5).

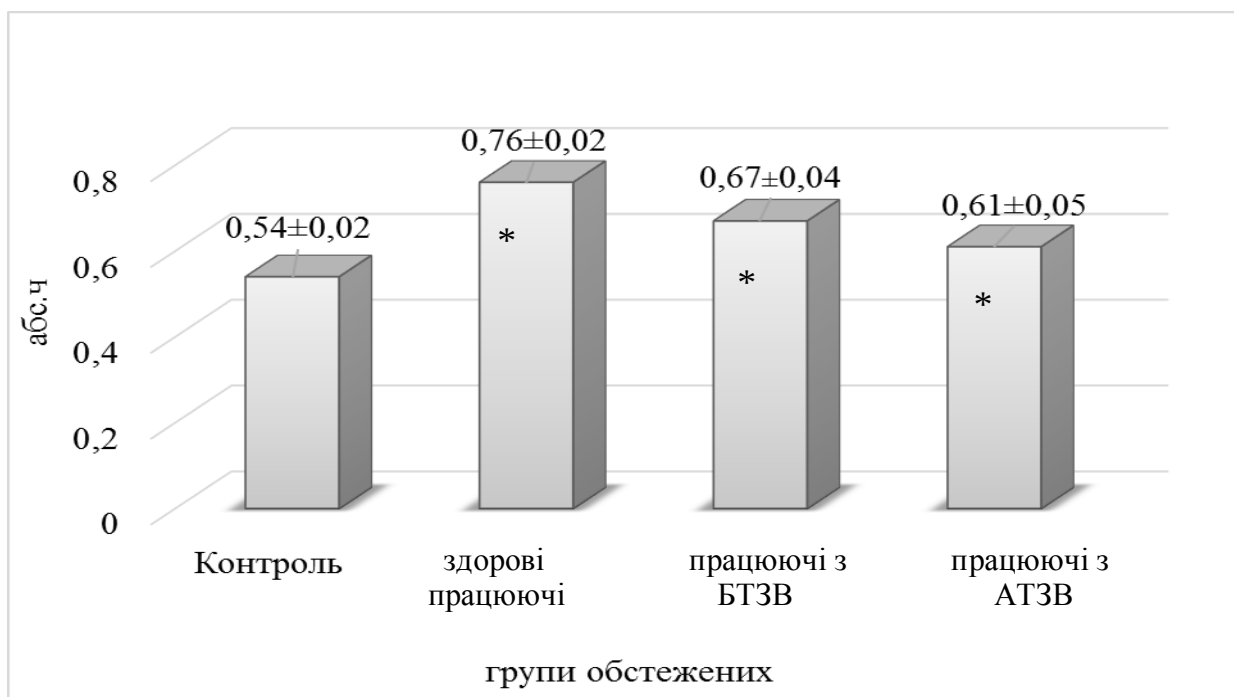


Рис. 3.5 Динаміка коефіцієнта Гаркаві в осіб, що працюють у шкідливих умовах.

Примітка. *– зрушення достовірні порівняно з групою контролю ($P < 0,05$)

Даний показник, з одного боку, дозволив виявити напругу з боку клітинного імунітету в усіх групах обстежуваних працюючих в умовах високої концентрації пилу, а з іншого боку, виявити рівень показника, що характеризує певною мірою, стан, необхідний для опору розвитку патологічних процесів бронхолегеневої системі. Так, у здорових працюючих

коефіцієнт Гаркаві дорівнював ($0,76 \pm 0,02$) порівняно з контролем ($0,54 \pm 0,02$) ($P < 0,05$). В осіб з БТЗВ та АТЗВ показник також був вищий, ніж контрольні цифри: ($0,67 \pm 0,04$) – в осіб з БТЗВ і ($0,61 \pm 0,05$) – в осіб з АТЗВ, однак, на відміну від групи здорових (40,7 %), зрушення були менші – 24,0 % і 13,0 % відповідно.

Достовірні зміни за іншими показниками лейкоцитарної формули, ймовірно, також можна розцінити як свідчення наявності певних перебудов в клітинному імунитеті осіб, які працюють у шкідливих умовах виробництва. Так, в обстежуваних працюючих достовірно підвищувалася кількість паличкоядерних нейтрофілів, особливо в осіб з БТЗВ – ($3,21 \pm 0,32$) і ($2,59 \pm 0,38$) в осіб з АТЗВ – порівняно з контрольними цифрами – ($1,44 \pm 0,04$), що, ймовірно, свідчило про напругу гемопоезу. Крім того, знижувалася кількість моноцитів у сироватці крові, що, мабуть, пов'язано з підвищеною потребою в цих клітинах у тканинах бронхолегеневої системи. У той же час кількість еозинофілів у здорових працюючих і в осіб з БТЗВ, порівняно з даними контрольної групи ($1,41 \pm 0,08$), достовірно зростала і становила ($2,16 \pm 0,09$) і ($2,09 \pm 0,20$) відповідно. В осіб з АТЗВ, спрямованість зрушень відсоткового вмісту клітин еозинофільного ряду зберігалася, проте, відзначалася незначним підвищенням ($1,67 \pm 0,12$).

Відносно загального числа лейкоцитів необхідно відзначити, що незважаючи на недостовірність, відмінність у спрямованості цього показника між групою здорових працюючих і працюючих з порушеннями вентиляції легень, безперечно, має місце (Рис.3.6) і має не випадковий характер.

У здорових працюючих кількість лейкоцитів порівняно з контролем ($5,91 \pm 0,20$) підвищувалась ($6,29 \pm 0,62$) на 6,4 %, у той час як в осіб з БТПВ та АТПВ зрушення були близькими за значенням: 5,3 % і 7,4 %, проте мали протилежну спрямованість, що може опосередковано свідчити про виснаження резервів клітинної ланки імунітету.

Отримані дані дозволяють припустити про можливість напруги з боку клітинної ланки імунітету працюючих і доцільності проведення подальших досліджень стану імунітету цього контингенту.

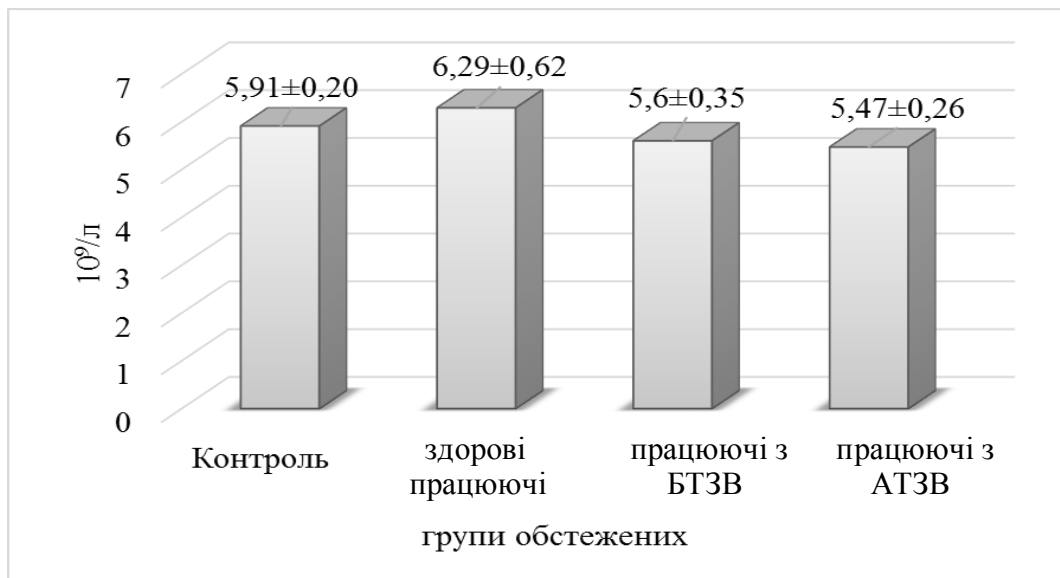


Рис. 3.6 Кількість лейкоцитів в осіб, які працюють у шкідливих умовах

Примітка. *– зрушення достовірні порівняно з групою контролю (P<0,05)

Вважаємо за важливе продовжити аналіз змін в імунному статусі працюючих залежно від стажу в пилових професіях, тобто тривалістю контакту працюючих з комплексом шкідливих факторів, властивих ливарному виробництву, і простежити, які ланки імунітету найбільш уразливі, які з прийнятих до вивчення показників найбільш інформативні і можуть бути відібрані як основа для їх подальшого використання у розробках заходів профілактики.

Показники клітинної ланки імунітету стажевих груп обстежуваних наведені в табл. 3.5.

Як впливає з таблиці, у практично здорових робочих простежується несприятлива динаміка за цими показниками, достовірні й найбільш

виражені зрушення були зафіксовані в групах осіб з невеликим стажом до 10 років та у тих, хто працює в шкідливих умовах більше 30 років.

З таблиці видно, що спрямованість змін залежить від популяції лімфоцитів. Так, кількість Т-лімфоцитів порівняно з контролем ($68,74 \pm 0,79$) збільшується на 10,1 % ($75,70 \pm 1,66$) в групі з невеликим стажом та на 8,5 % ($74,57 \pm 2,03$) при стажі більше 30 років.

На цьому тлі В-ланка імунітету, судячи з динаміки В-лімфоцитів, навпаки, пригнічується, порівняно з контрольними значеннями ($9,80 \pm 0,29$), у групі зі стажом до 10 років – на 10,2 % ($7,23 \pm 0,88$), при професійному контакті з шкідливим фактором більше 30 років – на 18,3 % ($8,00 \pm 0,75$) ($P < 0,05$).

Таблиця 3.5

Показники клітинної ланки імунітету стажевих груп обстежуваних

Показники	Контроль	Здорові працюючі (стаж)			
		до 10 років	11-20 років	21-30 років	більше 30 років
n	30	16	27	42	22
CD3+, %	$68,74 \pm 0,79$	$75,70 \pm 1,66^*$	$73,01 \pm 1,28^*$	$71,93 \pm 1,84$	$74,57 \pm 2,03^*$
CD4+, %	$40,00 \pm 3,00$	$40,53 \pm 2,57$	$38,13 \pm 1,43$	$37,42 \pm 1,48$	$38,96 \pm 2,06$
CD8+, %	$38,30 \pm 0,82$	$39,20 \pm 2,07$	$39,93 \pm 1,27$	$40,02 \pm 1,60$	$40,61 \pm 2,84$
CD16+, %	$7,53 \pm 0,58$	$13,73 \pm 1,54^*$	$13,65 \pm 1,07^*$	$13,70 \pm 1,32^*$	$15,29 \pm 1,73^*$
CD22+, %	$9,80 \pm 0,29$	$7,23 \pm 0,88^*$	$9,74 \pm 0,78$	$8,96 \pm 0,93$	$8,00 \pm 0,75^*$
ІРІ (хелп/супр)	$1,05 \pm 0,01$	$1,01 \pm 0,11$	$0,98 \pm 0,04$	$0,96 \pm 0,05$	$0,96 \pm 0,08$
РГМЛ з ФГА	$0,46 \pm 0,04$	$0,67 \pm 0,06^*$	$0,67 \pm 0,04^*$	$0,61 \pm 0,03^*$	$0,58 \pm 0,08$

Примітка. * – зрушення достовірні порівняно з групою контролю ($P < 0,05$)

Слід також зазначити, що продукція лімфоцитів кластерів диференціювання CD16+ зазнає несприятливої достовірної ($P < 0,05$) динаміку починаючи від стажу до 10 років на 82,3 % ($13,73 \pm 1,54$) до максимальних відхилень (на 103,0 %) в осіб зі стажем більше 30 років ($15,29 \pm 1,73$) порівняно з контролем ($7,53 \pm 0,58$). Це дозволяє припустити, що відхилення заТ-системою у працюючих у цілому ще не виходять за межі компенсаторного характеру, а комплекс виявлених зрушень свідчить не про слабкість, а про напруженість клітинної ланки у відповідь на вплив на організм таких значних рівнів ємного комплексу шкідливих факторів.

Інформативним показником функціональної активності лімфоцитів є здатність виробляти певні біологічно активні субстрати. Однією з основних таких речовин є фактор гальмування міграції лейкоцитів, який синтезується лімфоцитами при їх активації. Його основна функція спрямована на затримку лейкоцитів у вогнищі запалення. Цю реакцію можна реєструвати при навантаженні лейкоцитарної суспензії мітогеном – фітогемаглютиніном (ФГА), тобто це важливий показник, що відображає зниження медіаторної активності лімфоцитів та реєструється за їх реакцією на мітоген – РГМЛ з ФГА. Ступінь його зниження значно виражений у працюючих усіх груп, починаючи зі стажу до 10 років ($0,67 \pm 0,06$) на 45,7 %. У тривало працюючих у ливарному виробництві (21-30 і більше років) різниця з контрольною групою ($0,46 \pm 0,04$) менш значна – 26,1 %, що може свідчить про компенсаторну складову імунітету у здорових робітників з тривалим стажем.

Слід зазначити, що адаптаційні механізми у практично здорових працюючих досить сильні і дозволяють компенсувати певною мірою зниження медіаторної активності імунокомпетентних клітин, на що вказує значення ІРІ на рівні контролю ($1,05 \pm 0,01$) не залежно від стажу.

Наведені дані свідчать про наявність компенсаторних механізмів імунітету в осіб, у яких не було виявлено зрушень вентиляції легень. Компенсація відбувається, по-перше, за рахунок підвищення кількості

лімфоцитів кластерів диференціювання CD3+, мабуть, тому не виявлено помітних відхилень у практично здорових працюючих за рівнем субпопуляцій як з хелперною CD4+, так і супресорною CD8+ функцією. У зв'язку з цим, можна припустити, що виявлені зміни не повинні несприятливо позначитися на гуморальній імунній відповіді і, в першу чергу, на інтенсивності аутоімунних процесів.

Для того щоб з'ясувати наскільки виявлені тенденції імунологічних зрушень можуть мати несприятливі наслідки для здоров'я працюючих, показники клітинного імунітету здорових осіб порівнювали з аналогічними показниками в осіб з БТЗВ та АТЗВ [90].

Динаміка названих показників у групах здорових працюючих та працюючих з БТЗВ та АТЗВ представлена у табл. 3.6.

Таблиця 3.6

**Показники клітинної ланки імунітету здорових працюючих,
працюючих з БТЗВ та АТЗВ**

Показники	Здорові працюючі	Працюючі з БТЗВ	Працюючі з АТЗВ
n	107	101	41
CD3+, %	73,80±0,65	64,53±1,72*	62,68±2,58*
CD4+, %	38,80±1,37	31,13±1,2*	38,10±2,59
CD8+, %	39,00±1,10	25,56±1,34*	38,44±2,29
CD16+, %	14,10±0,94	12,30±1,24	16,65±1,84
CD22+, %	8,50±0,61	11,10±0,63*	11,50±0,91*
IPI (хелп/супр)	0,98±0,01	0,84 ± 0,04*	1,04±0,06
РГМЛ з ФГА	0,63±0,02	0,54±0,04*	0,60±0,03

Примітка. *– зрушення достовірні порівняно з групою здорових працюючих (P<0,05)

Як видно з представлених даних, спектр зрушень клітинної ланки у хворих досить значно відрізняється від такого у здорових працюючих. Найбільш часто достовірні відхилення спостерігалися в групі в осіб з БТЗВ.

Наведені дані свідчать, що в осіб цієї групи спрямованість відхилень Т-ланки була односпрямованою як у цілому лімфоцитів кластерів диференціювання CD3+ ($64,53 \pm 1,72$) на 12,6 %, так і в субпопуляції лімфоцитів кластерів диференціювання CD4+ ($31,13 \pm 1,2$) – на 18,5 % і, більш виражено CD8+ ($25,56 \pm 1,34$) – на 35,9 %. Відповідно, в осіб з БТЗВ достовірно знижувався і коефіцієнт ІРІ до ($0,84 \pm 0,04$) порівняно з групою здорових працюючих ($0,98 \pm 0,01$), що вказує на ознаки імунодефіциту при цьому стані.

Що стосується показника функціональної активності клітин імунної системи осіб з БТЗВ, тобто РГМЛ з ФГА ($0,54 \pm 0,04$), то збільшення його активності (на 15,2 %) може свідчить про компенсаторну відповідь на кількісну недостатність лімфоцитів.

Таким чином, однією з прикметних рис імунного статусу груп з БТЗВ та АТЗВ від здорових працюючих є достовірне зниження в осіб зі змінами вентиляції рівня Т-лімфоцитів. Це, очевидно, є характерною ознакою наявності патологічних порушень у легенях. Ураховуючи, що виявлення популяції загальних Т-лімфоцитів передбачає наявність на цих клітинах CD2 рецепторів, які є молекулами адгезії, можна припустити наявність зниження певною мірою адгезивних властивостей лімфоцитів в осіб зі змінами дихальної системи.

Другою характерною ознакою, загальною для обох груп хворих, є те, що у них реєструється достовірне підвищення рівня субпопуляції лімфоцитів кластерів диференціювання CD22 (активованих В-лімфоцитів). У цьому випадку цифри також дуже близькі і, вочевидь, свідчать про характерні ознаки, і супутні змінам вентиляції легень.

Одночасно, більш значні відхилення від показників групи здорових працюючих були характерні для осіб з БТЗВ, зокрема дисбаланс хелперів і супресорів в поєднанні з напруженістю функціональної активності лімфоцитів, що може свідчити про спрямованість зрушень Т-системи імунітету у бік імунодефіцитного стану.

На підставі отриманих результатів слід визначити, що виявлений спектр зрушень у клітинній ланці імунного статусу хворих може бути свідченням послаблення клітинної ланки імунітету та інтенсифікації аутоімунних процесів – одних з основних ланок патогенезу пилових захворювань дихальної системи [87].

3. 1. 2. 2 Результати дослідження гуморального імунітету в осіб, які працюють в умовах дії пилу, що містить кварц

Динаміка спрямованості і ступінь виразності зрушень у вмісті субпопуляції лімфоцитів кластерів диференціювання CD22 (активованих В-лімфоцитів) – основних продуцентів імуноглобулінів, характеризувалось, як зазначалося вище, різноспрямованістю за стажевими групами і стійким підвищенням в осіб з порушеннями бронхолегеневої системи, тому становило інтерес детальніше проаналізувати зміни показників гуморального імунітету обстежуваних.

Рівень імуноглобулінів основних класів (IgA, IgM, IgG) залежно від терміну праці у шкідливих умовах здорових працюючих порівняно з контрольної групою представлено в табл. 3.7 [90].

Як видно з наведених даних, загальна тенденція в динаміці вмісту імуноглобулінів у всіх стажевих групах – зниження порівняно з цифрами контрольної групи. Найбільш виражено така спрямованість простежується за IgM (контрольні значення – $1,16 \pm 0,04$), рівень цього показника достовірно знижений у всіх обстежених групах: при стажі до 10 років – на 27,5 %

($0,84 \pm 0,07$), 11-20 років – на 24,1 % ($0,88 \pm 0,03$), 21-30 років – на 25,0 % ($0,87 \pm 0,03$), більше 30 років – на 25,8 %. ($0,86 \pm 0,03$).

З усіх стажевих груп за показниками рівня імуноглобулінів вирізняється група осіб зі стажем до 10 років, крім значного зниження рівня IgM, як визначалося вище, у цій групі реєструвались достовірні зміни і за іншими класами імуноглобулінів, а саме: достовірне зниження рівня IgA на 10,2 % ($1,93 \pm 0,09$) при контрольних значеннях – ($2,15 \pm 0,06$). Така сама спрямованість зберігалася і за вмістом IgG (контрольні значення – ($10,64 \pm 0,31$)), у цьому випадку вірогідність реєструвалася в стажевих групах до 10 років і 11-20 років, зрушення відповідно становили 23,3 % ($9,22 \pm 0,50$) і 10,5 % ($9,53 \pm 0,30$).

