МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

КЕМЕРОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ

Биологический факультет

Кафедра генетики

генетические маркёры пылевых заболеваний у шахтеров

Курсовая работа

(бакалаврская работа)

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ

ГЛАВА 1.

.1 Описание условий труда угольных шахт

.2 Цитокины и их влияние на развитие легочной профпатологии

.3 Ассоциация полиморфизмов генов цитокинов с легочной профессиональной заболеваемостью

.4 Общая характеристика легочных профзаболеваний работников угольных шахт

.5 Антракосиликоз

.6 Узелковая форма антракоза

.7 Узловая форма антракоза

.8 Хроническая обструктивная болезнь легких

.9 Хроническая гранулематозная болезнь

.10 Силикоз

.11 Пневмокониоз работников угольных шахт (ПК))

.12 Прогрессивный массивный фиброз (ПМФ)

ВЫВОДЫ

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

# ВВЕДЕНИЕ

# Согласно статистическим данным в структуре профессиональной заболеваемости патология органов дыхания, обусловленная воздействием пылевых факторов, приходиться на угольную промышленность и составляет 77,8% от общего по стране. В Кемеровской области в среднем каждый год регистрируется 94 случая профзаболеваний на 10 тысяч рабочих угольной отрасли, (для сравнения, в целом по Российской Федерации данный показатель составляет всего 1,8) и, учитывая, что в области на угледобывающих предприятиях подземного типа трудятся около 100 000 человек, ежегодно первично диагностируется примерно 1000 случаев заболеваний. В свою очередь среди них 46% приходится на пылевой бронхит и 40% - на пневмокониозы (Измеров Н.Ф. 2000).

# В ряду промышленных предприятий, относящихся к разряду опасных по параметрам загрязнения окружающей среды, особая роль отводится производствам по добыче и переработке угля. В производственных циклах и отходах угольных шахт имеются существенные средовые нагрузки целым комплексом высокотоксичных, мутагенных и канцерогенных факторов: угольная пыль, полициклические ароматические углеводороды (ПАУ), радон и продукты его распада, оксид углерода, фенол, сероводород, нафталин. Современные условия труда шахтеров характеризуются воздействием угольно-породных аэрозолей, токсичных веществ, запыленностью, неблагоприятным микроклиматом, интенсивным шумом и вибрацией уровни, которых значительно превышают гигиенические нормативы. Угольная пыль представляет собой сложную смесь химических соединений, наиболее опасными из которых считаются полициклические ароматические углеводороды (бензопирен, бензотрацен, хризен и др.) и тяжелые металлы. Хроническое воздействие комплекса этих веществ, способно вызывать развитие у шахтеров различных заболеваний, таких как пневмокониоз, хронический бронхит, эмфизема, силикоз, а также онкологические заболевания ( рак легкого или печени) (Schins, 1999; Borm, 2001; Atkinson, Senior, 2003; Johnson, et al., 2005; Selman, King, Pardo, 2001).

# Легочные профессиональные заболевания работников угледобывающих предприятий подземного типа отличаются затрудненной ранней диагностикой, частыми и тяжелыми осложнениями, значительно ухудшающим уровень жизни течением и неблагоприятными исходами. Что наряду с высоким уровнем заболеваемости делает необходимым всестороннее изучение этиологии, патогенеза, экологических и генетических предпосылок профзаболеваний.

# Развитие заболеваний бронхолёгочной системы определяются индивидуальными особенностями самого организма (Тарасова Л.А., Сорокина Н.С. 2003). При этом совокупность специфических и неспецифических реакций организма определяет особенности формирования патологического процесса. В настоящее время наблюдается трансформация в характере и течении основных «классических» форм профессиональных заболеваний, увеличился процент больных с сочетанием токсико-пылевого бронхита и пневмокониозом, намечена тенденция к укорочению сроков развития общих заболеваний, их прогрессирующее течение с частыми осложнениями.

# Целью настоящей работы является изучение влияния генов интерлейкинов на наличие и тяжесть легочных профзаболеваний,.

# В связи с поставленной целью решалась следующая задача:

# Произвести обзор литературы о генетической предрасположенности к легочным профзаболеваниям работников угольных шахт, обусловленной полиморфизмами регуляторных белков - цитокинов.