Таблиця 3.7

Вміст імуноглобулінів у сироватці крові та рівень KGI в обстежуваних

Показники	Контроль	Здорові працюючі (стаж)			
		до 10 років	11-20 років	21-30 років	більше 30 років
n	30	16	27	42	22
IgA	$2,15 \pm 0,06$	$1,93 \pm 0,09^*$	$2,02 \pm 0,06$	$2,14 \pm 0,09$	$2,15 \pm 0,08$
IgM	$1,16 \pm 0,04$	$0,84 \pm 0,07^*$	$0,88 \pm 0,03^*$	$0,87 \pm 0,03^*$	$0,86 \pm 0,04^*$
IgG	$10,64 \pm 0,31$	$9,22 \pm 0,50^*$	$9,53 \pm 0,30^*$	$10,35 \pm 0,40$	$10,65 \pm 0,49$
KGI	$20,79 \pm 0,89$	$22,43 \pm 2,36$	$22,74 \pm 1,14$	$26,02 \pm 1,61^*$	$26,85 \pm 1,64^*$

Примітка. *– зрушення достовірні порівняно з групою контролю ($P < 0,05$)

Збалансованість між класами імуноглобулінів залежно від стажу наочно простежується за величиною показника співвідношення окремих класів імуноглобулінів – інтегрального показника активності гуморального імунітету (KGI).

Як видно з таблиці, збільшення стажу роботи в шкідливих умовах супроводжується поступовим збільшенням відхилення KGI від контрольних значень ($20,79 \pm 0,89$), які в осіб зі стажем понад 20 років досягають достовірних значень: при стажі 21-30 років відхилення становили 25,2 % ($26,02 \pm 1,61$), а більше 30 років – 29,1 % ($26,85 \pm 1,64$).

Можна припустити, що при нетривалому контакті зі шкідливими чинниками виробництва В-система достатньо ефективно запобігає розвитку аутоімунних процесів, і навпаки, тривалий контакт зі шкідливим виробничим фактором може призводити до розбалансування В-системи, про що свідчить величина інтегрального показника активності гуморального імунітету KGI.

Більш чітке уявлення про те, який з класів імуноглобулінів чутливий до діючого фактору, може дати зіставлення даних здорових працюючих та осіб з БТЗВ і АТЗВ (Табл. 3.8).

Таблиця 3.8

**Вміст імуноглобулінів у сироватці крові та рівень коефіцієнта KGI
здорових працюючих та осіб з БТЗВ і АТЗВ**

Показники	Здорові працюючі	Працюючі з БТЗВ	Працюючі з АТЗВ
n	107	101	41
IgA, г/л	$2,06 \pm 0,04$	$2,18 \pm 0,06^*$	$2,31 \pm 0,11$
IgM, г/л	$0,86 \pm 0,03$	$1,36 \pm 0,03^*$	$0,95 \pm 0,08$
IgG, г/л	$9,94 \pm 0,23$	$9,61 \pm 0,20$	$10,20 \pm 0,36$
KGI	$24,51 \pm 0,84$	$15,65 \pm 0,57^*$	$24,36 \pm 1,85$

Примітка. * – зрушення достовірні порівняно з групою здорових працюючих ($P < 0,05$)

Як видно з представлених в таблиці даних, в обох групах спостерігалися односпрямовані зміни щодо групи здорових працюючих:

підвищення рівня IgA, підвищення рівня IgM і стабільність рівня IgG. При цьому достовірні зрушення за рівнем IgA реєструвалися в осіб з АТЗВ на 12,1 % ($2,31 \pm 0,11$), а в осіб з БТЗВ значно, на 58,1 %, збільшився вміст IgM ($1,36 \pm 0,03$).

Показником значного розбалансування за класами імуноглобулінів є рівень KGI. З представлених даних видно, що в осіб з бронхіальними змінами вентиляції легень цей показник достовірно знижений ($15,65 \pm 0,57$) на 29,7 %.

Про певне напруження гуморальної системи імунітету обстежених зі змінами вентиляції легень свідчить також динаміка вмісту АТ до ДНК нативної (ДНКн), денатурованої (ДНКд) і формалінізованої (ДНКф) та колагену, дані представлені в табл. 3.9.

Таблиця 3.9

Вміст АТ до ДНК, АТ до колагену та ЦІК у сироватці крові в обстежених

Показники	Контроль	Здорові працюючі (стаж)			
		до 10 років	11-20 років	21-30 років	більше 30 років
n	30	16	27	42	22
АТ до ДНКн (індекс реактивності)	$1,55 \pm 0,10$	$1,59 \pm 0,10$	$1,74 \pm 0,13$	$1,75 \pm 0,19$	$1,78 \pm 0,25$
АТ до ДНКд (індекс реактивності)	$1,49 \pm 0,08$	$1,69 \pm 0,16$	$1,97 \pm 0,17^*$	$2,14 \pm 0,22^*$	$2,15 \pm 0,20^*$
АТ до ДНКф (індекс реактивності)	$1,40 \pm 0,08$	$1,42 \pm 0,12$	$1,86 \pm 0,16^*$	$1,92 \pm 0,23^*$	$1,94 \pm 0,20^*$
АТ до колагену (індекс реактивності)	$1,43 \pm 0,08$	$1,91 \pm 0,20^*$	$2,11 \pm 0,09^*$	$2,31 \pm 0,20^*$	$2,44 \pm 0,26^*$
ЦІК, у.о.	$73,2 \pm 2,7$	$72,4 \pm 4,5$	$67,9 \pm 5,9$	$67,3 \pm 4,3$	$71,9 \pm 14,4$

Примітка. *— зрушення достовірні порівняно з групою контролю ($P < 0,05$)

Як видно з таблиці, у групі осіб зі стажем до 10-ти років показники близькі до контрольних цифр: ДНКн – $(1,55 \pm 0,10)$, ДНКд – $(1,49 \pm 0,08)$, ДНКф – $(1,40 \pm 0,08)$, однак простежується лише тенденція до зростання АТ, яка поступово посилюється в групах з великим стажем, як за АТ до денатурованої, так і за формалінізованої ДНК.

Таким чином, при більш тривалому контакті зі шкідливим фактором спостерігалось накопичення АТ до ДНК у сироватці обстежуваних і відхилення від контрольних показників досягали достовірних значень. Так, рівень АТ до ДНКд у групі зі стажем 11-20 років становив $(1,97 \pm 0,17)$, що вище рівня контролю на 32,2 %, в групі 21-30 років $(2,14 \pm 0,22)$ – на 43,6 % і в групі більше 30 років $(2,15 \pm 0,20)$ – на 44,3 %.

Аналогічна динаміка фіксувалася і за рівнем АТ до ДНКф, де в осіб зі стажем 11-20 років $(1,86 \pm 0,16)$ відмінність від контролю дорівнювала 32,9 %, 21-30 років $(1,92 \pm 0,23)$ – 37,1 %, більше 30 років $(1,94 \pm 0,20)$ – 38,6 %.

Вміст у здорових обстежуваних АТ до колагену, як видно з таблиці, також збільшувався порівняно з контролем, причому в цьому випадку зрушення були більш виражені й достовірні, а відмінності фіксувалися вже в осіб зі стажем до 10 років $(1,91 \pm 0,20)$, при цьому збільшення відносно контролю становило 33,6 %, у групі зі стажем 11-20 років – 47,6 % $(2,11 \pm 0,09)$, 21-30 років – 61,5 % $(2,31 \pm 0,20)$, в групі більше 30 років – 70,6 % $(2,44 \pm 0,26)$.

На цьому тлі кількість ЦІК у всіх стажевих групах зберігалось на рівні контролю $(73,2 \pm 2,7)$, це може вказувати на зниження активності формування імунних комплексів, що тягне за собою ослаблення механізмів елімінації антигенного матеріалу різного походження з організму й загрожує патологічними наслідками, пов'язаними з тривалою циркуляцією в крові чужорідних речовин.

З огляду на описані вище показники гуморального імунітету здорових працюючих, має інтерес порівняти їх з показниками осіб з БТЗВ і АТЗВ, ці дані представлені в табл. 3.10.

З таблиці видно, що спрямованість зрушень у рівні АТ до ДНК (ДНКн, ДНКд, ДНКф), як і АТ до колагену залежала від специфіки патології бронхолегеневої системи. Так, в осіб з БТЗВ рівень АТ до ДНК порівняно з групою здорових працюючих знижувався, достовірні відхилення спостерігалися по АТ до ДНКд ($1,67 \pm 0,11$) на 16,1 % і за АТ до ДНКф ($1,57 \pm 0,08$) на 11,8 %. В осіб з АТЗВ, навпаки, кількість АТ до ДНК достовірно збільшувалася: для ДНКд ($2,46 \pm 0,21$) на 23,6 % і на 37,1 % в разі ДНКф ($2,44 \pm 0,30$).

Достовірних відмінностей у кількості АТ до колагену між групою здорових працюючих і працюючих із змінами вентиляції легень виявлено не було.

Таблиця 3.10

Вміст АТ до ДНК у здорових працюючих та працюючих з БТЗВ і АТЗВ

Показники	Здорові працюючі	Працюючі з БТЗВ	Працюючі з АТЗВ
п	107	101	41
АТ до ДНКн (індекс реактивності)	$1,72 \pm 0,10$	$1,60 \pm 0,12$	$1,98 \pm 0,31$
АТ до ДНКд (індекс реактивності)	$1,99 \pm 0,07$	$1,67 \pm 0,11^*$	$2,46 \pm 0,21^*$
АТ до ДНКф (індекс реактивності)	$1,78 \pm 0,06$	$1,57 \pm 0,08^*$	$2,44 \pm 0,30^*$
АТ до колагену (індекс реактивності)	$2,10 \pm 0,08$	$1,74 \pm 0,20$	$1,98 \pm 0,25$

Примітка. * – зрушення достовірні порівняно з групою здорових працюючих ($P < 0,05$)

Різностямовані зрушення в рівні АТ супроводжувалися достовірним збільшенням ЦК у сироватці обстежуваних як при бронхіальному, так і

альвеолярному типах змін вентиляції легень (Рис.3.7). Отримані дані свідчать, що більш виражені відхилення з боку цього показника спостерігались в осіб з АТЗВ, де його зростання дорівнювало 42,0 % ($99,29 \pm 12,39$). В осіб з БТЗВ відхилення в кількості ЦК від групи здорових працюючих реєструвались на рівні ($88,81 \pm 7,79$), що на 27,1 %, перевищувало дані групи порівняння.

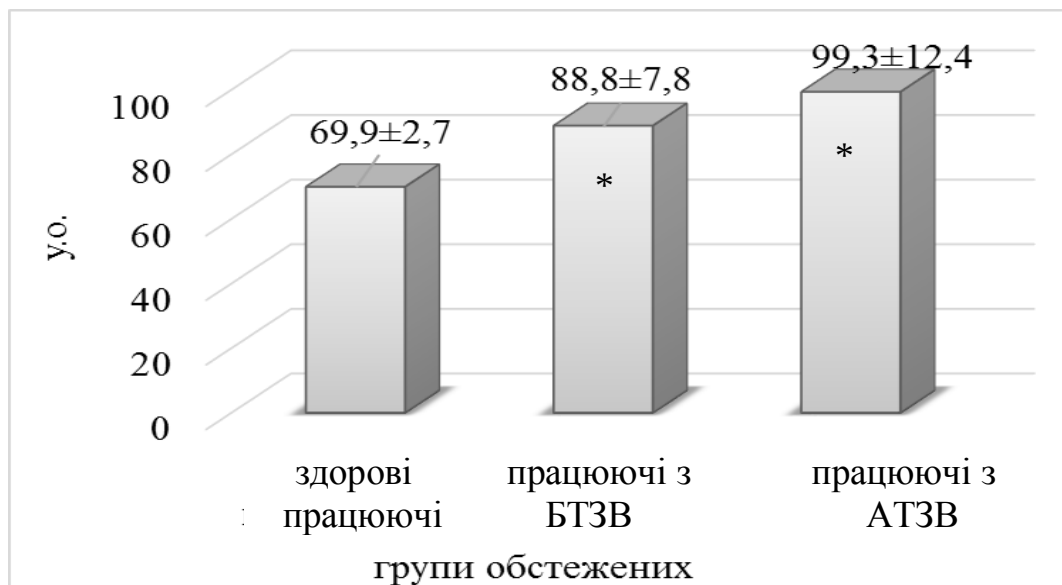


Рис. 3.7 Вміст ЦК у здорових працюючих та працюючих з БТЗВ та АТЗВ

Примітка. *— зрушення достовірні порівняно з групою здорових працюючих ($P < 0,05$)

Таким чином, аналіз показників гуморального імунітету осіб, що працюють в умовах пилового навантаження, як практично здорових, так і в тих, що мають порушення вентиляції легень різного типу, дозволив виявити певні тенденції. Як впливає з наведених вище даних, в умовах підвищеної концентрації кварцевого пилу спостерігалось достовірне збільшення рівня ЦК, причому, якщо у здорових працюючих цей показник близький до контролю, то в осіб з пиловою патологією рівень ЦК виражено й достовірно зростає. Така динаміка супроводжується посиленням вироблення

імуноглобулінів основних класів, більшою мірою IgM, що посилюється загальним розбалансуванням у співвідношенні імуноглобулінів за показником KGI. Крім того, у крові здорових, тривало працюючих в умовах високої концентрації пилу, та осіб з АТЗВ накопичуються АТ до ДНК. Подібні зміни в гуморальній ланці свідчать про негативний результат впливу високих рівнів пилу на організм і можуть сприяти розвитку аутоімунних процесів.

У зв'язку з цим, можна вважати В-систему організму найбільш вразливою ланкою у працюючих у шкідливих умовах, що відображує одну з основних властивостей імунної системи – її специфічність, та сприяє переходу імунної системи до небезпечного стану.

Отримані дані дають можливість визначати підходи до проблеми з'ясування механізмів дії пилу на організм, виникнення та прогресування пилової патології легень і виявлення груп ризику, у цілому сприяючи профілактиці цих захворювань.

3. 2 Стан показників оксидантної та антиоксидантної систем в осіб, які працюють в умовах дії пилу, що містить кварц

Як відомо, імунологічні та біохімічні дані визначають головні складові гомеостазу крові, тому, поруч з вивченням імунологічної реактивності організму працюючих в умовах ливарного виробництва було доцільним проаналізувати показники стану систем перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) і антиоксидантного захисту (АОЗ) як найбільш інформативні ланки гомеостазу, оскільки їхній дисбаланс лежить в основі порушень метаболізму в цілому і який значною мірою відбивається на стані клітинних мембран. Крім того, серед показників метаболізму при розвитку патології система ПОЛ-АОЗ відрізняється ранніми відхиленнями, у тому числі професійного генезу. Їм належить провідна роль як у процесах адаптації здорового організму до екстремальних умов, так і в розвитку більш глибоких порушень

при патології. Зокрема, вважається доведеним, що зміни перебігу процесів ПОЛ є істотним патогенетичним механізмом у розвитку порушень вентиляції легень. До вивчення були прийняті показники, що відображають стан початкових, проміжних і кінцевих етапів ПОЛ: хемілюмінесценції сироватки при навантаженні Fe^{2+} ($\text{ХЛFe}^{2+}\text{сп.}$, $\text{ХЛFe}^{2+}\text{сум.}$), дієнові кон'югати (ДК), малоновий діальдегід (МДА), а також показники, які нерозривно пов'язані з процесами ПОЛ – показники системи антиоксидантного захисту: хемілюмінесценція сироватки при навантаженні перекисом водню ($\text{ХЛH}_2\text{O}_2\text{сп.}$, $\text{ХЛH}_2\text{O}_2\text{сум.}$), а також активність одного з найбільш ємних антиоксидантів сироватки крові – церулоплазміну (ЦП).

Показники метаболізму в цільній крові і сироватці практично здорових працюючих залежно від стажу роботи в шкідливих умовах праці представлені в табл. 3.11.

Таблиця 3.11

Показники ПОЛ-АОЗ в обстежених

Показники	Контроль	Здорові працюючі (стаж)			
		до 10 років	11-20 років	21-30 років	більше 30 років
n	30	16	27	42	22
СХЛ, імп/с	56,9±1,6	56,2±8,3	63,9±7,3	71,8±6,2*	80,2±8,1*
$\text{ХЛFe}^{2+}\text{сп.}$, імп/с	152,0±10,8	184,0±16,3	194,7±14,1*	195,3±15,8*	199,5±11,5*
$\text{ХЛFe}^{2+}\text{сум.}$, імп/хв	126,9±10,3	119,7±21,2	124,2±16,6	128,0±22,2	130,5±18,4
Дієнові кон'югати, мкМ	4,78±0,11	5,86±2,94	5,82±1,05	4,65±1,08	4,61±1,33
Малоновий діальдегід, мкМ	8,11±0,32	6,60±0,89	7,16±0,61	10,48±1,14*	10,93±0,79*

Примітка.*– зрушення достовірні порівняно з групою контролю ($P < 0,05$)

Як випливає з представлених даних, інтенсивність вільно-радикальних процесів зростала зі збільшенням стажу роботи, на це вказує, зокрема, збільшення сигналу спонтанної хемілюмінесценції (СХЛ), який в осіб зі стажем до 10 років ($56,2 \pm 8,3$) не відрізнявся від групи контролю ($56,9 \pm 1,6$), у групі 11-20 років ($63,9 \pm 7,3$) спостерігалось незначне зростання, а у осіб зі значною тривалістю контакту з пилом, тобто зі стажем 21-30 років ($71,8 \pm 6,2$) та більше 30 років ($80,2 \pm 8,1$) спостерігалось вже достовірне відхилення від контролю більш виражене в осіб з найбільшим стажем: на 27,8 % та 40,0 % відповідно.

Дослідження хемілюмінесценції сироватки крові при навантаженні іонами двовалентного заліза свідчили про інтенсифікацію процесів перекисного окиснення ліпідів залежно від стажу.

Як видно з таблиці, інтенсивність ХЛFe^{2+} сп. обстежених поступово зростає порівняно з контролем ($152,0 \pm 10,8$), не досягаючи достовірності тільки в осіб зі стажем до 10 років ($184,0 \pm 16,3$), подальший же контакт зі шкідливим фактором: у групах 11-20 років ($194,7 \pm 14,1$), 21-30 років ($195,3 \pm 15,8$) і більше 30 років ($199,5 \pm 11,5$) спричиняв достовірне зростання цього показника відповідно на 28,1 %, 28,5 % та 31,2 %.

Водночас рівень світлосуми (ХЛFe^{2+} сум.) відповідав контрольним цифрам ($126,9 \pm 10,3$) у всіх здорових працюючих, що свідчило на користь достатньої стійкості до впливу шкідливих умов системи ПОЛ цього контингенту осіб в цілому.

Дослідження проміжних і кінцевих продуктів ПОЛ – ДК і МДА також виявило негативні тенденції в обстежуваних. Так, якщо на проміжному етапі ПОЛ, судячи за рівнем ДК, у всіх стажевих групах значних відхилень від рівня контролю ($4,78 \pm 0,11$) не фіксувалося, то достовірна різниця між контрольними даними МДА ($8,11 \pm 0,32$) і показниками груп зі значним стажем зростала: у групі зі стажем 21-30 років ($10,48 \pm 1,14$) на 29,2 %, більше

30 років ($10,93 \pm 0,79$) на 34,7 %, може свідчити про накопичення в крові досить токсичних продуктів ПОЛ.

Також виражені зрушення реєструвалися за показниками, які характеризують стан антиоксидантної системи організму – інтенсивності ХЛ при навантаженні сироватки крові перекисом водню ($\text{ХЛН}_2\text{О}_2\text{сп.}$, $\text{ХЛН}_2\text{О}_2\text{сум.}$), що відображає стан факторів антирадикального і антиоксидантного захисту (табл. 3.12).

Таблиця 3.12

Показники ПОЛ-АОЗ у обстежених

Показники	Контроль	Здорові працюючі (стаж)			
		до 10 років	11-20 років	21-30 років	більше 30 років
n	30	16	27	42	22
$\text{ХЛН}_2\text{О}_2\text{сп.}$, імп/с	$2760,0 \pm 149,0$	$2783,3 \pm 418,2$	$3906,1 \pm 597,5^*$	$4004,8 \pm 748,1^*$	$4383,8 \pm 430,1^*$
$\text{ХЛН}_2\text{О}_2\text{сум.}$, імп/хв	$2088,0 \pm 48,0$	$2161,3 \pm 246,1$	$2687,0 \pm 268,7^*$	$2867,0 \pm 227,7^*$	$3038,9 \pm 348,4^*$
Церуло-плазмін, мг%	$13,8 \pm 0,64$	$11,91 \pm 1,17$	$12,35 \pm 1,08$	$12,66 \pm 1,55$	$14,27 \pm 1,11$

Примітка.*– зрушення достовірні порівняно з групою контролю ($P < 0,05$)

З таблиці 3.16 видно, що в групах здорових працюючих інтенсивність спалаху на присутність у сироватці перекису водню щодо контролю ($2760,0 \pm 149,0$) достовірно зростає відповідно до збільшення стажу: на 41,5 % в групі 11-20 років ($3906,1 \pm 597,5$), на 45,1 % в групі 21-30 років ($4004,8 \pm 748,1$) і на 58,8 % в групі більше 30 років ($4383,8 \pm 430,1$).

Аналогічні за спрямованістю достовірні зрушення відзначалися також за сумою світіння, індукованого перекисом водню. Як і в разі $\text{ХЛН}_2\text{О}_2\text{сп.}$ у групі зі стажем до 10 років ($2161,3 \pm 246,1$) достовірних зрушень не

виявлялося, тим часом при продовженні контакту з пилом збільшувався розрив між контрольним рівнем ($2088,0 \pm 48,0$) і рівнем у стажевих групах 11-20 років ($2687,0 \pm 268,7$) на 28,7 %, 21-30 років ($2867,0 \pm 227,7$) – на 37,3 %, досягаючи максимальних відмінностей на 45,5 % при стажі більше 30 років ($3038,9 \pm 348,4$).

При цьому в змінах концентрації церулоплазміну, найбільш ємного антиоксиданту, у сироватці крові у здорових працюючих, хоча й простежувалася характерна динаміка зростання, однак достовірних відмінностей зареєстровано не було.

Під час аналізу показників системи ПОЛ-АОЗ осіб зі змінами вентиляції легень порівняно зі здоровими працюючими (табл. 3.13) було виявлено низку особливостей залежно від типу змін [87, 88].

Таблиця 3.13

Показники ПОЛ-АОЗ в обстежених

Показники	Здорові працюючі	Працюючі з БТЗВ	Працюючі з АТЗВ
n	107	101	41
СХЛ, імп/с	$68,1 \pm 5,3$	$38,9 \pm 3,5^*$	$32,7 \pm 8,0^*$
ХЛFe ²⁺ сп., імп/с	$193,4 \pm 12,8$	$595,7 \pm 65,3^*$	$154,4 \pm 23,4$
ХЛFe ²⁺ сум., імп/хв	$125,6 \pm 4,3$	$141,3 \pm 6,1^*$	$79,1 \pm 11,3^*$
ХЛН ₂ О ₂ сп. імп/с	$3769,5 \pm 302,0$	$4434,3 \pm 285,9^*$	$3722,1 \pm 511,0$
ХЛН ₂ О ₂ сум. імп/хв	$2188,3 \pm 184,0$	$2606,0 \pm 231,7^*$	$2485,8 \pm 163,2$
Дієнові кон'югати, мкМ	$5,24 \pm 0,87$	$6,22 \pm 0,65$	$5,14 \pm 0,79$
Малоновий діальдегід, мкМ	$8,79 \pm 0,51$	$13,63 \pm 1,78^*$	$10,68 \pm 2,25$
Церулоплазмін, мг%	$12,80 \pm 1,10$	$15,95 \pm 0,70^*$	$12,90 \pm 1,81$

Примітка. * – зрушення достовірні порівняно з групою здорових працюючих ($P < 0,05$)

При зіставленні зі здоровими працюючими ($68,1 \pm 5,3$) в обох групах виявлено достовірне зниження СХЛ. У групі з БТЗВ ($38,9 \pm 3,5$) відхилення становили 49,2 % і значно більші – 52,9 % у групі АТЗВ ($32,7 \pm 8,0$).

Проведені дослідження показників системи ПОЛ зазначених вище груп дозволили виявити загальну закономірність – різноспрямованість зрушень за групами. Так, в осіб з БТЗВ у 3 рази збільшувалася інтенсивність швидкого спалаху з Fe^{2+} ($595,7 \pm 65,3$), при цьому зафіксовані зміни сумарного світіння ($\text{ХЛFe}^{2+}\text{сум.}$) ($141,3 \pm 6,1$) хоча й досягали достовірності, проте були менш вираженими – 12,5 %. Аналогічна спрямованість змін спостерігалася також за вмістом малонового діальдегіду ($13,63 \pm 1,78$), у цьому випадку зсув дорівнювався 55,1 %. У вмісті проміжних продуктів ПОЛ – дієнових кон'югатів – простежувалася аналогічна тенденція, проте в цьому випадку достовірних змін не реєструвалося [89].

У показниках ПОЛ осіб з АТЗВ простежувалася протилежна за спрямованістю динаміка. Крім того, виявлені відхилення від показників здорових працюючих були не такими значними, як в осіб з БТЗВ. Так, у групі осіб з АТПВ достовірні зміни фіксувалися лише за $\text{ХЛFe}^{2+}\text{сум.}$ ($79,0 \pm 11,34$) на 37,1 %.

Рівень проміжних і кінцевих продуктів ПОЛ: ДК ($5,14 \pm 0,79$) і МДА ($10,68 \pm 2,25$) в цьому випадку були близькі до показників у здорових працюючих відповідно ($5,24 \pm 0,87$) і ($8,79 \pm 0,51$).

Динаміка зрушень показників системи АОЗ у групах працюючих хворих відповідала спрямованості, яка спостерігалась за системою ПОЛ. Як видно з отриманих даних, в осіб з АТЗВ зберігалися на рівні групи здорових працюючих. В осіб з БТЗВ система АОЗ активізувалася, про що можна судити за достовірними зрушеннями $\text{ХЛH}_2\text{O}_{2\text{сп.}}$ ($4434,3 \pm 285,9$) – на 17,6 %, $\text{ХЛH}_2\text{O}_{2\text{сум.}}$ ($2606,0 \pm 231,7$) – на 19,1 % та вмісту церулоплазміну – на 24,6 %.

Таким чином, отримані результати свідчать про те, що у здорових працюючих в умовах запиленості мали місце односпрямовані компенсовані

зрушення за показниками системи ПОЛ-АОЗ, які перебували в прямій залежності від тривалості перебування обстежуваних у шкідливих умовах, що може свідчити про досить стійку систему антиоксидантного захисту у цього контингенту осіб.

Зміни, що реєструвались у групах працюючих із змінами вентиляції легень, мали різний характер: в осіб з БТЗВ компенсаторні механізми на збільшення інтенсивності окремих етапів ПОЛ-АОЗ були недостатньо ефективні, оскільки швидкість перебігу кінцевих етапів ПОЛ підвищувалась, крім того накопичувались агресивні продукти гідроперекису ліпідів та МДА, в осіб же з АТЗВ дисбаланс в системі ПОЛ-АОЗ більшою мірою залежить не від інтенсифікації процесів ПОЛ, а від ослаблення факторів АОЗ.

3. 3 Стан показників проникності біомембран в осіб, які працюють в умовах дії пилу, що містить кварц

Вважається, що при всьому різноманітті ефектів, викликаних продуктами ПОЛ на клітину, найважливіший ефект ця дія має на проникність біомембран. Цей механізм відповідальний за транспорт речовин через мембрани в нормальних клітинах, і його порушення може лежати в основі розвитку багатьох патологічних процесів. Як це може позначитися на стані клітинних мембран і в цілому на метаболізмі клітини було простежено на прикладі дослідження проникності еритроцитів периферичної крові (табл. 3.14).

Як впливає з таблиці, проникність еритроцитарних мембран (ПЕМ) щодо одновалентних аніонів (сечовини, 150 мМ/мл) достовірно знижується відносно контролю ($18,80 \pm 1,45$) у всіх стажевих групах, однак зареєстровані відхилення залежно від стажу слабо виражені: у групі до 10 років відхилення становили 37,1 % ($11,83 \pm 1,40$), 11-20 років – 37,5 % ($11,76 \pm 2,29$), 21-30 років – 46,1 % ($10,14 \pm 1,92$), більше 30 років – 48,1 % ($9,76 \pm 1,72$) [92].

Таблиця 3.14

Показники стану еритроцитарних мембран в обстежених

Показники	Контроль	Здорові працюючі (стаж)			
		до 10 років	11-20 років	21-30 років	більше 30 років
п	30	16	27	42	22
ПЕМ, % гемолізу	18,80±1,45	11,83±1,40*	11,76±2,29*	10,14±1,92*	9,76±1,72*
ПГЕ, % гемолізу	11,04±1,74	10,79±1,18	11,43±3,05	15,57±1,35*	15,94±1,79*

Примітка. *– зрушення достовірні порівняно з групою контролю (P<0,05)

Зміни перекисного гемолізу еритроцитів (ПГЕ) мали інший характер. У групах з меншим стажем – до 10 років і 11-20 років показники зберігалися на рівні контролю (11,04±1,74), при більш тривалому контакті зі шкідливим фактором спостерігалось достовірне підвищення показників ПГЕ: у групі 21-30 років на 41,0 % (15,57±1,35), а для осіб зі стажем понад 30 років – на 44,3 % (15,94±1,79).

Беручи до уваги те, що на еритроцитарні мембрани, як безпосередньо, так опосередковано, діє комплекс стимулюючих факторів ПОЛ-АОЗ, отримані результати, ймовірно, свідчать про процеси, спрямовані на збереження морфологічної цілісності клітини.

Однак при збільшенні стажу компенсаторні механізми в обстеженого контингенту, ймовірно, не досить ефективні, про що свідчить динаміка зрушень швидкості осідання еритроцитів (ШОЕ) (рис. 3.8).

І якщо при стажі до 10 років достовірних відмінностей з контролем (5,15±0,23) не виявилось, то при збільшенні стажу реєстрували достовірно зростаючі зрушення за стажевими групами: 11-20 років – на 35,9 %

($7,00 \pm 0,81$), 21-30 років – на 47,0 % ($7,57 \pm 0,94$) і більше 30 років – 77,5 % ($9,14 \pm 1,30$).

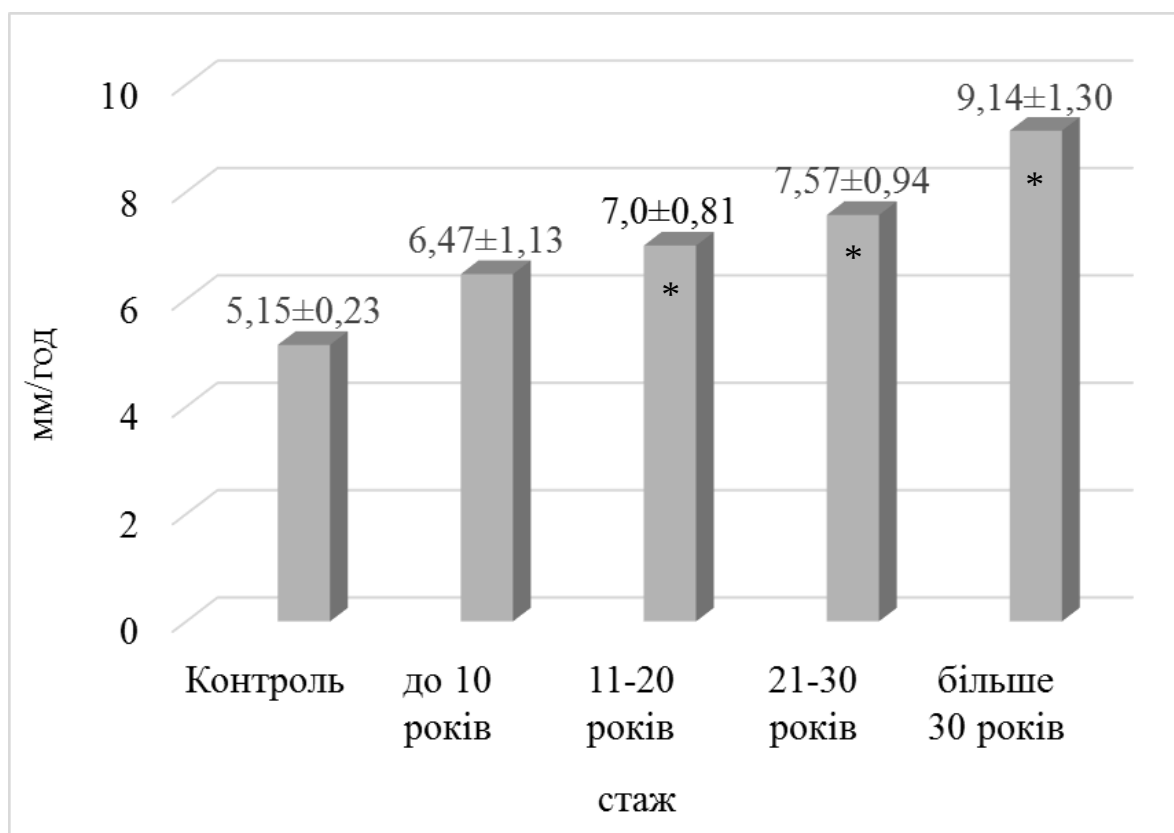


Рис. 3.8 ШОЕ у здорових працюючих залежно від стажу

Примітка. * – зрушення достовірні порівняно з контрольною групою ($P < 0,05$)

Проведені дослідження включали також інтегральний показник – час згортання крові, який певною мірою відображає стан метаболізму, функцію клітинних елементів, а також стан тканинних факторів (Рис. 3.9). Достовірне скорочення часу згортання крові спостерігалось у всіх стажевих групах: до 10 років – на 25,6 % ($3,60 \pm 0,13$), 11-20 років – на 22,3 % ($3,76 \pm 0,15$), 21-30 років і більше 30 років – на 20,3 % ($3,86 \pm 0,11$) та ($3,86 \pm 0,16$) порівняно з показниками контролю ($4,84 \pm 0,23$). Достить виражені відхилення ШОЕ в обстежених осіб від контрольних цифр опосередковано можуть свідчити про

наявність комплексних порушень обмінних процесів складових крові при контакті зі шкідливим виробничим фактором, у даному випадку з пилом.

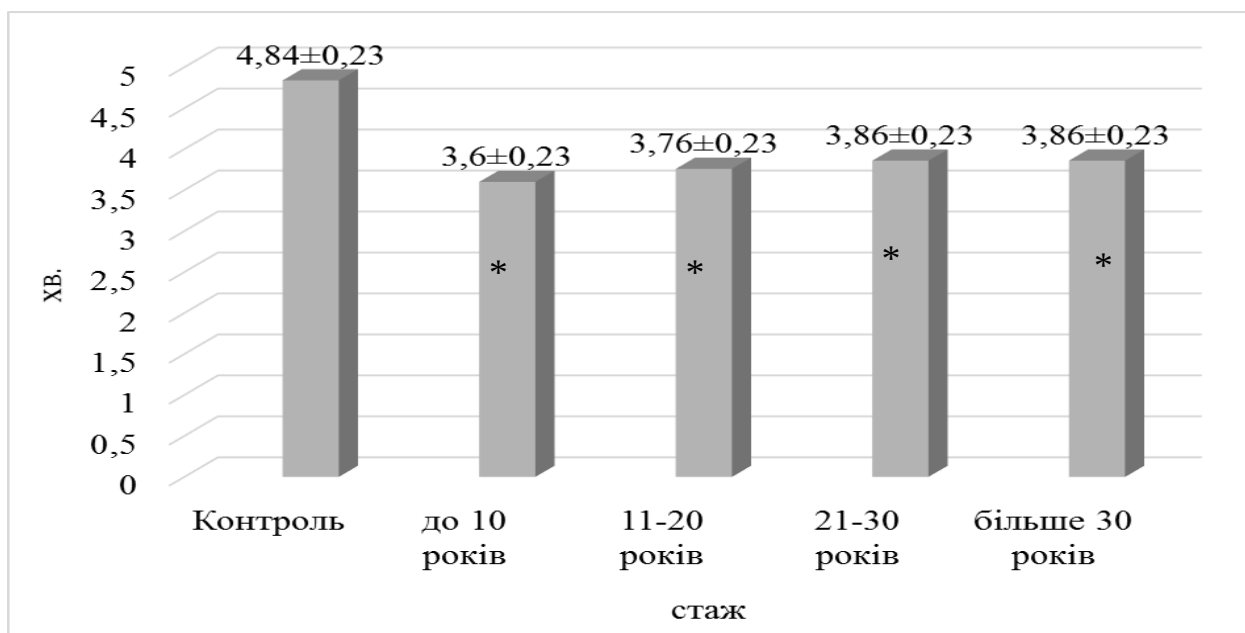


Рис. 3.9 Час згортання крові у здорових працюючих

Примітка. *– зрушення достовірні порівняно з контрольною групою ($P < 0,05$)

При порівнянні описаних показників здорових працюючих і працюючих із змінами вентиляції бронхолегеневої системи було виявлено низку відхилень, дані представлені в табл. 3.15.

Як свідчать дані табл. 3.15, ПЕМ істотно порушена у працюючих з БТЗВ і АТЗВ порівняно з показниками здорових осіб ($10,87 \pm 0,98$), які перебували в аналогічних умовах виробництва [92].

Причому більшою мірою порушення виявляли в осіб з БТЗВ ($24,60 \pm 2,96$), у цій групі зрушення досягало 126,3 %, тоді як для осіб з АТЗВ ($18,90 \pm 2,43$) підвищення становило 73,9 %.

Така ж сама динаміка спостерігалася за ПГЕ: в осіб з БТЗВ ($34,17 \pm 2,08$) цифри ПГЕ більш ніж у 2,5 рази (на 154,4 %) перевершували рівень ПГЕ

здорових працюючих ($13,43 \pm 1,40$), при цьому істотних відмінностей за цим показником в осіб з АТЗВ не реєструвалося.

Таблиця 3.15

Показники стану еритроцитарних мембран в обстежених

Показники	Здорові працюючі	Працюючі з БТЗВ	Працюючі з АТЗВ
n	107	101	41
ПЕМ, % гемолізу	$10,87 \pm 0,98$	$24,60 \pm 2,96^*$	$18,90 \pm 2,43^*$
ПГЕ, % гемолізу	$13,43 \pm 1,40$	$34,17 \pm 2,08^*$	$16,08 \pm 2,28$

Примітка. * – зрушення достовірні порівняно з групою здорових працюючих ($P < 0,05$)

Процеси метаболічних порушень біомембран в обстежених осіб супроводжувалися достовірним зростанням ШОЕ в обох типах порушення вентиляції: на 66,0 % – у групі осіб з БТЗВ ($12,53 \pm 1,30$) та на 130,7 % – в осіб з АТЗВ ($17,42 \pm 3,04$) (Рис. 3.10).

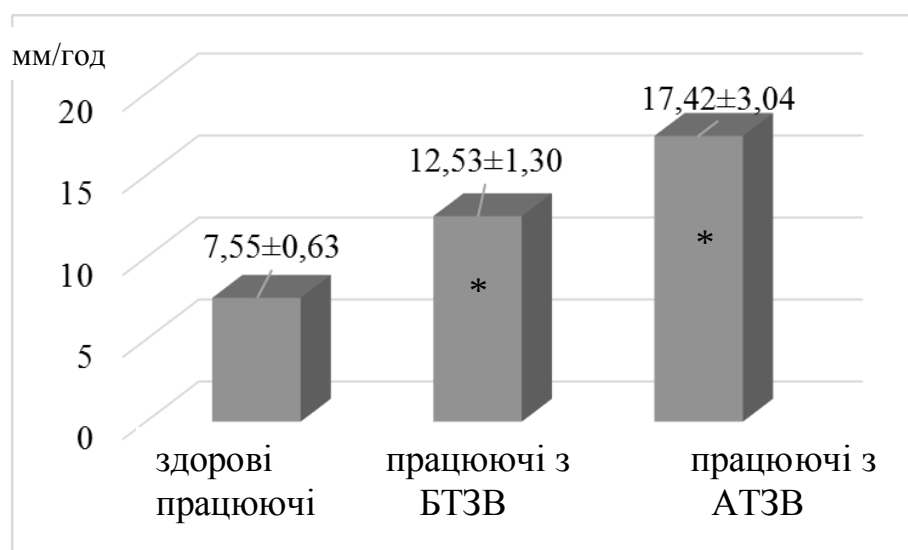


Рис. 3.10 ШОЕ у працюючих з БТЗВ та АТЗВ

Примітка. * – зрушення достовірні порівняно з групою здорових працюючих ($P < 0,05$)

Слід зазначити, що порівняно з групою здорових працюючих, в осіб з БТЗВ та АТЗВ, у яких, як зазначалося вище, реєструвалися достовірні зміни ШОЕ, достовірних зрушень за показником часу згортання крові не спостерігалось (Рис. 3.11).