# ГЛАВА 1. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ГЕНЕТИЧЕСКИЕ МАРКЁРЫ ПЫЛЕВЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У ШАХТЕРОВ

# 1.1 Описание условий труда угольных шахт

# Угольная промышленность была, есть и в ближайшее время будет предприятием с наиболее опасными, вредными и тяжелыми условиями труда.

# Пылевую обстановку на современной шахте определяет механизированный выемочный участок, где основными источниками пылевыделения являются такие технологические процессы, как разрушение угля и породы, погрузка, зачистка угля, передвижка секций крепи и забойного конвейера; транспортировка угля и породы от забоя до поверхности. В связи с растущими темпами угледобычи и трудностями разработки и внедрения, эффективных противопылевых мероприятий пылевые заболевания в угольной промышленности занимают первое место среди других заболеваний. Наиболее высокие уровни запыленности и заболеваемости наблюдаются при очистных работах в угольных лавах.

# Пыль угольных шахт смешанная. Количество примесей определяется главным образом мощностью разрабатываемых угольных пластов. При разработке мощных пластов угля находящаяся в воздухе пыль содержит 2-4% свободной двуокиси кремния. Разработка маломощных пластов сопровождается «присечкой» породы и, следовательно, увеличением примеси кварца, содержание которого в пыли нередко превышает 10%. Особого внимания заслуживают подготовительные проходческие работы, при которых условия труда имеют ряд существенных особенностей. Проходчики работают в условиях меньшей запыленности по сравнению с горнорабочими очистных забоев, но подвергаются воздействию породно-угольной пыли. Основными вмещающими породами являются песчаники и глинистые сланцы, содержащие от 4 до 70% свободной двуокиси кремния. Взвешенная пыль в породных забоях нередко содержит до 30% двуокиси кремния и может быть причиной развития силикоза.

# Угледобыча на пластах крутого падения характеризуется высокими уровнями запыленности и большим физическим напряжением, что увеличивает индивидуальную пылевую нагрузку. За последние годы возрастет объем угледобычи на глубоких горизонтах. В этих условиях шахтеры подвергаются сочетанному воздействию пыли и нагревающего микроклимата, что также способствует росту пылевых нагрузок, снижает защитные свойства организма вследствие постоянного перегревания и увеличивает риск развития пневмокониоза (Жеглова, 2009).

# Работа в угольных шахтах, несмотря на все достижения современной науки и технологии, по-прежнему остается одним из самых опасных профессий для здоровья. Угледобыча сопровождается длительным контактом с различными вредными профессиональными агентами, такими как угольная пыль, ионизирующее излучение, повышенная влажность, шум, вибрация, тяжелые металлы, присутствие сапрофитной и патогенной микрофлоры. Влияние патогенных факторов приводит к увеличению риска инициации различных хронических заболеваний связанных с нарушениями сердечно-сосудистой и нервных систем (гипертония, ишемическая болезнь сердца, вибрационный сосудистый невроз, нейросенсорная тугоухость) и легочных заболеваний (хронический пылевой бронхит (ХПБ), антракоз, массивный прогрессирующий фиброз и рак легких). Кроме того работники угольных шахт постоянно подвергаются воздействию химических токсичных агентов, таких как полициклические ароматические углеводороды (ПАУ) и гетероциклические соединения которые могут поступать в организм не только при дыхании но и адсорбируясь через кожные покровы. Большинство из них и в первую очередь бензо(а)пирен, фенантрен, нафталин и хризеном являются канцерогенами (Захаренков, 2013). Следовательно, пневмокониоз шахтеров-угольщиков обусловлен воздействием угольной и породной кварцсодержащей пыли и по своей этиологической сущности является антракосиликозом. На развитие патологического процесса в легких, характер осложнений и исход пневмокониоза угольщиков оказывают также влияние присутствующие в забоях раздражающие газы (при проведении взрывных работ или при использовании дизельной техники) и неблагоприятные микроклиматические условия (сквозняки, обводненность)

# 1.2 Цитокины и их влияние на развитие легочной профпатологии

# Цитокины - большое семейство регуляторных белков, участвующих в межклеточной передаче сигналов, преимущественно в иммунной системе. К цитокинам относят интерфероны, факторы некроза опухоли и ряд интерлейкинов. Неоднократно было доказано, что развитие легочных заболеваний сопровождается изменением концентрации цитокинов в крови и в легочной ткани (Dean et al., 1996; Poller et al., 1990).