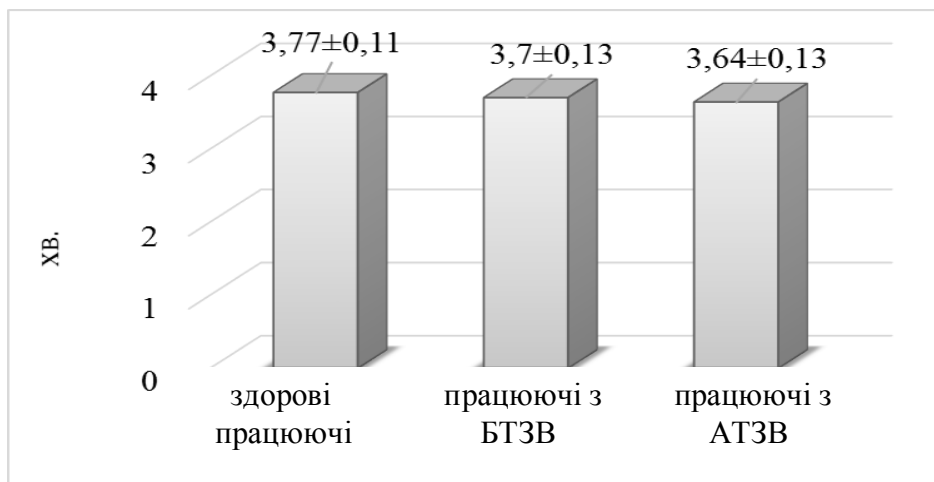


Рис. 3.11 Час згортання крові у працюючих з БТЗВ та АТЗВ

Таким чином, проведені дослідження виявили деякі відхилення функціональної активності еритроцитарних мембран як у здорових працюючих, так, навіть більш суттєві, і у працівників з бронхолегеневою патологією. Беручи до уваги функціональні особливості еритроцитарних мембран при впливі комплексу несприятливих факторів, а також їх резистентність, тобто здатність протистояти руйнівній дії перекисного окиснення ліпідів, що входять до їх складу, та певний дисбаланс, що має місце в системі ПОЛ-АОЗ, можна говорити про можливе порушення компенсаторних механізмів в осіб, які тривалий час перебувають в умовах підвищеної концентрації пилу, що містить кварц, та значний ризик розвитку патології при поєднанні з порушеннями роботи імунної системи в цілому.

Висновки до розділу 3

Дослідження стану таких важливих і ємних гомеостатичних систем, як імунна й антиоксидантна у працюючих в умовах дії шкідливих чинників

ливарного виробництва, серед яких переважає кварцовий пил, фіброгенної дії, дозволили окремити певний спектр інформативних показників природженого імунітету, клітинної та гуморальної ланок адаптивного імунітету, системи перекисного окиснення ліпідів та антиоксидантного захисту, а також показників, які перебували стан біологічних мембран організму. У здорових працюючих мали місце односпрямовані, здебільшого скомпенсовані зрушення, які знаходилися в прямій залежності від тривалості перебування обстежуваних у шкідливих умовах. Дослідження показали, що найбільш уразливим контингентом є особи зі стажем до 10 років і більше 30 років. І якщо у випадку зі стажевою групою до 10 років зрушення не мали чітко визначеного системного характеру, для осіб зі значним стажем отримані показники, свідчать про високий ризик виснаження компенсаторних реакцій і розвитку хронічних процесів.

Характер зрушення показників імунітету працюючих зі змінами вентиляції легень залежав від типу цих змін. В осіб з БТЗВ спостерігалися відхилення, які супроводжують послаблення клітинної ланки адаптивного імунітету, напруження функціональної активності лімфоцитів та напруження гуморальної ланки: накопичення в сироватці крові IgM, зниження показника співвідношення рівня імуноглобулінів та зростання рівня циркулюючих у крові імунних комплексів, зниження активності системи комплементу та розбалансування фагоцитарної активності кисеньнезалежного фагоцитозу та послаблення кисеньзалежного порівняно зі здоровими працюючими. Спрямованість показників природженого імунітету осіб з АТЗВ була аналогічною таким у осіб з БТЗВ, але з більш вираженим послабленням кисеньзалежного фагоцитозу, характерною особливістю адаптивного імунітету цієї групи було достовірне збільшення АТ до ДНКф та ДНКд.

У стані оксидантної та антиоксидантної систем виявлено різноспрямованість зрушень залежно від типу змін вентиляції легень: більш виражені відхилення від показників групи здорових працюючих були в осіб з

БТЗВ, у цій групі спостерігалась інтенсифікація процесів ПОЛ. В осіб з АТЗВ спрямованість зрушень показників ПОЛ була протилежною за направленістю – достовірні зміни фіксувалися лише за ХЛFe^{2+} сум. У працюючих осіб із порушеннями вентиляції легень було виявлено зміни стану еритроцитарних мембран, які більшою мірою виявлялися в осіб БТЗВ. Процеси метаболічних порушень біомембран супроводжувалися достовірним зростанням ШОЕ в обох групах.

Таким чином, тривалий час праці в небезпечних пилових умовах збільшує ризик порушення компенсаторних механізмів імунної, оксидантної та антиоксидантної систем, що може спричинити до розвиток змін вентиляції легень.

Основні положення цього розділу викладено в публікаціях автора [65, 85, 87-92].

РОЗДІЛ 4

АНАЛІЗ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ

У збереженні резистентності організму до чинників, що впливають на механізм його саморегуляції, особливе значення мають тісно пов'язані між собою і функціонально скоординовані реакції нейроендокринної та імунної систем. Гомеостатична поліфункціональність імунної системи реалізується через природжений та адаптивний імунітет, який здійснюється на клітинному і гуморальному рівнях.

Серед показників, що характеризують стан здоров'я населення, порушення, які пов'язані з професійної діяльністю, посідають особливе місце, оскільки її виникнення етіологічно обумовлено впливом шкідливих виробничих чинників [10, 33]. Без урахування специфіки конкретного виробничого середовища на кожному робочому місці неможливо забезпечити ефективний захисту робітників від його шкідливого впливу [90].

Контингент осіб, що мають інвалідність за професійними захворюваннями, є значним тягарем для економіки країни. Це обґрунтовує актуальність проведення досліджень, спрямованих на виявлення можливості попередження змін професійного генезу й розроблення заходів їхньої профілактики. Бронхіальний тип зміни вентиляції легень (БТЗВ), який обумовлений обструкцією бронхів, посідає перше місце в структурі професійної захворюваності України, є однією з провідних причин смертності в сучасному суспільстві, тому являє собою значну економічну й соціальну проблему [39, 78].

Бронхіальний тип зміни вентиляції легень характеризується не повністю зворотним обмеженням прохідності дихальних шляхів, призводить до порушення різних анатомічних структур бронхів, функції секреторних

залоз і моторики бронхів. За умови професійного генезу цей дифузний запальний процес у слизовій оболонці бронхів розвивається при тривалому вдиханні виробничого пилу та промислових аерозолів різного складу й концентрації, що призводить до функціональних змін клітин покривного епітелію, дистрофії, атрофії і справжнього склерозування власного шару слизової оболонки бронхів; перекалібровки бронхіальних кровоносних судин; десквамації, заміщення мукоциліарного шару клітинами плоского епітелію з формуванням метаплазії і кератинізації сосочкових розростань [97].

Альвеолярний тип змін вентиляції легень (АТЗВ), обумовлений дифузним пневмофіброзом, посідає друге місце за поширеністю серед професійних захворювань, виникає внаслідок тривалого вдихання і відкладення в легенях виробничого пилу, що супроводжується розвитком дифузного асептичного пневмоніту й формуванням дифузного фіброзу в легенях.

Великою питомою вагою порушень здоров'я професійного генезу порівняно з іншими галузями промисловості відрізняється ливарне виробництво в машинобудуванні. Основними джерелами пилоутворення в ливарному виробництві є приготування формувальних і стрижневих сумішей, вибивання й обрубка лиття. При цьому необхідно відзначити, що ступінь небезпеки пилових частинок знаходиться в залежності від їх концентрації, дисперсності та фізико-хімічних властивостей. Найбільш небезпечним є пил, у складі якого є вільний оксид кремнію (SiO_2) [134]. Робочі ливарних цехів (формувальники, обрубники, стриженщики та інші) піддаються впливу дрібнодисперсного пилу (85-90 % частин не перевищують 2 мкм) з високим вмістом вільного двоокису кремнію (від 10 % до 70 %) у концентраціях, що перевищують гранично допустимі рівні (1мг/м^3) в 2-10 і більше разів та обумовлюють силіконебезпечність пилу [43, 57]. Крім того,

повітряне середовище залежно від виду литва може містити інші пароподібні токсичні речовини [192].

Серед факторів ризику розвитку БТЗВ мають місце функціональні, вроджені анатомічні порушення бронхолегеневої системи, а також ендокринні та імунні [128]. На сьогодні окремлюють декілька механізмів розвитку БТЗВ: дисбаланс у системі «протеїназа-антипротеїназа», імунологічні механізми, оксидативний стрес, системне запалення, апоптоз. Найбільше визнання отримала імунологічна теорія [124].

Дані літератури свідчать, що багатогранні механізми БТЗВ охоплюють як гуморальну та клітинну ланки імунітету, так і цитокінову регуляторну систему, відповідальну за міжклітинну взаємодію, яка впливає на проліферативну функцію і бере участь у стадіях презентації антигенів, їх індукції та ефекторному захисті [59].

При розвитку БТЗВ спостерігаються ознаки неспроможності як системної, так і місцевої ланок імунітету, що, своєю чергою, веде до подальшої хронізації процесу з формуванням необоротних змін у бронхолегеневій системі. Створений імунологічний дисбаланс супроводжується розвитком тривалих та уповільнених загострень, погіршенням прогнозу та якості життя [42, 86, 100, 131].

З урахуванням викладеного, доцільним було проведення комплексного вивчення імунного статусу здорових працюючих та працівників зі змінами вентиляційної функції легень, які перебували у виробничих умовах ливарного виробництва, а саме: показників природженого імунітету, клітинної та гуморальної ланок адаптивного імунітету, показників оксидантно-антиоксидантної системи у працюючих в умовах дії пилу, що містить кварц.

Стан природженого імунітету визначали за активністю кисеньнезалежного фагоцитозу (фагоцитарна активність нейтрофілів, фагоцитарне число, фагоцитарний індекс, завершеність фагоцитозу),

кисеньзалежного фагоцитозу (НСТ-тест) та титру активності комплементу. Для оцінки стану адаптивного імунітету використовували показники гуморальної ланки: вміст імуноглобулінів класів А, М, G, рівень циркулюючих імунних комплексів, спектр аутоантитіл до ДНК і колагену, а також клітинної ланки: експресію лімфоцитів кластерів диференціювання CD3 (Т-лімфоцитів), співвідношення субпопуляцій лімфоцитів кластерів диференціювання: CD4 (Т-хелперів), CD8 (Т-супресорів), CD16 (природних кілерів), CD22 (активованих В-лімфоцитів); функціональну активність лімфоцитів за реакцією гальмування міграції лейкоцитів з мітогеном (ФГА). Дослідження окисдантної системи: оцінювали за інтенсивністю хемілюмінесценції, індукованої Fe^{2+} , рівнем дієнових кон'югатів, малонового діальдегіду, антиоксидантної системи – за інтенсивністю хемілюмінесценції, індукованої H_2O_2 , та рівнем церулоплазміну. За змінами проникності еритроцитарних мембран (за ступенем гемолізу еритроцитів у розчині сечовини й хлориду натрію) судили про вплив продуктів перекисного окиснення ліпідів на стан біомембран клітин крові.

Для вирішення поставлених завдань та більш детального вивчення показників стану імунної системи, антиоксидантного захисту та стану еритроцитарних мембран в осіб, які працюють в умовах дії пилу, під наглядом перебувало 1017 робочих ливарних цехів машинобудівних підприємств України, з них було відібрано 249 осіб, в робочій зоні яких відповідно до санітарно-гігієнічної характеристики умов праці перевищення гранично допустимої концентрації пилу, що містить кварц, становило 3-6 разів, оксиду заліза – 5 разів, вміст інших домішок не перевищував ГДК, а гранично допустимі рівні фізичних факторів відповідали нормі, тобто абсолютно домінуючим фактором в розвитку порушень вентиляції легень була наявність у повітрі робочої зони діоксиду кремнію.

Серед зазначених осіб 142 людини мали зміни вентиляції легень бронхіального типу, який обумовлений обструкцією бронхів та

альвеолярного типу, обумовленого дифузним пневмофіброзом, також 107 працюючих без змін вентиляційної функції легень.

Усі обстежені групи були зіставні за віком, стажом роботи в шкідливих умовах, статтю, а також професійним профілем.

До групи контролю увійшли 30 клінічно здорових добровольців, вік, стать яких відповідали основній групі, та які не піддавалися впливу шкідливих факторів виробництва і не мали змін вентиляції легень.

Для вивчення механізмів порушення імунологічних процесів, окисидантної та антиоксидантної систем, стану проникності еритроцитарних мембран до вивчення були прийняті цитологічний, імуноферментний, хемілюмінесцентний та спектрофотометричний методи. У роботі також були використані методи клінічного аналізу крові, у тому числі, для розрахунку інтегральних показників гомеостазу організму.

Для виконання мети, яка поставлена в роботі, особливу увагу було приділено інформативним показникам для біомоніторингу розвитку та визначення механізмів змін вентиляції легень. Очевидно, саме на цій основі можна зробити науковий прогноз ступеня ризику виникнення БТЗВ та АТЗВ, сформувані серед ще здорових працюючих групи ризику й запропонувати заходи щодо профілактики.

Стан імунітету обстежуваного контингенту оцінювали за показниками природженого імунітету, оскільки для працюючих пилоутворюючих виробництв, у тому числі ливарного виробництва машинобудування, ці фактори захисту визначають особливо перевантаженими.

Дослідження кисеньнезалежного фагоцитозу показали, що активність фагоцитарної активності практично здорових працюючих виражено залежала від стажу роботи в шкідливих умовах. Так, при збільшенні стажу спостерігалися односпрямовані достовірні зміни в бік зниження кількості активних нейтрофілів, а також послаблення кількісної характеристики їх захоплюючої здатності умовно патогенних організмів. Зниження кількості

активних нейтрофілів у здорових працюючих в певною мірою компенсувалося підвищенням перетравлюючих властивостей клітин, про що можна судити за характером зрушень показника відсотка завершення фагоцитозу. Подібна спрямованість зрушень показників фагоцитозу характеризує зниження ємності первинних факторів імунного захисту організму. Це також дозволяє говорити про те, що антигенне навантаження на організм осіб з великим стажем вище або на межі компенсаторних можливостей неспецифічної резистентності, і, вочевидь, тому в них так активно включаються специфічні реакції імунної відповіді.

Таким чином, аналіз динаміки взятих до вивчення показників природженого імунітету свідчить про тісний зв'язок виявлених зрушень в імунному статусі працюючих з тривалістю роботи в пилових професіях [85]. Характер зрушень у стажевих групах дозволяє виявити низку ознак, які свідчать про недостатність компенсаторних механізмів.

Отримані дані також дозволили виявити загальні, характерні риси, а також певні відмінності в стані природженого імунітету контингенту робітників пилових професій, залежно від змін дихальної системи (рис.4.1). На відміну від групи здорових працюючих в осіб з БТЗВ фагоцитарна система значно активована, про що свідчить достовірне зростання кількості активних нейтрофілів, а також поглинальної активності нейтрофілів, про що судили за розміром середнього числа захоплених клітиною мікробів та середньої кількості захоплених мікробів, порахованих на 100 клітин (ФЧ та ФІ). Таке розбалансування в системі фагоцитозу, очевидно, є несприятливою ознакою імунного захисту в цілому для осіб з БТЗВ [91].

У групі осіб з АТЗВ спрямованість змін за показниками кисеньнезалежної фагоцитарної активності відповідала групі з БТЗВ, однак, у даному випадку достовірних відмінностей порівняно зі здоровими працюючими виявлено не було.

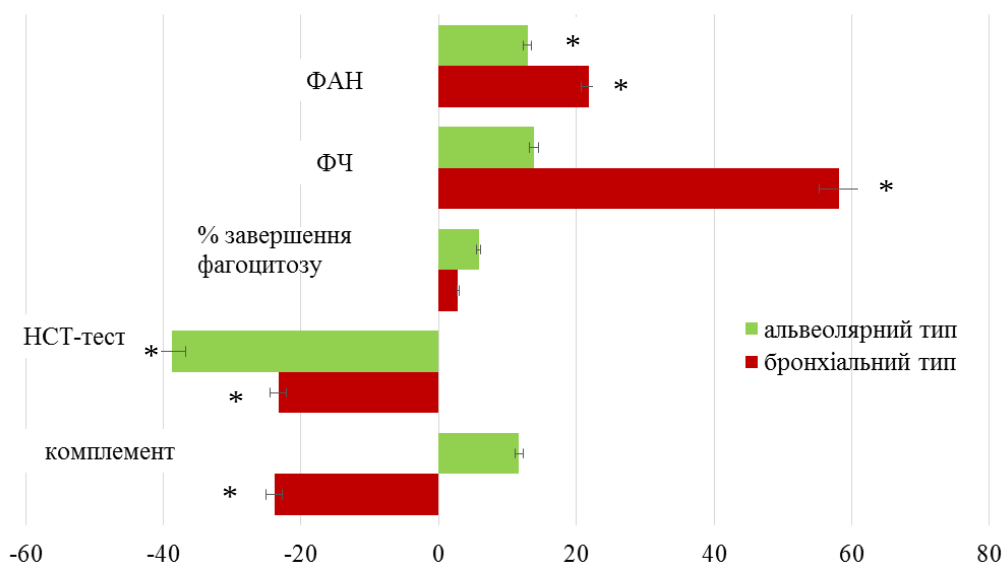


Рис. 4.1 Показники природженого імунітету у працюючих зі змінами вентиляції легень ($M \pm m$) (% від групи здорових працюючих)

На тлі високих значень кисеньзалежного фагоцитозу здорових працюючих, про що судили за активністю НСТ-тесту, в осіб зі змінами вентиляції легень спостерігалось зниження цього показника: менш помітне у групі осіб з БТЗВ та значне в осіб з АТЗВ. Така спрямованість може свідчити про виснаження резервів енерговитратного механізму за участю НАДФН-оксидази, тобто послаблення внутрішньоклітинних бактерицидних систем фагоцитів.

Залежно від характеру бронхолегневих зрушень також змінювалась активність системи комплементу: в осіб з АТЗВ він практично не відрізнявся від цифр групи здорових працюючих, у той же час в осіб з БТЗВ цей показник достовірно знижувався, що може свідчити про можливість ослаблення антибактеріального захисту через зниження опсонізації мікроорганізмів, сприяти накопиченню імунних комплексів і, у такий спосіб, приводити до хронізації запального процесу.

Таким чином, певні показники природженого імунітету осіб, які працюють в пилонебезпечних умовах, можуть бути включені у список найбільш інформативних та вразливих ланок, що беруть участь у формуванні

патологічного профілю й переходу імунної системи працюючих за рамки адаптаційно-приспосувальних зрушень.

Стан показників гуморальної ланки адаптивного імунітету здорових працюючих залежав від тривалості професійного контакту зі шкідливим фактором. У цій групі обстежуваних спостерігалось зниження синтезу імуноглобулінів основних класів (IgA, IgM, IgG), найбільш виражені зрушення у всіх стажевих групах реєстрували за вмістом IgM, крім того, у групах зі стажем 21-30 років та більше 30 років це супроводжувалося достовірним зниженням інтегрального показника активності гуморального імунітету, який відображує розбалансування у співвідношенні окремих класів імуноглобулінів. Крім того, при збільшенні тривалості контакту з пилом, що містить кварц, у крові здорових працюючих накопичувались АТ до формалінізованої та денатурованої ДНК (ДНКф та ДНКд) та колагену.

Динаміка показників гуморального імунітету осіб з БТЗВ та АТЗВ мала особливості залежно від типу змін. (рис.4.2).

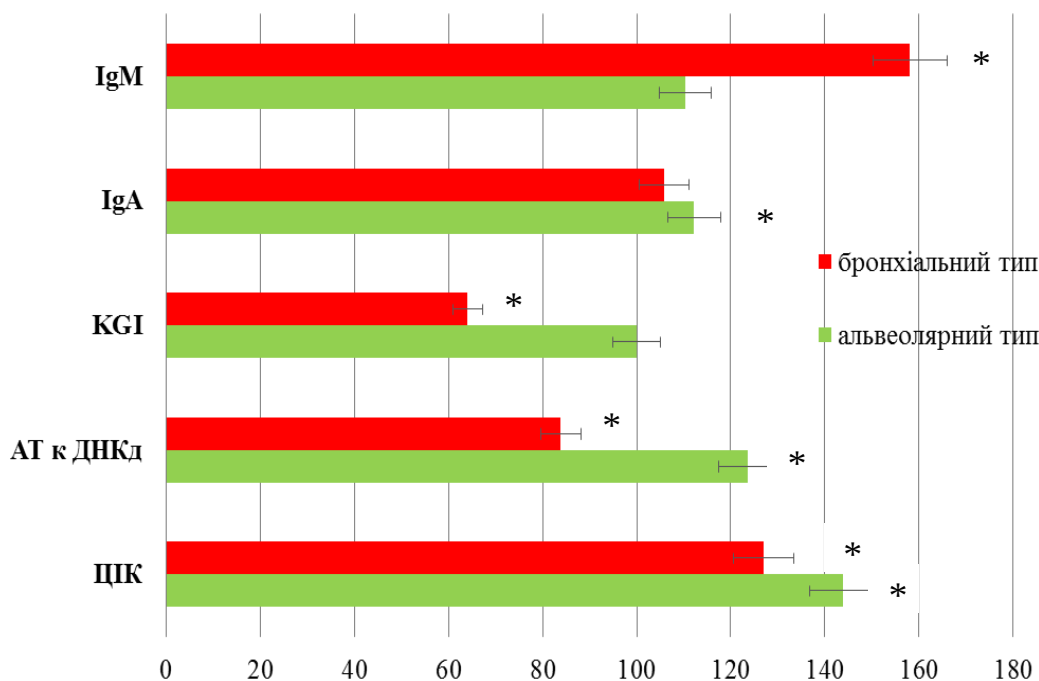


Рис. 4.2 Показники гуморального імунітету у працюючих залежно від типу змін вентиляції легень ($M \pm m$) (% від групи здорових працюючих)

Для осіб з БТЗВ, на противагу здоровим працівникам, було характерне накопичення в сироватці крові IgM та зниження показника співвідношення рівня імуноглобулінів (KGI).

Прикметною рисою стану гуморального ланки осіб з АТЗВ було накопичення IgA та достовірне збільшення АТ до ДНК (ДНКф та ДНКд), що характерно для системних змін сполучної тканини й розвитку інфекційних процесів. Крім того, в осіб зі змінами вентиляції легень обох груп виражено й достовірно зростає рівень циркулюючих у крові імунних комплексів, що істотно збільшує ймовірність розвитку запальних процесів та пошкодження легеневої тканини.

Виявлений спектр зрушень у гуморальній ланці імунного статусу працюючих свідчить про певну вразливість гуморальної ланки організму в умовах впливу високих рівнів пилу, що може сприяти інтенсифікації аутоімунних процесів – одних з основних ланок розвитку пилових захворювань дихальної системи. Крім того, виявлені зміни дають можливість визначати підходи до проблеми з'ясування механізмів дії пилу в переході імунної системи за межі компенсаторних змін.

На підставі отриманих результатів виявлено певні риси спектру зрушень у клітинній ланці адаптивного імунітету обстежуваних. У здорових працюючих, на тлі зниження функціональної активності лімфоцитів, виявленої за реакцією гальмування міграції лейкоцитів, спостерігалось достовірне збільшення кількості лімфоцитів кластерів диференціювання CD3 (Т-лімфоцитів). Навпаки, для осіб з БТЗВ та АТЗВ характерною ознакою наявності змін в бронхолегеневій системі було достовірне зниження рівня лімфоцитів кластерів диференціювання CD3, що, можливо, пов'язано з послабленням певною мірою адгезивних властивостей лімфоцитів.

Другою характерною ознакою осіб з БТЗВ та АТЗВ було достовірне підвищення рівня субпопуляції лімфоцитів кластерів диференціювання CD22 (активованих В-лімфоцитів). Слід зазначити, що більш значні відхилення від

показників групи здорових працюючих були характерні для осіб з БТЗВ, оскільки, крім вже названих зрушень, у цій групі було виявлено зниження кількості субпопуляцій лімфоцитів кластерів диференціювання: CD4 (Т-хелперів), CD8 (Т-супресорів), та, як наслідок, зниження імунорегуляторного індексу (ІРІ). У поєднанні з напруженістю функціональної активності лімфоцитів така динаміка може свідчити про спрямованість зрушень Т-системи імунітету у бік імунодефіцитного стану.

Таким чином, в умовах впливу кварцового пилу в обстежуваних були виявлені особливості зміни адаптивного імунітету, супутні розвиткові бронхіальної обструкції: це ослаблення клітинної ланки в поєднанні з дисбалансом у синтезі імуноглобулінів: посилення синтезу IgM та продукції IgA [90]. Крім того, спостерігались процеси, характерні для розвитку альвеолярних змін вентиляції легень: переважна активізація гуморальної ланки за рахунок підвищення кількості активованих В-лімфоцитів (CD22) і накопичення АТ до ДНКд, що є ознакою підвищення ризику розвитку аутоімунних процесів (рис 4.3).

Разом з вивченням імунологічної реактивності організму працюючих в умовах ливарного виробництва було проаналізовано стан оксидантної та антиоксидантної систем як найбільш інформативних ланок гомеостазу, оскільки їхній дисбаланс лежить в основі порушень метаболізму в цілому, і який значною мірою, відбивається на стані клітинних мембран. Зокрема, вважається доведеним, що зміни в перебігу процесів перекисного окиснення ліпідів є істотним механізмом у розвитку пилової патології легень.

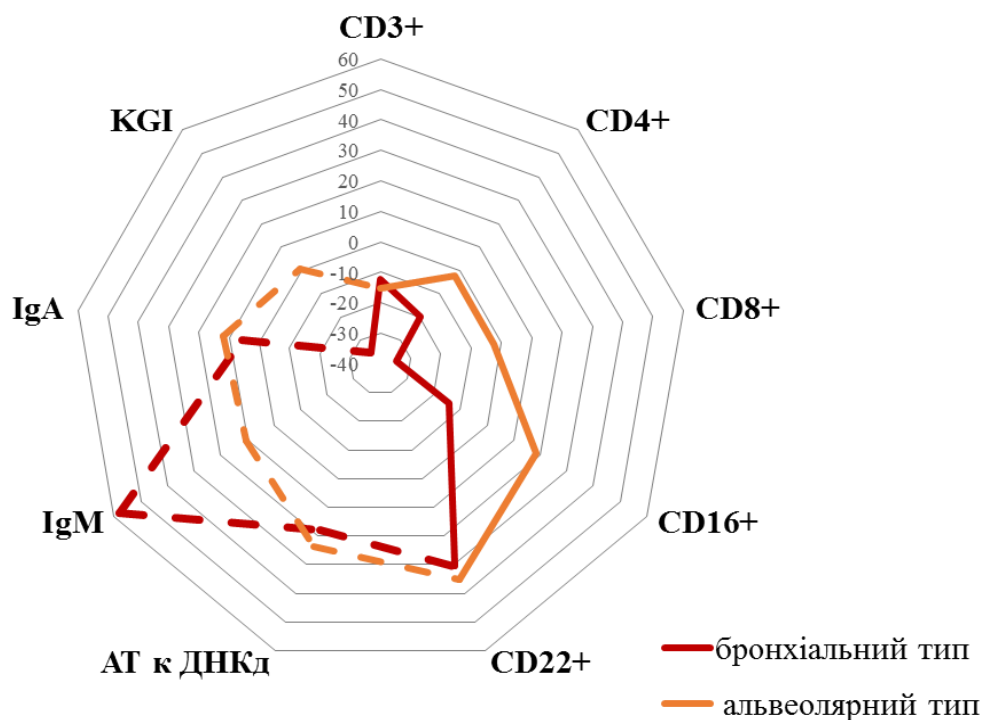


Рис. 4.3 Особливості стану адаптивного імунітету обстежуваних залежно від типу змін вентиляції легень ($M \pm m$) (% від групи здорових працюючих)

До вивчення були прийняті показники, що відображують стан початкових, проміжних і кінцевих етапів ПОЛ: хемілюмінесценції сироватки при навантаженні Fe^{2+} ($ХЛFe^{2+} \text{сп.}$, $ХЛFe^{2+} \text{сум.}$), дієнових кон'югатів (ДК), малонового діальдегіду (МДА), а також показники, тісно пов'язані з процесами ПОЛ – показники системи антиоксидантного захисту: хемілюмінесценція сироватки при навантаженні перекисем водню ($ХЛH_2O_2 \text{сп.}$, $ХЛH_2O_2 \text{сум.}$), активність одного з найбільш ємних антиоксидантів сироватки крові – церулоплазміну (ЦП).

У здорових працюючих інтенсивність вільнорадикальних процесів зростала зі збільшенням стажу роботи, про свідчить збільшення сигналу спонтанної хемілюмінесценції (СХЛ). Про інтенсифікацію процесів перекисного окиснення ліпідів залежно від стажу свідчать також результати дослідження хемілюмінесценції сироватки крові при навантаженні іонами Fe^{2+} [87, 88].

Тимчасом як у всіх здорових працюючих рівень світлосуми (ХЛFe^{2+} сум.) відповідав контрольним цифрам, що свідить про на достатню стійкість до впливу шкідливих умов системи ПОЛ цього контингенту осіб.

Дослідження в обстежуваних проміжних і кінцевих продуктів ПОЛ – ДК і МДА виявило негативні тенденції. Так, якщо на проміжному етапі ПОЛ, судячи за рівнем ДК, у всіх стажевих групах значних відхилень від рівня контролю не фіксувалося, то достовірна різниця між контрольними даними МДА і показниками груп зі значним стажем – 21-30 років і більше 30 років – може свідчити про накопичення в крові досить токсичних продуктів ПОЛ.

Виражені зрушення реєструвалися за показниками, які характеризують стан антиоксидантної системи організму – інтенсивністю ХЛ при навантаженні сироватки крові перекисом водню ($\text{ХЛH}_2\text{O}_2$ сп., $\text{ХЛH}_2\text{O}_2$ сум.), що відображає стан факторів антирадикального й антиоксидантного захисту, як і в разі $\text{ХЛH}_2\text{O}_2$ сп. у групі з невеликим стажем (до 10 років) достовірних зрушень не виявляли, а при продовженні контакту з пилом розрив між показниками контролю й стажевих груп збільшувався. Водночас зростання рівня найбільш ємного антиоксиданту сироватки крові церулоплазміну – у здорових працюючих не досягало достовірних відмінностей.

Порівняно зі здоровими працюючими в групах робітників з порушеннями вентиляції легень виявлено достовірне зниження СХЛ, що поєднується з показниками НСТ-тесту аналогічної спрямованості й слугує підтвердженням виснаження кисеньутворюючих механізмів при розвитку порушень вентиляції легень. Проведення досліджень інших показників системи ПОЛ цього контингенту дозволили виявити загальну закономірність – різноспрямованість зрушень за групами [89]. Так, в осіб з БТЗВ у 3 рази збільшувалася інтенсивність швидкого спалаху з Fe^{2+} , при цьому зафіксовані зміни сумарного світіння, хоча й досягали достовірності, проте були менш вираженими. Аналогічна спрямованість змін спостерігалася і за вмістом

малонового діальдегіду та проміжних продуктів ПОЛ – дієнових кон'югантів, проте, в останньому випадку достовірних змін не реєструвалося.

Водночас за показниками ПОЛ осіб з АТЗВ простежувалася протилежна за спрямованістю динаміка. Крім того, виявлені відхилення від показників здорових працюючих були не такими значними, як у хворих на ХОЗЛ. У цієї групи достовірні зміни фіксувалися лише за ХЛFe^{2+} сум. Рівень проміжних і кінцевих продуктів ПОЛ (ДК та МДА) у цьому випадку був близький до таких у здорових працюючих.

Динаміка зрушень показників системи АОЗ у групах хворих відповідала спрямованості, яка спостерігалася за системою ПОЛ: в осіб з АТЗВ показники зберігалися на рівні групи здорових працюючих, в осіб з БТЗВ система АОЗ активізувалася, про що можна судити за достовірним зрушеннями $\text{ХЛH}_2\text{O}_2\text{сп.}$, $\text{ХЛH}_2\text{O}_2\text{сум.}$ та вмістом церулоплазміну.

Таким чином, отримані результати свідчать про те, що у здорових працюючих в умовах запиленості мали місце односпрямовані скомпенсовані зрушення за показниками системи ПОЛ-АОЗ, які перебували в прямій залежності від тривалості перебування обстежуваних у шкідливих умовах, що може свідчити про досить стійку систему антиоксидантного захисту. При появі змін вентиляції легень система ПОЛ-АОЗ обстежуваних осіб відрізнялась різноспрямованими відхиленнями, що підтверджує її провідну роль як у процесах адаптації здорового організму до екстремальних умов, так і в розвитку більш глибоких процесів.

При всьому різноманітті ефектів, викликаних продуктами ПОЛ на клітину, найважливіший ефект – це дія на проникність біомембран. Цей механізм відповідальний за транспорт речовин через мембрани в нормальних клітинах, і його порушення може лежати в основі розвитку багатьох негативних для організму процесів. У зв'язку з цим, крім системи ПОЛ-АОЗ, до вивчення прийнятий показник проникності еритроцитів периферичної крові.

Проникність еритроцитарних мембран щодо одновалентних аніонів (сечовини) достовірно знижувалося відносно контролю у всіх стажевих групах здорових працюючих залежно від стажу. Зміни перекисного гемолізу еритроцитів (ПГЕ) мали інший характер. У групах з меншим стажем – до 10 років і 11-20 років показники зберігалися на рівні контролю, при більш тривалому контакті зі шкідливим фактором спостерігалася достовірне підвищення показників ПГЕ групі 21-30 років та 30 років.

Беручи до уваги те, що на еритроцитарні мембрани як безпосередньо так опосередковано діє комплекс стимулюючих факторів ПОЛ-АОЗ, отримані результати, ймовірно, свідчать про процеси, спрямовані на збереження морфологічної цілісності клітини.

Необхідно зазначити, що при збільшенні стажу компенсаторні механізми в обстеженого контингенту, ймовірно, не досить ефективні, про що свідчить динаміка зрушень швидкості осідання еритроцитів (ШОЕ: якщо при стажі до 10-ти років достовірних відмінностей з контролем не було, то при збільшенні стажу реєструвалися достовірно зростаючі зрушення.

Проведені дослідження включали також інтегральний показник – час згортання крові, який певною мірою відображає стан метаболізму, функцію клітинних елементів, а також стан тканинних факторів. Достовірне скорочення часу згортання крові у всіх стажевих групах у межах 20,2-25,6 % порівняно з показниками контролю опосередковано свідчить про наявність комплексних порушень обмінних процесів складових крові при контакті зі шкідливим виробничим фактором, у даному випадку з пилом.

При порівнянні описаних показників здорових працюючих і працюючих осіб з порушеннями бронхолегеневої системи було виявлено значні зміни проникності еритроцитарних мембран, при чому більшою мірою порушення виявляли в осіб з БТЗВ, у цій групі зрушення досягало 126,3 %, тоді як для осіб з АТЗВ 73,9 %. Така сама динаміка спостерігалася за ПГЕ: в осіб з БТЗВ цифри ПГЕ більш ніж 2,5 раза перевершували рівень ПГЕ

здорових працюючих, при цьому істотних відмінностей за цим показником в осіб з АТЗВ не реєструвалося. Процеси метаболічних порушень біомембран в обстежених осіб супроводжувалися достовірним зростанням ШОЕ в групах працюючих осіб з БТЗВ та АТЗВ [92].

Таким чином, проведені дослідження виявили деякі відхилення функціональної активності еритроцитарних мембран як у здорових працюючих, так і, більш суттєві, у працюючих з порушеннями вентиляції бронхолегеневої системи. Беручи до уваги функціональні особливості еритроцитарних мембран при впливі комплексу несприятливих факторів, а також їхню резистентність, тобто здатність протистояти руйнівній дії перекисного окислення ліпідів, що входять до їх складу, та певний дисбаланс, що має місце в системі ПОЛ-АОЗ, можна говорити про можливе порушення компенсаторних механізмів в осіб, які тривалий час перебувають в умовах підвищеної запиленості та значний ризик розвитку патології при поєднанні з порушеннями роботи імунної системи в цілому.

Таким чином, проведені дослідження показали, що при професійному контакті з пилом, що містить кварц, характер розвитку змін вентиляції легенів визначається реакцією імунної системи, оксидантної та антиоксидантної систем. Активізація фагоцитарного компонента вродженого імунітету, ослаблення системи комплементу, пригнічення клітинної ланки адаптивного імунітету й накопичення продуктів ПОЛ сприяє персистуючій подразливій дії на структури епітелію бронхіального дерева та ризику розвитку хронічного обструктивного процесу.

Активізація адаптивного імунітету в основному за рахунок посилення гуморального ланки, на тлі слабкої фагоцитарної відповіді, збільшує ймовірність проникнення пилових частинок у нижні відділи бронхів, що спричиняє до утворення коніофагів, розвиток аутоімунних процесів, а в подальшому, заміну легеневої тканини сполучною і, отже, прогресуванню альвеолярних змін вентиляції легенів.

Для оцінювання ризику розвитку змін вентиляції легень було застосовано метод покрокового дискримінантного аналізу та запропоновано дискримінантну модель розвитку змін вентиляційної функції легень, відповідно до якої ризик вважається високим, якщо дискримінантний індекс $(DI) \geq 1,332$, та низьким при $DI < 1,332$:

$$DI_{(BTЗВ)} = 0,1461 + 0,0183 \times X_{LFe^{2+} \text{ сп}} + 0,1732 \times CD3 + 1,9021 \times IgM + 1,3586 \times \Phi\text{Ч} + 1,0493 \times \text{Цер} - 0,0095 \times \text{ЦІК} + 0,436 \times \Phi\text{АН} + 0,241 \times \text{НСТ} + 0,578 \times CD22 + 0,417 \times KGI,$$

$$DI_{(ATЗВ)} = 0,354 + 0,162 \times \text{ЦІК} + 0,519 \times CD22 + 0,236 \times CD3 + 0,686 \times \text{АТДНКд} - 0,637 \times \text{НСТ} + 0,241 \times \text{СХЛ} + 0,358 \times KGI,$$

де

CD3 – загальна кількість лімфоцитів;

CD4, CD8, CD22 – відсоток лімфоцитів кластерів диференціювання CD4, CD8, CD22;

ΦАН – кількість активних нейтрофілів;

ΦЧ – фагоцитарне число;

СХЛ – рівень спонтанної хемілюмінесценції;

$X_{LFe^{2+} \text{ сп}}$ – рівень спалаху хемілюмінесценції індукованої Fe^{2+} ;

IgM – рівень імуноглобуліну М;

АТДНКд – показник АТ до ДНКд;

ЦІК – вміст циркулюючих імунних комплексів;

KGI – інтегральний показник активності гуморального імунітету;

Цер – рівень церулоплазміну;

НСТ – показник НСТ-тесту.

Отримані дані порушень природженого імунітету, клітинної та гуморальної ланок адаптивного імунітету, системи ПОЛ-АОЗ та стану еритроцитарних мембран в організмі здорових працюючих та осіб з БТЗВ та АТЗВ дають певну можливість проаналізувати причини виникнення та прогресування змін вентиляції легень, які пов'язані з професійним пиловим

навантаженням, своєчасно виявляти групи ризику, сприяючи, у такий спосіб, профілактиці цих небезпечних для здоров'я станів.

Висновки до розділу 4

У розділі систематизовано результати всього дослідження, проведено розгорнутий аналіз отриманих даних і зроблено висновки про вплив на вивчені показники тривалості роботи в шкідливих виробничих умовах та можливості розвитку змін роботи бронхолегеневої системи.

Основні положення цього розділу викладено в публікаціях автора [85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92].

ВИСНОВКИ

Тривалий час праці в небезпечних пилових умовах збільшує ризик порушення компенсаторних механізмів імунної, оксидантної та антиоксидантної систем, що може призвести до змін бронхолегеневої системи. Моніторинг показників природженого імунітету, гуморальної та клітинної ланок адаптивного імунітету в комплексі з показниками оксидантної та антиоксидантної систем може дозволити своєчасно виявляти критичний термін контакту зі шкідливим фактором для працюючого, визначати найбільш вірогідну спрямованість розвитку змін, отже, знижувати ризик появи незворотніх процесів бронхолегеневої системи.