# Патогенез фиброзных заболеваний легких связан с активацией воспалительных клеток, фибробластов клеточной пролиферации, а также повышенный синтез и / или выход из строя компонентов внеклеточного матрикса (Borm, Schins, 2001). Цитокины, хемокины и факторы роста играют решающую роль в возникновении, прогрессии и прекращении этих процессов. Центральную роль здесь играют провоспалительные цитокины, такие как TNFα, IL-1 и IL-6. TNFα цитокин учавствующий в патогенезе легочного фиброза на самых ранних стадиях, так как его избыточная экспрессия способствует пролиферации фибробластов и осаждению коллагена (Piguet et al., 1990). TNFα способствует миграции фибробластов в ткани, что напрямую влияет на матричное ремоделирование (Selman et al., 2001). Увеличение концентрации TNFα была зарегестрирована при бронхоальвеолярном лаваже (БАЛ) пациентов с идиопатическим фиброзом легких (ИФЛ) или асбестозом (Zhang et al, 1993). Было также предположено, что измерение уровня индуцированного угольной пылью TNFα может быть использован в качестве маркера пневмокониоз шахтеров для идентификации высокого и низкого риска развития патологии (Borm, Schins, 2001).

# Семейство интерлейкина - 1 имеет провоспалительный и фиброногенный эффекты, обеспечивающие ему определенную роль в начальных фиброзных событиях. IL-1α побуждает фибробласты производить дополнительное цитокины, например такие как IL-6 (Raines et al., 1989). Так же в семейство входит IL-1ra, который являясь естественным антагонистом рецептора IL-1, может смягчать действие IL-1α и уменьшать воспалительный процесс. Администрирование уровня IL-1ra может ослаблять фиброзные процессы при блеомецин индуцированном фиброзе у мышей (Piguet et al., 1993). Существенное повышение уровня IL-1ra можно найти в БАЛ пациентов с идиоапатическим фиброзом и саркоидозом (Rolfe et al.,1993; Smith et al., 1995)., еще один провоспалительный цитокин, для которого было показано, посредничевство при развитии интерстициальные заболевания легких. Данный цитокин действует либо в одиночку или совместно с TNFα (Shahar et al., 1996). Избыточная экспрессия IL-6 тесно связана с развитием фиброза (Baecher-Allan, Barth, 1993; Yoshida et al., 1995), Кроме того, повышенные уровни IL-6 находили в БАЛ пациентов с ИФЛ (Takizawa et al., 1997).

# IL-12β провоспалительный цитокин синтезируемы фагоцитами, активирующий натуральные киллеры и стимулирующий дифференцировку T-хелперов 1 типа. Избыточная экспрессия IL-12β наблюдалась неоднократно: при хронической обструктивной болезнью легких , туберкулезом легких.

# 1.3 Ассоциация полиморфизмов генов цитокинов с легочной профессиональной заболеваемостью

# угольный шахта легочный цитокин

# Многие гены-кандидаты, как известно, участвует в патогенезе легочного фиброза, только ограниченное количество их вариантов были оценены на сегодняшний день для ассоциаций. Большинство исследований генетической связи сосредоточились на полиморфизмах IL-1 и TNF семейств генов, однако и хемокины, HLA и гены антиоксидантной системы тоже были исследованы в некоторой степени (Смольникова, 2013).

# 1.4 Общая характеристика легочных профзаболеваний работников угольных шахт

# Шахтеры подвержены многочисленным заболеваниям и нарушениям функций легких, вызванных вредным воздействием каменноугольной шахтенной пыли. К таким заболеваниям относятся пневмокониоз, хронический бронхит и обтурационное заболевание легких. Часто заболеваемость и серьезность заболевания зависят от интенсивности и продолжительности вредного воздействия пыли. Специфический состав каменноугольной пыли также влияет на возникновение некоторых заболеваний.