1. Природжений імунітет осіб, які працюють в умовах впливу пилу, що містить кварц, характеризується підвищенням активності кисеньнезалежного фагоцитозу (фагоцитарна активність нейтрофілів, фагоцитарне число, фагоцитарний індекс), зниженням активності кисеньзалежного фагоцитозу (НСТ-тест), зниженням титру активності комплементу.

2. В осіб, які працюють в умовах впливу пилу, що містить кварц, підвищується рівень IgM та IgA, знижується інтегральний показник активності гуморального імунітету (співвідношення імуноглобулінів класів A, M, G: $IgA \times IgG / IgM$) (на 63,9 %) відносно групи порівняння при бронхіальних змінах, накопичуються аутоантитіла до денатурованої ДНК, формалізованої ДНК та накопичуються циркулюючі імунні комплекси (на 42 %) при альвеолярних змінах вентиляції легень.

3. Вплив абіотичних факторів, з переважанням пилу що містить кварц супроводжуються змінами клітинної ланки адаптивного імунітету: зниженням експресії лімфоцитів кластерів диференціювання CD3 (Т-лімфоцитів), збільшенням субпопуляції лімфоцитів кластерів диференціювання CD22 (активованих В-лімфоцитів), зниженням імунорегуляторного індексу: (співвідношення субпопуляцій лімфоцитів

кластерів диференціювання CD4 (Т-хелперів) і CD8 (Т-супресорів) і активізацією функціональної активності лімфоцитів (за реакцією гальмування міграції лейкоцитів при навантаженні мітогеном).

4. Активізація процесів перекисного окиснення ліпідів (збільшення інтенсивності спалаху хемілюмінесценції при навантаженні Fe^{2+} в 3 рази, підвищення рівня малонового діальдегіду в 1,5 раза), активізація антиоксидантного захисту (підвищення інтенсивності хемілюмінесценції при навантаженні H_2O_2 і накопичення церулоплазміну в крові) супроводжують бронхіальні зміни вентиляції легень.

5. Зниження інтенсивності спонтанної хемілюмінесценції та послаблення (на 37,1 %) інтенсивності сумарної хемілюмінесценції при навантаженні Fe^{2+} (XJFe^{2+} сум.) характерні для альвеолярних змін вентиляції легень.

6. Проникність еритроцитарних мембран (за ступенем гемолізу еритроцитів у розчині сечовини й хлориду натрію) значно підвищується (в 2,3 раза) у осіб, які працюють в умовах впливу пилу, що містить кварц.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Абдурахманова И. С., Никуличева В. И., Загидуллин Ш. З., Вагапова Д. Р. Роль иммунных маркеров воспаления при ХОБЛ тяжелой стадии // XX Национальный конгресс по болезням органов дыхания : сб. науч. тр., 16-19 ноября 2010 г., Москва, 2010. С. 420.
2. Авдеев С. Н., Баймаканова Г. Е. С-реактивный белок – новый или старый маркер бронхолегочных инфекций // Пульмонология и аллергология. 2008. № 4. С. 26-32.
3. Авдеев С. Н. Хроническая обструктивная болезнь легких как системное заболевание // Пульмонология. 2007. № 2. С. 27-30.
4. Аверьянов А. В. Роль нейтрофильной эластазы в патогенезе хронической обструктивной болезни легких // Цитокины и воспаление. 2007. Т. 6, № 4. С. 3-8.
5. Аверьянов А. В. Зыков К. А. Хроническая обструктивная болезнь легких с частыми обострениями: Возможные пути разрешения // Справочник поликлинического врача. 2009. № 2. С. 1-4.
6. Азнабаева Л. Ф., Ганцева Х. Х., Афлятунова С. Ф. Моноцитарный хемотаксический фактор в иммунопатогенезе изолированной хронической обструктивной болезни легких // Креативная хирургия и онкология. 2011. № 1. С.85-89.
7. Антонович Ж. В., Царев В. П., Гончарова Н. В. Естественные регуляторные Т-клетки и цитокины у больных бронхиальной астмой в разные периоды заболевания // Иммунопатология, аллергология, инфектология. 2012. № 4. С. 35-44.
8. Атаман О. В. Патофізіологія : Т. 1. Вінниця : Нова Книга, 2012. 592 с.
9. Бабанов С. А., Гайлис П. В. Пневмокониозы от воздействия производственной пыли различной степени фиброгенности // Трудный пациент. 2010. № 5. С. 10-14.

10. Басанець А. В., Лубянова І. Г. Проблеми професійної патології та шляхи її вирішення на сучасному етапі // Укр. журнал з проблем медицини праці. 2009. № 1 (17). С. 3-12.

11. Бичкова Н. Г., Бичкова С. А. Імунний статус хворих на хронічне обструктивне захворювання легень, поєднане із хронічною хворобою нирок та метаболічними розладами // Український журнал нефрології та діалізу. 2015. №1. С. 8-13.

12. Бондарев О. И., Рыкова О. В., Разумов В. В., Черданцев М. В., Таксанов П. А., Бугаева М. С. Атрофическая бронхопатия как ранний признак развития пневмокониоза у шахтеров // Фундаментальные исследования. 2012. №7. С.45-48.

13. Вавилова Т. В. Определение функциональной активности системы комплемента // Лаб. дело. 1984. №12. С. 43-44.

14. Васильева О. С., Гусаков А. А., Гущина Е. Е., Кравченко Н. Ю. Хроническая обструктивная болезнь легких от воздействия производственных аэрозолей / // Пульмонология. 2013 №3. С.49-55.

15. Владимиров Ю. А., Арчаков А. И. Перекисное окисление липидов в биологических мембранах. Москва : Медицина, 1972. 252 с.

16. Воронкова О. О. Состояние систем воспалительных цитокинов и неспецифических маркеров воспаления у больных ХОБЛ и динамика их на фоне лечения бронхолитическими средствами : автореф. дис. на соискание научной степени канд. мед. наук : спец. 14.00.05 «Внутренние болезни». Москва, 2006. 22 с.

17. Гаврилов В. Б., Гаврилова А. Р., Хмара Н. Ф. Изменение диеновых конъюгатов в плазме крови по УФ-поглощению гептановых и изопропиловых экстрактов // Лабораторное дело. 1988. № 2. С. 60-64.

18. Гаркави Л. Х., Квакина Е. Б., Уколова М. А. Адаптационные реакции и резистентность организма. Ростов-на-Дону : Издательство Ростовского университета, 1990. 224 с.

19. Гельцер Б. И., Курпатов И. Г., Котельников В. Н., Заяц Ю. В. Хроническая обструктивная болезнь легких и цереброваскулярные заболевания: структурно-функциональные и клинические аспекты // Терапевтический архив. 2018. № 3. С. 81-88.

20. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы (пересмотр 2011 г.) / под ред. А. С. Белевского. Москва : Российское респираторное общество, 2012. 108 с.

21. Гончаренко М. С., Латинова М. В. Метод оценки перекисного окисления липидов // Лабораторное дело. 1985. № 1. С. 60-61.

22. Горбань Л. Н. Об адекватности мер защиты сварщиков уровню профессионального риска, обусловленного воздействием сварочных аэрозолей // Гигиена труда. 2003. Т.1, Вып. 34. С. 355-366.

23. Гриневич Ю. А., Алферов А. Н. Определение иммунных комплексов в крови онкологических больных // Лабор. дело. 1981. № 8. С. 493-496.

24. Гуменюк М. І., Ігнат'єва В. І., Матвієнко Ю. О., Ільїнська І. Ф., Харченко-Севрюкова Г. С. Маркери системного запалення у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень // Український пульмонологічний журнал. 2014. № 3. С. 33-36.

25. Демьянов А. В., Котов А. Ю., Симбирцев А. С. Диагностическая ценность исследования уровней цитокинов в клинической практике // Цитокины и воспаление. 2003. № 3. С. 20-35.

26. Дзюблик О. Я., Недлінська Н. М., Ячник В. А., Мухін О. О., Сухін Р. Є., Капітан Г. Б., Клягін В. Я., Денисова О. В. Хронічний бронхіт і його загострення: погляд на проблему // Український пульмонологічний журнал. 2015. № 3. С. 44-48.

27. Дугарова И. Д., Амаев Э. Х., Чучалин А. Г. О роли цитокинов при бронхиальной астме // Пульмонология. 2009. №4. С. 96-102.

28. Ершов Ф. И., О. И. Киселев. Интерфероны и их индукторы. Москва : Гэотар-Медиа, 2005. 356 с.
29. Еселевич С. А., Разумов В. В. О патогенетическом единстве пневмокониозов и пылевого бронхита // Медицина труда и промышленная экология. 2007. № 7. С. 28-32.
30. Жестков А. В., Косарев В. В., Бабанов С. А. Клинико-иммунологические особенности заболеваний легких // Саратовский научно-медицинский журнал. 2008. Т.4, Вып. 4. С. 38-42.
31. Журавлев А. И. Биохемилюминесценция. Москва : Наука, 1983. С. 3-30.
32. Заліська О. М., Толубаєв В. В. Дослідження соціально-економічних аспектів збитковості внаслідок хронічного обструктивного захворювання легень та бронхіальної астми // Український пульмонологічний журнал. 2011. № 1. С. 33-36.
33. Зарембо И. А. Хроническая обструктивная болезнь легких: распространенность и смертность // Аллергология. 2006. № 1. С. 14-19.
34. Измеров Н. Ф., Дуева Л. А., Милишникова В. В. Иммунологические аспекты современных форм пневмокониозов // Мед. труда и промышленная экология. 2000. № 6. С. 1-6.
35. Калинина Е. П., Лобанова Е. Г. Диагностический критерий прогрессирования хронической обструктивной болезни легких // Бюллетень СО РАМН. 2010. № 1(141). С. 5-8.
36. Калинина Е. П., Лобанова Е. Г. Особенности цитокинового профиля у больных хронической обструктивной болезнью легких // Медицинская иммунология. 2012. Т.14, № 6. С. 501-506.
37. Камышников В. С. Справочник по клинико-биохимическим исследованиям и лабораторной диагностике. 3-е изд. Москва : МЕДпрессинформ, 2009. 896 с.

38. Каньовська Л. В., Каушанська О. В., Трефаненко І. В., Ткач Є. П. Роль окремих патогенетичних механізмів в формуванні коморбідного перебігу хронічних обструктивних захворювань легень та ішемічної хвороби серця // Young Scientist. № 5(20). С. 23-26.

39. Капустник В. А., Мельник О. Г. Оцінка стану імунної системи у хворих на пневмоконіоз і хронічний пиловий бронхіт // Медицина сьогодні і завтра. 2012. № 1(54). С. 18-22.

40. Карнаух М. Г., Крушевський В. Д., Беднарик О. М., Базовкин П. С., Рубцов Р. В. Професійна захворюваність органів дихання та умови праці у гірничо-металургійному комплексі // Довкілля та здоров'я. 2008. № 3. С. 35-39.

41. Карунас А. С., Федорова Ю. Ю., Рамазанова Н. Н., Галимова Е. С., Гималова Г. Ф., Гурьева Л. Л., Левашева С. В., Бикташева А. Р., Мухтарова Л. А., Загидуллин Ш. З., Эткина Э. И., Хуснутдинова Э. К. Исследование роли полиморфных вариантов генов цитокинов в развитии бронхиальной астмы в Республике Башкортостан / Пульмонология. 2012. № 5. С. 37-40.

42. Кириллова Н. А., Деев И. А., Кремер Е. Э., Огородова Л. М., Черногорюк Г. Э. Субпопуляции Т-регуляторных клеток при бронхиальной астме и гетерогенных фенотипах хронической обструктивной болезни легких // Бюллетень сибирской медицины. 2011. № 1. С. 48-54.

43. Кишкун А. А. Иммунологические исследования и методы диагностики инфекционных заболеваний в клинической практике. Москва : Медицинское информационное агентство, 2009. 536 с.

44. Козловська Т. Ф. Шляхи визначення ризику виникнення професійних захворювань на підприємствах важкої промисловості // Екологічна безпека. 2009. № 8. С. 37-42.

45. Колганова Н. А., Зыков К. А., Хаптваева Г. Э., Пустовалов А. А., Чучалин А. Г. Респираторная инфекция и роль сывороточных биомаркеров

при обострении атопической бронхиальной астмы // Пульмонология. 2010. № 3. С. 46-52.

46. Колмакова В. И., Радченко В. Г. Значение определения проницаемости эритроцитарных мембран (ПЭМ) в диагностике хронических заболеваний печени // Тер. архив. 1982. Т.24, № 2. С. 52-62.

47. Конищева А. Ю., Гервазиева В. Б., Лаврентьева Е. Е. Особенности структуры и функции респираторного эпителия при бронхиальной астме // Пульмонология. 2012. № 5. С. 85-91.

48. Кононова І. Г. Професійна захворюваність серед працівників підприємств машинобудуванні // Укр. журн. з проблем медицини праці. 2010. № 1. С. 9-15.

49. Конопкіна Л. І. Діагностична значущість деяких маркерів системного запалення при інфекційному загостренні хронічного обструктивного захворювання легень // Український пульмонологічний журнал. 2012. № 3. С. 31-34.

50. Косарев В. В., Бабанов С. А. Профессиональные болезни. Москва: ГЭОТАР-медиа, 2010. 368 с.

51. Косарев В. В., Лотков В. С., Жестков А. В. Респираторные и иммунологические изменения при хроническом диоксиновом воздействии. // Пульмонология. 2003. № 3. С. 70-74.

52. Костюк І. Ф., Нагорная Е. П. Оценка риска развития пневмокониозов в отдельных профессиях машиностроения // Врачебная практика. 2001. № 4. С. 90-93.

53. Косухин А. Б., Ахметова Б. С. Экстракция липидов смесью гептан-изопропанол для определения диеновых конъюгатов // Лаб. дело. 1987. № 5. С. 335-337.

54. Крушевський В. Д., Стежка В. А. Співвідношення вмісту та розміру циркулюючих імунних комплексів у сироватці крові при експериментальному токсичному, пиловому та токсико-пиловому бронхіті у

щурів // Український журнал з проблем медицини праці. 2009. № 1(17). С. 65-71.

55. Кузнецова Л. В., Бабаджан В. Д., Харченко Н. В. Імунологія. Вінниця : ТОВ «Меркьюрі Поділля», 2013. 565 с.

56. Кундієв Ю. І., Басанец А. В. Пневмоконіоз: епідеміологія, рання діагностика, профілактика. Київ : Авіцена, 2012. 192 с.

57. Лабораторные методы исследования в клинике : справочник / под ред. В. В. Меньшикова. Москва : Медицина, 1987. 368 с.

58. Лебедев К. А., Понякина И. Д. Иммунная недостаточность, выявление и лечение. Москва : Медицинская книга, 2003. 442 с.

59. Лещенко И. В., Баранова И. И., Яковлева Н. А., Лозовская М. В. Распространенность хронической обструктивной болезни легких на крупных промышленных предприятиях // Атмосфера. 2004. № 1. С.49-52.

60. Лобанова Е. Г., Калинина Е. П., Кнышова, Антонюк М. В., Гельцер Б. И., Денисенко Ю. К., Гвозденко Т. А. Особенности регуляции иммунного ответа у пациентов с коморбидным течением хронической обструктивной болезни легких и бронхиальной астмы // Пульмонология. 2014. № 6. С. 5-10.

61. Макарова-Землянская Е. Н. Иммунный статус работающих в контакте с аэрозолями никеля в условиях гальванического производства // Медицина труда и промышленная экология. 2006. № 7. С. 16-22.

62. Мальцева Т. А. Особенности функционального состояния тиреоидного статуса у больных бронхиальной астмой (обзор литературы). // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2012. Вып. 44. С. 117-123.

63. Мельник О. Г., Боровик І. Г. Щодо професійної захворюваності в Харківській області в 2003-2012 роках // Медицина сьогодні і завтра. 2013. №3 (60). С. 107-112.

64. Милишникова В. В. Критерии диагностики и решение экспертных вопросов при профессиональном бронхите // Мед. труда и пром. экология. 2004. № 1. С. 16-21.

65. Морозова С. И., Пилипенко Н. О., Багмут В. В., Нагорная Е. П., Брикалин В. П., Чернышева О. Н., Изменения показателей метаболизма и иммунного статуса у работающих виброопасных профессий в зависимости от возраста и стажа // Актуальні питання профілактики, діагностики та лікування професійних захворювань : тези доп. наук.-практ. конф., 8-9 листопада 2007 р. Донецьк, 2007. С. 140.

66. Мумджі З. Ф., Пилипенко Н. О., Захаров О. Г., Ніколенко Є. Я. Клініко-епідеміологічна характеристика щодо професійних захворювань та умов праці у працівників транспортного машинобудування АР Крим // Медицина транспорту України. 2014. № 4(52). С. 45-46.

67. Нагоев Б. С., Камбачокова З. А. Функционально-метаболическая активность нейтрофильных гранулоцитов у больных рецидивирующей герпетической инфекцией // Журнал инфектологии. 2011. Т3, № 3. С. 38-41.

68. Наказ МОЗ України №128 від 19.03.2007 р. «Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Пульмонологія». Київ: ТОВ «Велес», 2007. 148 с.

69. Никитин А. С. Гигиенические особенности условий труда и состояния здоровья работников современного литейного и кузнечно-прессового производств предприятий машиностроения и пути их оптимизации : автореф. дис. на соискание научной степени канд. мед. наук : спец.14.02.01 «Гигиена и профессиональная патология». Рязань, 2011. 24 с.

70. Ніколенко Є. Я., Захаров О. Г., Боровік І. Г., Пилипенко Н. О. Показники структурної перебудови серця при розвитку хронічного обструктивного захворювання легень професійного генезу // Загальнотерапевтична практика: нові технології та междисциплінарні

питання : тези доп. наук.-практ. конф., 7 листопада 2013 р. Харків, 2013. С. 222.

71. Ніколенко Є. Я., Захаров О. Г., Пилипенко Н. О. Ніколенко О. Є. Діагностичні показники розвитку вібраційної хвороби та хронічного обструктивного захворювання легень у працюючих // Щорічні терапевтичні читання: лікувально-діагностичні технології сучасної терапії : тези доп. наук.-практ. конф., 25-26 квітня 2013 р. Харків, 2013. С. 224.

72. Ніколенко Є. Я., Мумджи З. Ф., Захаров О. Г., Пилипенко Н. О. Клініко-епідеміологічна характеристика працівників транспортного машинобудування // News of science and education. 2014. № 23(23). Р. 33-39.

73. Новиков Д. К., Новиков П. Д., Янченко В. В. Методы определения Т- и В-лимфоцитов диагностикумами на основе моноклональных антител (инструкция на метод) // Иммунопатология, аллергология, инфектология. 2000. № 2. С. 31-33.

74. Новиков П. Д., Коневалова Н. Ю., Титова Н. Д. Принципы оценки иммунного статуса и диагностики иммунодефицитных болезней // Иммунопатология, аллергология, инфектология. 2005. № 2. С. 8-22.

75. Орлова Г. П., Яковлева Н. Г. Изменения функции внешнего дыхания у больных ХОБЛ в зависимости от вида промышленной пыли // XXIII Национальный Конгресс по болезням органов дыхания : тезисы докл., 10-14 ноября 2003 г. Санкт-Петербург, 2003. С. 35.

76. Оспельникова Т. П., Морозова О. В., Исаева Е. И., Осипова Г. Л., Колодяжная Л. В., Притчина Е. Н., Смирнова М. Ю., Андреева С. А., Панкратова В. Н., Ершов Ф. И., Чучалин А. Г. Респираторные вирусы и бактерии, антитела и цитокины у больных с фенотипом "бронхиальная астма и хроническая обструктивная болезнь легких" // Пульмонология. 2014. № 5. С. 46-51.

77. Островський М. М., Варунків О. І. Тіотропію бромід – ефективність, безпечність, потрібність при ХОЗЛ // Український пульмонологічний журнал. 2015. № 1. С. 32-34.

78. Павленко О. І. Ризик розвитку професійної пилової патології легень у працівників основних професій сучасного металургійного виробництва // Український журнал з проблем медицини праці. 2014. № 1(38). С. 3-10.

79. Палеев Н. Р., Палеев Ф. Н. Цитокины и их роль в патогенезе заболеваний сердца // Клиническая медицина. 2004. № 5. С. 4-7.

80. Перцева Т. А. Современный взгляд на лечение больных с обострением бронхиальной астмы // Український пульмонологічний журнал. 2015. № 2. С. 10.

81. Перцева Т. О., Конопкіна Л. І., Яковлева В. Г., Вороніна Н. О. Особливості гемостазу у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень у різні фази патологічного процесу // Український пульмонологічний журнал. 2015. № 2. С. 52-55.

82. Перцев Д. П. Качество внутрипроизводственной среды рабочих основных профессий литейного производства // Гігієна населених місць. 2005. Вип. 46. С. 484-489.

83. Пивоваров Ю. П., Королик В. В., Зиневич Л. С. Гигиена и основы экологии человека : учеб. для студ. высш. мед. учеб. заведений. Москва : Академия, 2010. 528 с.

84. Пилипенко Н. О. Клинико-диагностические особенности хронических обструктивных заболеваний легких профессионального генеза // Вісник Української медичної стоматологічної академії. Актуальні проблеми сучасної медицини. 2016. Т. 16, Випуск 1 (53). С. 332-337.

85. Пилипенко Н. О. Особливості порушень природженого імунітету у осіб працюючих в умовах високої концентрації абіотичних чинників // Український журнал клінічної та лабораторної медицини. 2017. Т. 12, № 2. С.45-49.

86. Пилипенко Н. О. Показатели неспецифической резистентности у рабочих с хроническими обструктивными заболеваниями легких // Щорічні терапевтичні читання, присвячені 30-річчю з дня заснування ДУ «Інститут терапії імені Л. Т. Малої АМН України» : тези доп. наук.-практ. конф., 15-16 квітня 2010 р. Харків, 2010. С. 185.

87. Пилипенко Н. О. Порушення у системі ПОЛ-АОЗ у осіб працюючих в умовах високої концентрації абіотичних чинників // Проблеми, досягнення та перспективи розвитку медико-біологічних і спортивних наук : тези доп. II міжнародн. заочн. наук.-практ. конф., 30 жовт. 2017 р. Миколаїв, 2017. С.19.

88. Пилипенко Н. О. Порушення у системі ПОЛ-АОЗ у осіб працюючих в умовах високої концентрації абіотичних чинників // Український журнал медицини, біології та спорту. 2017. № 3(5). С. 216-219.

89. Пилипенко Н. О. Порушення у системі ПОЛ-АОЗ у хворих на хронічні обструктивні захворювання легенів та пневмоконіози професійного генезу // Вісник Української медичної стоматологічної академії. Актуальні проблеми сучасної медицини. 2017. Т. 1, Вип. 2(58). С. 164-166.

90. Пилипенко Н. О., Ніколенко Є. Я., Вовк К. В. Імунологічні порушення у хворих на хронічні обструктивні захворювання легенів та пневмоконіози професійного генезу // Вісник Української медичної стоматологічної академії. Актуальні проблеми сучасної медицини. 2017. Т. 17, Вип. 1(57). С. 172-175.

91. Пилипенко Н. О., Ніколенко Є. Я., Вовк К. В. Особливості порушень природженого імунітету при професійних бронхолегеневих процесах // Український журнал медицини, біології та спорту. 2018. Т. 3, № 1(10). С.264-267.

92. Пилипенко Н. О., Ніколенко Є. Я., Вовк К. В. Стан показників проникності біомембран у осіб, працюючих в умовах пилоутворюючих

виробництв // Вісник Одеського національного університету. Серія: Біологія. 2017. Т. 22, № 2(41). С.88-94.

93. Покровский Д. Г., Михайленко А. А. Иммунологические и патохимические показатели при психосоматической дезадаптации // Иммунология. 2007. № 3. С. 162-165.

94. Полякова И. А. Пневмокониозы. Москва : ГэотарМедиа, 2007. С. 335-351.

95. Полякова И. Н. Актуальные вопросы профессиональных заболеваний легких и перспективные направления исследований // Медицина труда и промышленная экология. 2007. № 7. С. 1-5.

96. Постникова Л. Б., Костров В. А., Болдина М. В., Зеляева Н. В. Распространенность хронической обструктивной болезни легких в крупном промышленном центре (Нижний Новгород) / // Пульмонология. 2011. № 2. С. 5-8.

97. Пристрій для виміру світлорозсіювання мутних середовищ: пат. 30692 Україна. № U 2007 11789; заявл. 05.10.2007 ; опубл. 11.03.2008 ; Бюл. № 7. 2 с.

98. Просекова Е. В., Ситдикова Т. С., Долгополов М. С., Турянская А. И., Сабыныч В. А., Забелина Н. Р. Иммунные механизмы реализации вирус-индуцированного и аллерген-индуцированного фенотипов бронхиальной астмы у детей. Бюллетень сибирской медицины. 2017. Т.16, № 2. С. 170-179.

99. Разумов В. В., Еселевич С. А. К доказательствам раннего начала самоподдерживающегося хронического воспаления при пылевой патологии органов дыхания // Медицина Кузбасса. 2006. № 5. С. 97-100.

100. Савичук Н. О. Колонізаційна резистентність слизової оболонки порожнини рота // Современная стоматология. 2011. № 2. С. 66-72.

101. Семенов Д. А., Родионова О. М. Экспертиза условий труда и окружающей работника среды. Москва : РУДН 2008. 270 с.

102. Спосіб визначення проникності і перекисного гемолізу еритроцитів в одній пробі крові : пат. 20618 Україна. № А 2005 12718; заявл. 28.12.2005 ; опубл. 15.02.2007 ; Бюл. № 2. 6 с.

103. Спосіб визначення ризику розвитку запального процесу бронхолегеневої системи : пат. 40879 Україна. № U 2008 14108 ; заявл. 08.12.2008 ; опубл. 27.04.2009, Бюл. № 8. 2 с.

104. Спосіб діагностики порушень імунітету по показниках імуноглобулінів сироватки крові : пат. 33036 Україна. № С07К 16/00 ; опубл. 15.02.2001, Бюл. № 2. 5 с.

105. Спосіб діагностики порушень імунологічного статусу у людини та тварин : пат. 34283А Україна. № 99 063484; заявл. 22.06.1999 ; опубл. 15.02.2001, Бюл. № 1. 3 с.

106. Спосіб оцінки стану систем перекисного окислювання ліпідів та антиоксидантного захисту : пат. 41929 Україна. № U 2009 02087 ; заявл. 10.03.2009 ; опубл. 10.06.2009, Бюл. № 11. 3 с.

107. Тетенев Ф. Ф. Этапы становления теории механической активности легких // Пульмонология. 2010. № 5. С. 110-115.

108. Тетенев Ф. Ф., Агеева Т. С., Кривоногов Н. Г., Дубоделова А. В., Ларченко В. В., Левченко А. В. Регионарные функции легких при бронхиальной астме // Пульмонология. 2013. № 5. С. 31-35.

109. Ткач С. И., Чернова С. Д. Профессиональные заболевания органов дыхания. Избранные лекции для врачей. Харьков : Формат Плюс, 2008. 60 с.

110. Тодоріко Л. Д. Хронічне обструктивне захворювання легень при ішемічній хворобі серця та артеріальній гіпертензії // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2013. № 1(12). С. 102-108.

111. Федорів Я.-Р. М., Регеда М. С., Гайдучок І. Г., Філіп'юк А. Л., Грицко Р. Ю., Регеда М. М. Хвороби органів дихання: навчальний посібник. Львів : Магнолія, 2011. 480 с.

112. Фенелли К. П., Стулбарг М. С. Хронический бронхит // Пульмонология. 2004. № 2. С. 6-13.
113. Фещенко Ю. И. Ингаляционные стероиды в современной концепции противовоспалительной терапии бронхиальной астмы / Астма та алергія. 2002. № 2 С. 65-68.
114. Фещенко Ю. І., Мельник В. М., Ільницький І. Г. Хвороби респіраторної системи (довідниковий посібник). Київ-Львів : Атлас, 2008. 497 с.
115. Фещенко Ю. І., Турчина І. П., Курик Л. М., Миронченко С. В. Особливості мікробіоценозу верхніх дихальних шляхів у хворих на бронхіальну астму у фазі загострення // Український пульмонологічний журнал. 2014. № 2. С. 40-43.
116. Фещенко Ю. І., Яшина Л. О., Дзюблик О. Я., Гаврисюк В. К., Полянська М. О., Ігнат'єва В. І., Москаленко С. М., Зволь І. В., Опимах С. Г., Крамарська Н. В. Хронічне обструктивне захворювання легень: етіологія, патогенез, класифікація, діагностика, терапія (Проект національної угоди) // Український пульмонологічний журнал. 2013. № 3. Додаток. С. 7-12.
117. Фомина Д. С., Горячкина Л. А., Алексеева Ю. Г., Бобрикова Е. Н. Бронхиальная астма и ожирение: поиск терапевтических моделей // Пульмонология. 2014. № 6. С. 94-100.
118. Фролов В. М., Бойченко П. К., Пересадин Н. А. Диагностическое и прогностическое значение уровня циркулирующих иммунных комплексов у больных // Врачеб. дело. 1990. № 6. С. 116-118.
119. Хазова Л. С., Вознесенский Н. К. Роль табакокурения и промышленной пыли в развитии хронического бронхита у работников металлургических предприятий // XXIII Национальный Конгресс по болезням органов дыхания : тезисы докл., 10-14 ноября 2003 г. Санкт-Петербург, 2003. С. 51.

120. Хаитов Р. М., Пинегин Б. В., Ярилин А. А. Руководство по клинической иммунологии. Диагностика заболеваний иммунной системы: руководство для врачей. Москва : Гэотар-Медиа, 2009. 345 с.

121. Храмцов А. В., Иванов В. П., Бачинский О. Н. Белковый и липидный состав клеточных мембран эритроцитов у пациентов с профессиональным бронхитом // Пульмонология. 2012. № 1. С. 75-77.

122. Христич Т. М., Кулик О. В. Клітинна дизадаптація як фактор прогресування хронічного бронхіту // Укр. пульм. журн. 2001. № 1. С. 54-56.

123. Чернишова О. М., Ніколенко Є. Я., Пилипенко Н. О., Чепенко Л. В. Протитуберкульозний імунітет, стан специфічної та неспецифічної резистентності у робітників ливарного виробництва машинобудування // XII Конгрес Світової федерації українських лікарських товариств (СФУЛТ) : тези доп. 25-28 вер. 2008 р. Івано-Франківськ, 2008. С. 284-285.

124. Чернушенко Е. Ф., Фещенко Ю. И., Круглова И. Ф., Кадан Л. П., Рекалова Е. М., Найда И. В., Фирсова А.С. Варианты нарушений иммунного статуса у больных хроническим бронхитом // Укр. пульм. журн. 2000. № 1. С. 12-15.

125. Чернышева О. Н. Противотуберкулезный иммунитет и механизмы развития бронхолегочной патологии у рабочих пылевых профессий литейного производства машиностроения // Вестник гигиены и эпидемиологии. 2008. Т. 12, № 1. С. 106-113.

126. Чернышева О. Н., Ткач С. И., Николенко Е. Я., Пилипенко Н. О., Мельник О. Г. Туберкулиновые реакции организма как предикторы развития бронхолегочной патологии у рабочих литейного производства машиностроения // IV з'їзд фтизіатрів і пульмонологів України : тези доп., 20-22 жовт. 2008 р. Київ, Український пульмонологічний журнал. 2008. № 3. Додаток. С. 237.

127. Чернышева О. Н., Николенко Є. Я., Пилипенко Н. О., Боровик И. Г., Абашин В. М. Оптимизация методов диагностики риска развития и прогрессирования профессиональных заболеваний // Сучасні технології в медицині праці (профілактика, діагностика, лікування, реабілітація) : матеріали науково-практичної конференції, Харків, 14-15 травня 2009 р., Харків, 2009. С. 53.

128. Чернышева О. Н., Пилипенко Н. О. Снижение функциональной активности клеток периферической крови и ее последствия у рабочих литейного производства // Актуальні аспекти діагностики, профілактики та реабілітації професійних захворювань : тези доп. наук.-практ. конф., 25 листопада 2010 р. Харків, 2010. С. 108.

129. Черняев А. Л., Самсонова М. В. Воспаление при хронической обструктивной болезни легких: молекулярные основы патогенеза // Consilium medicum Ukraina. 2011. Т. 5, № 1. С. 9-14.

130. Чучалин А. Г. Актуальные вопросы пульмонологии // Русский медицинский журнал. 2004. Т. 12, № 2. С. 53-58.

131. Чучалин А. Г. Стандарты по диагностике и лечению больных хронической обструктивной болезнью легких (пересмотр ATS/ERS 2004 г.) : Москва : Атмосфера, 2005. 96 с.

132. Чучалин А. Г. Хроническая обструктивная болезнь легких – новые успехи в лечении // Пульмонология. 2009. № 4. С. 107-108.

133. Шамрай А. І., Боровік І. Г., Пилипенко Н. О., Кугаєвська Н. В. Щодо поширеності захворювань багатфакторної етіології в організованих популяціях працівників // Щорічні терапевтичні читання: Теоретичні та клінічні аспекти діагностики і лікування внутрішніх хвороб : матеріали науково-практичної конференції, 17-18 квітня 2008 р. Харків. 2008. С. 206.

134. Шмелев Е. И. ХОБЛ: ключевые проблемы // Атмосфера. Пульмонология и аллергология. 2002. Т. 2, № 9. С. 5-9.

135. Ярилин А. А. Иммунология. Москва : ГЕОТАР-медиа, 2010. 752 с.

136. Ячник В. А. Алгоритм діагностики інфекційного загострення бронхіальної астми вірусної етіології // Український пульмонологічний журнал. 2014. № 1. С. 31-38.

137. AbuDagga A., Sun S. X., Tan H., Solem C. T. Healthcare utilization and costs among chronic bronchitis patients treated with maintenance medications from a US managed care population // J. Med Econ. 2013. N 16(3). P. 421-429.

138. Agusti A.G.N., Noguera A, Sauleda J., Sala E., Pons J., Busquets X. Systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease Eur. Respir. J. 2003. N 21. P. 347-360.

139. Albertson T. E., Louie S., Chan A. L. The diagnosis and treatment of elderly patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease and chronic bronchitis // J. Am. Geriatr. Soc. 2010. Vol. 3. P. 570-579.

140. Anderson G. P. COPD, asthma and C-reactive protein // Eur. Respir. J. 2006. Vol. 27. P. 874-876.

141. Aoshiba K., Yokohori N., Nagai A. Alveolar wall apoptosis causes lung destruction and emphysematous changes // Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol. 2003. N 28. C. 555-562.

142. Atkinson J. J., Senior R. M. Matrix metalloproteinase in lung remodeling // Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol. 2003. N 28. C. 12-24.

143. Barboza C. E., Winter D. H., Seiscento M., Santos Ude P., Terra Filho M. Tuberculosis and silicosis: epidemiology, diagnosis and chemoprophylaxis // J. Bras Pneumol. 2008. N 34(11). C. 959-966.

144. Beeh K. M., Kornmann O., Buhl R., Culpitt S. V., Giembycz M A., Barnes P. J. Neutrophil chemotactic activity of sputum from patients with COPD: the role of interleukin 8 and leukotriene B4 // Chest. 2003. Vol. 123(4). P. 1240-1247.

145. Busch R, Cho MH, Silverman EK. Progress in disease progression genetics: dissecting the genetic origins of lung function decline in COPD. *Thorax*. 2017. N 72(5). P. 389-390.
146. Busse W. W., Lemanske R. F. Jr. Asthma // *N. Engl. J. Med*. 2001. Vol. 344, N 5. P. 350-362.
147. Busse W. W., Lemanske R. F. Jr., Gern J. E. Role of viral respiratory infections in asthma and asthma exacerbations // *The Lancet*. 2010. N 4(376). P. 826-834.
148. Ciprandi G., Tosca M. A., Fasce L. Allergic children have more numerous and severe respiratory infections than nonallergic children // *Pediatr. Allergy Immunol*. 2006. Vol. 17, N 5. P. 389-391.
149. Dahl. M. C-reactive protein is a strong predictor of prognosis in COPD // *Respiratory Medicine*. 2007. Vol. 3, N 4. P. 122.
150. Descalzi D., Folli C. Современные представления о процессах ремоделирования стенок дыхательных путей // *Allergy Clin. Immunol. Int. J. World Allergy Org. Russ. Ed*. 2007. N 2/2. 6-10.
151. Dimopoulos G., Lerikou M., Tsiodras S., Chranioti A., Perros E., Anagnostopoulou U., Armaganidis A., Karakitsos P. Viral epidemiology of acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. // *Pulm Pharmacol Ther*. 2012. Vol. 25, N 1. P. 8-12.
152. Dulek Daniel E., Monroe Carell R. Viruses and asthma // *Jr. Biochimica et Biophysica Acta*. 2011. N 2. P. 1-10.
153. GEMA 2009. Guia Espanola para el Manejo del Asma. Madrid: Luzan; 2009.
154. Gern. J. E., Lemanske R. F. Infectious triggers of pediatric asthma // *Pediatr. Clin. North Am*. 2003. Vol. 50, N 3. P. 555-575.
155. Global initiative for chronic obstructive lung disease. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. (2017 report) [Электронный ресурс] // <https://goldcopd.org/gold-2017->

global-strategy-diagnosis-management-prevention-copd (дата обращения: 10.09.2018).

156. Global Strategy for Asthma Management and Prevention (2012) [Электронный ресурс]. // http://www.ginasthma.org/uploads/users/files/GINA_Report_2012.pdf. (дата звернения: 10.09.2018).

157. Golla V., Heitbrink W. Control technology for crystalline silica exposures in construction: wet abrasive blasting // J. Occup. Environ. Hyg. 2004. Vol. 1, N 3. P.26-32.

158. Hayes D., Meyer K. C. Acute exacerbations of chronic bronchitis in elderly patients: pathogenesis, diagnosis and management. // Drugs Aging. 2007. Vol. 7, N 24. P. 555-572.

159. Hill A. T., Campbell E. J., Hill S. L., Bayley D. L., Stockley R. A. Association between airway bacterial load and markers of airway inflammation in patients with stable chronic bronchitis // The American journal of medicine. 2000. Vol. 109. P. 288-295.

160. Holgate S. Rhinoviruses in the pathogenesis of asthma: the bronchial epithelium as a major disease target // J. Allergy Clin. Immunol. 2006. Vol. 118, N 3. P. 587-590.

161. Holloway J. W., Yang I. A., Holgate S. T. Genetics of allergic disease // J. Allergy Clin. Immunol. 2010. Vol. 125. P. 81-94.

162. Holm M., Toren K., Andersson E. Incidence of chronic bronchitis: a prospective study in a large general population // Int. J. Tuberc. Lung Dis. 2014. Vol. 7. P. 870-875.

163. Haroon R., Iftikhar A. Pattern of sputum bacteriology in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease // J. Enam. Med. Vol. 8, № 2. 2018. P. 80-84.

164. Hoz R. E., Rosenman K, Borczuk A. Silicosis in dental supply factory workers // Respir. Med. 2004. Vol. 98, N 8. P. 791-794.

165. Iikura K., Katsunuma T., Saika S., Saito S., Ichinohe S., Ida H., Saito H., Matsumoto K. Peripheral blood mononuclear cells from patients with bronchial asthma show impaired innate immune responses to rhinovirus in vitro // *Int. Arch. Allergy Immunol.* 2011. Vol. 155, N 1. 27-33.
166. Jackson D. J., Sykes A., Mallia P., Johnston S. L. Asthma exacerbations: origin, effect, and prevention // *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2011. Vol. 128, N 6. P. 1165-1174.
167. Jones P. W. Health status measurement in chronic obstructive pulmonary disease // *Thorax*. 2001. N 11, Vol. 56, P. 880-887.
168. Kabesch M., Michel S., Tost J. Epigenetic mechanisms and the relationship to childhood asthma. // *Eur Respir J.* 2010. Vol. 36, N 4. P. 950-961.
169. Karadag F., Kirdar S., Karulc A. B. The value of C-reactive protein as a marker of systemic inflammation in stable chronic obstructive pulmonary disease // *European Journal of Internal Medicine*. 2008. Vol. 19, P. 104-108.
170. Khaitov M. R. Respiratory virus induction of alpha-, beta- and lambda-interferons in bronchial epithelial cells and peripheral blood mononuclear cells // *Allergy*. 2009. Vol. 64, N 3. P. 375-386.
171. Kisic A., Sutanto E. N., Stevens P. T. Intrinsic biochemical and functional differences in bronchial epithelial cells of children with asthma // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2006. N 174. P. 1110-1118.
172. Kling S. Persistence of rhinovirus RNA after asthma exacerbation in children // *Clin. Exp. Allergy*. 2005. Vol. 35, N 5. P. 672-678.
173. Louie S., Zeki A. A., Schivo M., Chan A. L., Yoneda K. Y., Avdalovic M., Morrissey B. M., Albertson T. E. The asthma-chronic obstructive pulmonary disease overlap syndrome: pharmacotherapeutic considerations // *Expert. Rev. Clin. Pharmacol.* 2013 Vol. 6, N 2. P. 197-219.
174. Luskin A. T. What the asthma end points we know and love do and do not tell us // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2005 № 115. P. 539-545.