# Профессиональная заболеваемость - общепризнанный критерий вредного влияния неблагоприятных условий труда на здоровье работников.

# В угольной промышленности - это контакт с угольно-породной пылью; изменение газового состава воздуха (снижение содержания кислорода, увеличение концентрации углекислого газа, поступление в атмосферу шахты метана, оксида углерода, сероводорода, сернистого газа, оксидов азота, взрывных газов и т.д.) Среди профессиональтных лёгочных заболеваний шахтёров по диагностике первое место занимают пневмокониозы, хронические и пылевые бронхиты, кониотуберкулезы

# Сроки развития пневмокониоза и его выраженность при этом, помимо пылевой нагрузки, зависят от стадии метаморфизма углей. Наиболее фиброгенными являются высоко метаморфизованные антрацитовые угли Донбасса, обладающие большой плотностью, низким содержанием летучих веществ и высокой биологической активностью свежеразрушенных частиц. Менее патогенны угли низкой стадии метаморфизма, с большим содержанием летучих веществ (коксующиеся, длиннопламенные, бурые). Пневмокониоз вследствие воздействия низко-метаморфизованных углей также имеет диффузно-склеротическую форму, но он развивается при большей пылевой нагрузке, в более поздние сроки и относительно слабо выражен даже при большом скоплении пыли по сравнению с пневмокониозом, вызванным высокометаморфизованным углем.

# При воздействии угольно-породной пыли с высоким содержанием двуокиси кремния (более 10%) в легких формируется качественно иной патологический процесс, приближающийся по своей сущности к силикозу. Ведущим патогенетическим фактором при этом является кремнезем. В легких формируется характерный прогрессирующий узелковый пневмофиброз.

# Особенности патогенеза диффузно-склеротического антракосиликоза в отличие от узелкового подтверждаются существенными различиями в иммунологической реактивности организма при этих процессах. При неосложненном диффузно-склеротическом антракосиликозе иммунологическая реактивность существенно не изменена. Узелковый же антракосиликоз, как и силикоз, характеризуется активной гуморальной и клеточной иммунореактивностью с явлениями сенсибилизации к патологически измененной ткани легких. Описаны случаи образования антракотических каверн вследствие склероза сосудов и расстройства регионарного кровообращения с омертвением легочной ткани. При длительном процессе с формированием значительного пневмосклероза и эмфиземы легких наблюдается гипертрофия правого предсердия и правого желудочка (хроническое легочное сердце). При этом отмечается заметное склерозирование прекапиллярных артериол, обусловленное гипертонией малого круга кровообращения, лежащей в основе формирования легочного сердца.

1.5 Антракосиликоз

# Антракосиликоз, развившийся вследствие воздействия угольной пыли с низким содержанием свободной двуокиси кремния, характеризуется в большинстве случаев доброкачественным течением с развитием диффузно-склеротического пневмосклероза вокруг скопившейся в легких пыли.

Симптомы антракосиликоза. У большинства больных (80-90%) констатируют начальную интерстициальную или диффузно-склеротическую форму (I стадия), обозначаемую рентгенологическим кодом s, и близкую к ней по своей клинической сущности, течению и осложнениям мелкоузелковую - код р. При неосложненном антракосиликозе практически не наблюдаются изменения.

Начальные формы антракосиликоза, как и силикоза, при отсутствии осложнений имеют маловыраженную клиническую симптоматику. Общее состояние больных длительно остается удовлетворительным. Путем расспроса удается выявить довольно однотипные жалобы: кашель, боли в груди, одышку. Кашель небольшой, преимущественно сухой, иногда с отделением мокроты по утрам. Боли в груди локализуются в межлопаточной области или в нижнебоковых отделах легких и нередко усиливаются при глубоком вдохе, что свидетельствует, скорее всего об их плевральном происхождении. Одышка беспокоит только при значительной физической нагрузке или при работе в респираторе.

Патологическая анатомия антракосиликоза. Угольная пыль вызывает развитие плотных, темного цвета клеточно-пылевых очажков, представляющих собой скопления клеточных элементов с поглощенными частицами угля и реактивным пневмосклерозом. Указанные уплотнения расположены по всем легочным полям и особенно в субплевральных и в прикорневых зонах.

При выраженном антракосиликозе легкие имеют темный, иногда почти черный цвет вследствие скопления угля, сравнительно равномерно распределяющегося по всем легким.

При далеко зашедшем процессе с большим скоплением пыли значительные участки легких оказываются безвоздушными, однородной плотной консистенции, серо-черного цвета - антракотическая индурация легких. Как правило, процесс сопровождается картиной хронического бронхита с метаплазией эпителия, склерозом бронхиальных желез и гладких мышц, с клеточной инфильтрацией стенок бронхов. В просвете бронхов присутствуют слизь, кониофаги, лейкоциты. В легких вокруг пылевых скоплений, в толще плевры, вокруг сосудов и бронхов отмечается разрастание коллагеновых волокон. Стенки альвеол утолщены. Иногда наблюдается их бронхиализация. Местами пыль и клеточные элементы полностью обтурируют лимфатические пути. Постепенно их просвет облитерируется за счет разрастания соединительной ткани. Вокруг пылевых скоплений имеются участки очаговой эмфиземы легких. Отмечаются выраженные изменения лимфатических узлов легких: они увеличены в размерах, плотны, серо-черного цвета. При микроскопическом исследовании виден лимфостаз за счет больших скоплений пыли, вытесняющей лимфоидную ткань, и склероз лимфатических узлов.

При антракосиликозе от воздействия угольно-породной пыли с большим содержанием свободной двуокиси кремния склеротический процесс в легких наиболее выражен, а коллагеновые волокна имеют «вихреобразное» расположение с формированием силикотических узелков. Осложнения при антракосиликозе обычно связаны с отложением в легких больших количеств пыли, нарушающих лимфообращение, гемодинамику и вентиляцию легких. К ним относится прежде всего развитие эмфиземы в сохранившихся участках легких. Нередко присоединяется неспецифическая бронхолегочная инфекция с развитием очаговой пневмонии, бронхоэктазов, хронического гнойного бронхита. Легочные профпатологии работников угольных шахт относят к антракозам, которые, в свою очередь, по степени тяжести подразделяются на стадии. В дальнейшем развитие заболевания возможно по двум направлениям: узелковая (интерстициальная) форма антракоза и узловая форма антракоза, которые характеризуются более тяжелым течением и заканчиваются, как правило, инвалидизацией (Шпагина, 2010).

# 1.6 Узелковая форма антракоза

# Узелковая (интерстициальная) форма антракоза (она же пневмокониоз, иногда хронический профессиональный обструктивный бронхит). Заболевание характеризующееся фиброзным интерстициальным замещением легочной ткани . Возникает в результате постоянной и длительной ингаляции угольной пыли с большим содержанием силикатов. Характеризуется образованием фиброзных узелков приводящих к бронхиальной обструкции и функциональным нарушениям легких. Заболевание развивается в следствии накопления в альвеолах угольной пыли в дальнейшем поглощаемой альвеолярными макрофагами. Макрофаги, поглощая угольные частички, погибают и разрушаются выделяя в ткань ферменты деструктивно на нее влияющие (в первую очередь матричная металопротеиназа и провоспалительные цитокины), в результате чего развивается местный хронический воспалительный процесс приводящий к замещению легочной ткани на соединительную. Несмотря на тяжелые последствия, заболевание считается легкой формой пневмокониоза, в связи с тем что при интерстициальной форме фиброзные процессы имеют локальный характер и не приводят к полной потере легочной функции(Бабанов, 2010).