175. Man S. F., Xing L., Connett J. E., Anthonisen N. R., Wise R. A., Tashkin D. P., Zhang X., Vessey R., Walker T .G., Celli B. R., Sin D. D. Circulating fibronectin to C-reactive protein ratio and mortality: a biomarker in COPD? // *Eur. Respir. J.* 2008. Vol. 32. P. 1451-1457.
176. McGhan R., Radcliff T., Fish R., Sutherland E. R., Welsh C., Make B. Predictors of rehospitalisation and death after a severe exacerbation of COLD // *Chest.* 2007. Vol. 132, N 6. P. 1748-1755.
177. Meteran H., Backer V., Kyvik K. O., Skytthe A., Thomsen S. F. Heredity of chronic bronchitis: a registry-based twin study // *Respir. Med.* 2014. Vol. 108(9). P. 1321-1326.
178. Miravittles M. Tratamiento individualizado de la EPOC: una propuesta de cambio // *Arch. Bronconeumol.* 2009. N 45 (Suppl. 5). P. 27-34.
179. Miravittles M., Anzueto A., Ewig S., Legnani D., Stauch K. Characterization of exacerbations of chronic bronchitis and COPD in Europe: the GIANT study // *Ther. Adv. Respir. Dis.* 2009. Vol. 6. P. 267-277.
180. Miravittles M., Calle M., Soler-Cataluna J. J. Fenotipos clinicos de la EPOC. Identificacion, definicion e implicaciones para las guias de tratamiento // *Arch. Bronconeumol.* 2011. Vol. 48, N 3. P. 10.
181. Morais-Almeida M., Gaspar A., Pires G., Prates S., Rosado-Pinto J. Risk factors for asthma symptoms at school age: an 8-year prospective study // *J. Allergy Asthma Proc.* 2007. Vol. 28, N 2. P. 183-189.
182. Morison W. G. Effect of phytohemagglutinin inhibition tend as a measure of cell mediation immunity // *J. Clin. Path.* 1974. № 27. P. 113-115.
183. Moshhammer H., Neuberger M. Lung cancer and dust exposure: results of a prospective cohort study following 3260 workers for 50 years // *Occup. Environ. Med.* 2004. Vol. 61, N 2. P. 157-162.
184. Mouded M., Egea E. E., Brown M. J., Hanlon S. M., Houghton A. M., Tsai L. W., Ingenito E. P., Shapiro S. D. Epithelial cell apoptosis causes acute lung

injury masquerading as emphysema // *Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol.* 2009. N 41. P. 407-414.

185. Mumdgi Z. F., Pilipenko N. O., Zakharov A. G., Nikolenko E. Y. Occupational health and working conditions of workers engineering industry (clinical and epidemiological characteristic) // *News of science and education.* 2015. N 7. (31). P. 9-14.

186. Murray Clare S., Simpson A., Custovic A. Allergens, viruses, and asthma exacerbations // *Proceedings of the American Thoracic Society.* 2004. Vol. 1, N 2. P. 99-104.

187. Nakawah M. O., Hawkins C., Barbandi F. Asthma, chronic obstructive pulmonary disease (COPD), and the overlap syndrome // *J. Am. Board Fam. Med.* 2013. N 26(4). P. 470-477.

188. Norbert F. Voelkel, William MacNee. *Chronic Obstructive Lung Diseases*, 2nd Edition, Hamilton, Ont. ; Lewiston, NY : BC Decker, 2008. 528 c.

189. Pepys M. B., Hirschfield G. M. C-reactive protein: a critical update // *J. Clin. Invest.* 2003. Vol. 111. P. 1805-1812.

190. Persecă O., Cocârlă A. Nonspecific immunological aspects related to silicosis // *The Journal of Preventive Medicine.* 2004. N 12(3-4). P. 51-58.

191. Pham Q. Pneumoconsosis and asbestosis: Their global impact on lung diseases // *J. Tuberc. and Lung Disease.* 2008. Vol. 2, N 2. P. 182-184.

192. Postma D. S, Reddel H. K., ten Hacken N. H, van den Berge M. Asthma and chronic obstructive pulmonary disease: similarities and differences // *Clin. Chest Med.* 2014. N 35(1). 143-156.

193. Rosenman K. D., M. J. Rilly, Hennebrger P. K. Estimating the total number of newly-recognized silicosis cases in the United States // *Am. J. Ind. Med.* 2003. Vol. 44, N 2. P. 141-147.

194. Seemungal T., Harper-Owen R., Bhowmik A., Moric I., Sanderson G., Message S., Maccallum P., Meade T. W., Jeffries D. J., Johnston S. L., Wedzicha J. A. Respiratory viruses, symptoms, and inflammatory markers in acute

exacerbations and stable chronic obstructive pulmonary disease // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001. N 164(9). P. 1618-1623.

195. Shapiro S. D., Ingenito E. P. The pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease: advances in the past years // *Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol.* 2005. N 32. P. 367-372.

196. Soler-Cataluña J. J., Alcázar-Navarrete B., Miravittles M. The concept of control of COPD in clinical practice // *Int. J. Chron. Obstruct Pulmon. Dis.* 2014. Vol. 12, N 9. P. 1397-1405.

197. Takemura M., Matsumoto H., Niimi A., Ueda T., Matsuoka H., Yamaguchi M., Jinnai M., Muro S., Hirai T., Ito Y., Nakamura T., Mio T., Chin K., Mishima M. High sensitivity C-reactive protein in asthma // *Eur. Respir. J.* 2006. Vol. 27(5). P. 908-912.

198. Vestbo J. Chronic bronchitis: so much more than just a smoker's cough // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* 2014. Vol. 18(7). P. 760.

199. Wang X. R., Christiani D. C. Occupational lung disease in China // *Int. J. Occup. Environ. Health.* 2003. Vol. 9, N 4. P. 320-325.

200. Wan Tan C. Viruses in asthma exacerbations // *Current opinion in pulmonary medicine.* 2005. Vol. 11, N 1. P. 21-26.

201. Wark P. A., Johnston S. L., Bucchieri F., Powell R., Puddicombe S., Laza-Stanca V., Holgate S. T., Davies D. E. Asthmatic bronchial epithelial cells have a deficient innate immune response to infection with rhinovirus // *J. Exp. Med.* 2005. Vol. 201, N 6. P. 937-947.

202. Wark. P. A., Tooze M., Powell H., Parsons K. Viral and bacterial infection in acute asthma and chronic obstructive pulmonary disease increases the risk of readmission // *Respirology.* 2013. Vol. 18(6). P. 996-1002.

203. Xepapadaki P., Papadopoulos N. G., Bossios A. Duration of postviral airway hyperresponsiveness in children with asthma: effect of atopy / *J. Allergy Clin. Immunol.* 2005. Vol. 116, N 2. P. 299-304.

204. Yamaya Mutsuo. Virus Infection-Induced Bronchial Asthma Exacerbation // *Pulmonary Medicine.* 2012. Vol. 1. P. 1-14.

ДОДАТОК 1

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Наукові праці у наукових фахових виданнях України:

1. **Пилипенко Н. О.**, Ніколенко Є. Я., Вовк К. В. Особливості порушень природженого імунітету при професійних бронхолегеневих процесах // Український журнал медицини, біології та спорту. 2018. Т. 3, № 1(10). С.264-267. (CrossRef, ResearchBib, Google Scholar, "Scientific Periodicals of Ukraine" the Vernadsky National Library of Ukraine). *(Здобувачем отримано результати дослідження фагоцитарної активності нейтрофілів крові та активності системи комплементу, проаналізовано результати дослідження та підготовлено матеріали до друку).*

2. **Пилипенко Н. О.**, Ніколенко Є. Я., Вовк К. В. Стан показників проникності біомембран у осіб, працюючих в умовах пилоутворюючих виробництв // Вісник Одеського національного університету. Серія: Біологія. 2017. Т. 22, № 2(41). С.88-94. (Index Copernicus, Google Академія, WorldCat). *(Здобувачем проведено дослідження проникності еритроцитарних мембран, статистичну обробку результатів та підготовлено матеріали до друку).*

3. **Пилипенко Н. О.** Порушення у системі ПОЛ-АОЗ у осіб працюючих в умовах високої концентрації абіотичних чинників // Український журнал медицини, біології та спорту. 2017. № 3 (5). С. 216-219. (CrossRef, ResearchBib, Google Scholar, "Scientific Periodicals of Ukraine" the Vernadsky National Library of Ukraine).

Наукові праці у зарубіжних наукових фахових виданнях:

4. Mumdgi Z. F., **Pilipenko N. O.**, Zakharov A. G., Nikolenko E. Y. Occupational health and working conditions of workers engineering industry (clinical and epidemiological characteristic) // News of science and education. 2015. № 7 (31). P. 9-14. *(Здобувачем зіставлено літературні відомості з*

результатами досліджень та підготовлено матеріали до друку).

5. Ніколенко Є. Я., Мумджи З. Ф., Захаров О. Г., **Пилипенко Н. О.** Клініко-епідеміологічна характеристика працівників транспортного машинобудування // News of science and education. 2014. № 23(23). Р. 33-39. *(Здобувачем проведено статистичну обробку результатів та зроблено аналіз отриманих результатів).*

Патент на винахід

6. Спосіб діагностики порушень імунологічного статусу у людини та тварин : пат. 34283А Україна. № 99 063484; заявл. 22.06.1999 ; опубл. 15.02.2001, Бюл. № 1. 3 с. *(Здобувачем зроблено основний обсяг пошукової роботи, проведено статистичну обробку результатів та викладено їх у форматі патенту на винахід).*

Наукові праці апробаційного характеру (тези доповідей на наукових конференціях) за темою дисертації:

7. **Пилипенко Н. О.** Порушення у системі ПОЛ-АОЗ у осіб працюючих в умовах високої концентрації абіотичних чинників // Проблеми, досягнення та перспективи розвитку медико-біологічних і спортивних наук : тези доп. II міжнародн. заочн. наук.-практ. конф., 30 жовт. 2017 р. Миколаїв, 2017. С.19.

8. Ніколенко Є. Я., Захаров О. Г., **Пилипенко Н. О.** Ніколенко О. Є. Діагностичні показники розвитку вібраційної хвороби та хронічного обструктивного захворювання легень у працюючих // Щорічні терапевтичні читання: лікувально-діагностичні технології сучасної терапії : тези доп. наук.-практ. конф., 25-26 квітня 2013 р. Харків, 2013. С. 224. *(Здобувачем зроблено аналіз отриманих результатів, підготовлено матеріали до написання тез).*

9. Ніколенко Є. Я., Захаров О. Г., Боровік І. Г., **Пилипенко Н. О.** Показники структурної перебудови серця при розвитку хронічного

обструктивного захворювання легень професійного генезу // Загальнотерапевтична практика: нові технології та міждисциплінарні питання : тези доп. наук.-практ. конф., 7 листопада 2013 р. Харків, 2013. С. 222. *(Здобувач взяв участь у проведенні дослідження, провів статистичну обробку результатів та підготував матеріали до друку).*

10. **Пилипенко Н. О.** Показатели неспецифической резистентности у рабочих с хроническими обструктивными заболеваниями легких // Щорічні терапевтичні читання, присвячені 30-річчю з дня заснування ДУ «Інститут терапії імені Л.Т. Малої АМН України» : тези доп. наук.-практ. конф., 15-16 квітня 2010 р. Харків, 2010. С. 185.

11. Чернышева О. Н., **Пилипенко Н. О.** Снижение функциональной активности клеток периферической крови и ее последствия у рабочих литейного производства // Актуальні аспекти діагностики, профілактики та реабілітації професійних захворювань : тези доп. наук.-практ. конф., 25 листопада 2010 р. Харків, 2010. С. 108. *(Здобувачем проведено статистичну обробку результатів та підготовлено матеріали до друку).*

12. Чернышева О. Н., Ткач С. И., Николенко Е. Я., **Пилипенко Н. О.**, Мельник О. Г. Туберкулиновые реакции организма как предикторы развития бронхолегочной патологии у рабочих литейного производства машиностроения // IV з'їзд фтизіатрів і пульмонологів України : тези доп., 20-22 жовт. 2008 р. Київ, Український пульмонологічний журнал. 2008. № 3. Додаток. С. 237. *(Здобувачем проведено статистичну обробку результатів дослідження).*

13. Чернишова О. М., Ніколенко Є. Я., **Пилипенко Н. О.**, Чепенко Л. В. Протитуберкульозний імунітет, стан специфічної та неспецифічної резистентності у робітників ливарного виробництва машинобудування // XII Конгрес Світової федерації українських лікарських товариств (СФУЛТ) : тези доп. 25-28 вер. 2008 р. Івано-Франківськ, 2008.

С. 284-285. *(Здобувачем проаналізовано результати дослідження і викладено їх у форматі тез).*

14. Морозова С. И., **Пилипенко Н. О.**, Багмут В. В., Нагорная Е. П., Брикалин В. П., Чернышева О. Н. Изменения показателей метаболизма и иммунного статуса у работающих виброопасных профессий в зависимости от возраста и стажа // Актуальні питання профілактики, діагностики та лікування професійних захворювань : тези доп. наук.-практ. конф., 8-9 листопада 2007 р. Донецьк, 2007. С. 140. *(Здобувачем зроблено аналіз отриманих результатів, підготовлено матеріали до написання тез).*

Наукові праці, які додатково відображають наукові результати дисертації:

15. **Пилипенко Н. О.**, Ніколенко Є. Я., Вовк К. В. Імунологічні порушення у хворих на хронічні обструктивні захворювання легенів та пневмокониози професійного генезу // Вісник Української медичної стоматологічної академії. Актуальні проблеми сучасної медицини. 2017. Т. 17, Вип. 1 (57). С. 172-175. (РИНЦ, Index Copernicus, Google Scholar). *(Здобувачем виконано основний обсяг пошукової роботи, підготовлено матеріали статті до друку).*

16. **Пилипенко Н. О.** Порушення у системі ПОЛ-АОЗ у хворих на хронічні обструктивні захворювання легенів та пневмокониози професійного генезу // Вісник Української медичної стоматологічної академії. Актуальні проблеми сучасної медицини. 2017. Т. 1, Вип. 2 (58). С. 164-166. (РИНЦ, Index Copernicus, Google Scholar).

17. **Пилипенко Н. О.** Особливості порушень природженого імунітету у осіб працюючих в умовах високої концентрації абіотичних чинників // Український журнал клінічної та лабораторної медицини. 2017. Т. 12, № 2. С.45-49.

18. **Пилипенко Н. О.** Клинико-диагностические особенности хронических обструктивных заболеваний легких профессионального генеза //

Вісник Української медичної стоматологічної академії. Актуальні проблеми сучасної медицини. 2016. Т. 16. Випуск 1 (53). С. 332-337. (РИНЦ, Index Copernicus, Google scholar).

19. Мумджі З. Ф., **Пилипенко Н. О.**, Захаров О. Г., Ніколенко Є. Я. Клініко-епідеміологічна характеристика щодо професійних захворювань та умов праці у працівників транспортного машинобудування АР Крим // Медицина транспорту України. 2014. № 4(52). С. 45-46. *(Здобувачем проаналізовано результати дослідження).*

Патенти

20. Спосіб визначення ризику розвитку запального процесу бронхолегеневої системи : пат. 40879 Україна. № U 2008 14108 ; заявл. 08.12.2008 ; опубл. 27.04.2009, Бюл. № 8. 2 с. *(Здобувачем проведено інтерпретацію результатів та викладено їх у форматі патента на корисну модель).*

21. Спосіб оцінки стану систем перекисного окислювання ліпідів та антиоксидантного захисту : пат. 41929 Україна. № U 2009 02087 ; заявл. 10.03.2009 ; опубл. 10.06.2009, Бюл. № 11. 3 с. *(Здобувачем проведено статистичну обробку результатів та викладено їх у форматі патента на корисну модель).*

22. Пристрій для виміру світлорозсіювання мутних середовищ: пат. 30692 Україна. № U 2007 11789; заявл. 05.10.2007 ; опубл. 11.03.2008 ; Бюл. № 7. 2 с. *(Здобувачем проведено статистичну обробку результатів та викладено їх у форматі патента на корисну модель).*

23. Спосіб визначення проникності і перекисного гемолізу еритроцитів в одній пробі крові : пат. 20618 Україна. № А 2005 12718; заявл. 28.12.2005 ; опубл. 15.02.2007 ; Бюл. № 2. 6 с. *(Здобувачем зіставлено літературні відомості з результатами досліджень та викладено їх у форматі патента на корисну модель).*

Апробація результатів дисертації

1. Міжнародна заочна науково-практична конференція «Проблеми, досягнення та перспективи розвитку медико-біологічних і спортивних наук». Миколаїв, 30 жовтня 2017 р. Заочна форма участі.
2. Науково-практична конференція з міжнародною участю «Щорічні терапевтичні читання: лікувально-діагностичні технології сучасної терапії». Харків, 25-26 квітня 2013 р. Заочна форма участі.
3. Науково-практична конференція з міжнародною участю «Загальнотерапевтична практика: нові технології та міждисциплінарні питання». Харків, 7 листопада 2013 р. Заочна форма участі.
4. Науково-практична конференція «Актуальні аспекти діагностики, профілактики та реабілітації професійних захворювань». Харків, 25 листопада 2010 р. Заочна форма участі.
5. Науково-практична конференція «Щорічні терапевтичні читання, присвячені 30-річчю з дня заснування ДУ «Інститут терапії імені Л. Т. Малої АМН України» : Харків, 15-16 квітня 2010 р. Заочна форма участі.
6. IV з'їзд фтизіатрів і пульмонологів України. Київ, 20-22 жовтня 2008 р. Заочна форма участі.
7. XII Конгрес Світової федерації українських лікарських товариств (СФУЛТ). Івано-Франківськ, 25-28 вересня 2008. Заочна форма участі.
8. Науково-практична конференція з міжнародною участю «Актуальні питання профілактики, діагностики та лікування професійних захворювань» Донецьк, 8-9 листопада 2007 р. 2007. С. 140. Заочна форма участі.

ДОДАТОК 2

ЗАТВЕРДЖУЮ



Проректор з науково-педагогічної роботи
Харківського національного університету
імені В. Н. Каразіна

М. О. Азаренков

АКТ

про впровадження результатів кандидатської дисертаційної роботи Пилипенко Наталії Олегівни «Імунологічні та антиоксидантні зміни у осіб, які працюють в умовах дії пилу, що містить кварц» у навчальні курси на медичному факультеті Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна.

Комісія у складі: завідувача кафедри загальної практики-сімейної медицини, професора, доктора медичних наук Ніколенко Є. Я., завідувача кафедри внутрішньої медицини, професора, доктора медичних наук Яблучанського М. І., заступника декана медичного факультету, доцента кафедри педіатрії, кандидата медичних наук Говаленкової О. Л. встановила, що результати кандидатської дисертації Пилипенко Н. О., а саме: методичні та розрахункові підходи до врахування впливу абіотичних факторів на імунологічний стан людини впроваджені в навчальний процес медичного факультету у рамках курсу: «Безпека життєдіяльності, основи охорони праці» за спеціальністю «Лікарська справа» для студентів 2-го курсу медичного факультету за ОКР «Спеціаліст» та «Основи медичних знань» за спеціальністю «Біологія» для студентів 2-го курсу біологічного факультету за ОКР «Спеціаліст».

Завідувач кафедри
внутрішньої медицини,
д.м.н., професор

М. І. Яблучанський

Завідувач кафедри
загальної практики -
сімейної медицини,
д.м.н., професор

Є. Я. Ніколенко

Голова методичної комісії
медичного факультету,
к.м.н., доцент кафедри педіатрії

О. Л. Говаленкова