# 1.7 Узловая форма антракоза

# Узловая форма антракоза (она же антракосиликоз, прогрессирующий массивный фиброз) характеризуется слиянием угольных макул с соответствующим образованием крупных фиброзных зон, принимающих форму узлов. Патогенез данной формы заболевания сходен с интерстициальной формой антракоза, отличаясь только масштабами патологического процесса. Данная форма заболевания способна приводить к полной потере легкими дыхательных функций (Иванов, 1996)

# 1.8 Хроническая обструктивная болезнь легких

# Является одной из самых распространенных патологий, вызывающих перманентное воспаление органов дыхательной системы.

# С этой болезнью связан ген α1-антитрипсина. В начале 1960х годов из человеческой сыворотки был выделен трансингибиторный протеин, названный α1антитрипсином, или ААТ. ААТ - это гликопротеин острой фазы, он подавляет как трипсин, так и целый ряд серинпротеиназ, а его главная физиологическая роль заключается в ингибировании протеолитического энзима - нейтрофильной эластазы . Дальнейшее изучение ААТ выявило связь между его дефицитом и хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ). Далее были изучены структура, функции и клиническое значение этого протеиназного ингибитора (PI) и показано его аутосомнорецессивное наследование. Дальнейшее наблюдение за пациентами с ХОБЛ, ассоциированных с ААТ, выявило, что курение значительно ухудшало их состояние и укорачивало жизнь почти на 20 лет . Развитие способов изучения протеина позволило обнаружить новое число выриантов этого протеина, например дефектную аллель Z. Было показано, что некоторые ААТдефектные аллели связаны не только с ХОБЛ, но и с заболеваниями печени: например, гомозиготный носитель Zаллели был связан с циррозом печени у маленьких детей, тяжелой гепатопатии - с дефектом аллели Mmalton и Mduarte .

# Дальнейший поиск причины связи между заболеваниями легких и недостатком ААТ привел к развитию так называемой протеиназноантипротеиназной теории. В огромном числе исследований было показано, что различные протеолитические энзимы нарушают матричную структуру легкого, что ведет к неадекватной работе легких. ААТ - доминирующий протеиназный ингибитор в бронхоальвеолярном смыве. С недавних пор в распоряжении врачей имеются препараты ААТ, которые реконструируют в легком эластазноингибиторный потенциал сыворотки у больных с дефицитом ААТ. Его применяют внутривенно или в виде аэрозоля.

# Развитие современных технологий открыло новые возможности для анализа ААТассоциированных заболеваний. В 1980х годах ААТген был локализован, клонирован и секвенирован на хромосоме 14 . Затем были клонированы и секвенированы многочисленные дефекты ААТгена, охарактеризованы возможные мутации и их влияние на синтез и функцию ААТ. Клонирование и структурный анализ ААТгена позволили провести генетический синтез гликозилированного человеческого ААТ в фибробластах. Появилась возможность прямого трансфера и локальной экспрессии ААТгена в дыхательных путях in vivo с помощью аденовирусного вектора. Генный продукт ААТ уже можно использовать для внутривенного и ингаляционного введения.

# 1.9 Хроническая гранулематозная болезнь

# Одним из тяжелых наследственных заболеваний является хроническая гранулематозная болезнь. Данной патологией страдают преимущественно дети. Среди них доля заболеваемости у девочек составляет около 20%.

# Болезнь провоцируется генетически запрограммированными изменениями структуры, дефицитом или полным отсутствием фермента НАДФН-оксидазы, который катализирует процесс возобновления составляющих кислорода до активной формы, когда он переходит в супероксид.

# Больные страдают повторными бактериальными инфекциями, заканчивающимися в конце концов летально с формированием в легком множественных гранулем. Исследование состояния фагоцитов и метаболизма нейтрофилов у этих пациентов обнаружило, что эти клетки, в отличие от нормальных нейтрофилов, не продуцируют супероксидный радикал (О2), и, таким образом, фагоцитированные бактерии не убиваются. Для строительства действенного антимикробного кислородного радикала необходим О2оксидредуктазный энзим или NADPHоксидаза, находящаяся в плазматической мембране фагоцитов. Первичным продуктом NADPHоксидазы является супероксидный радикал.

# Было показано, что это заболевание наследуется по аутосомнорецессивному или Хсцепленному рецессивному типу. Это означает, что заболевание генетически гетерогенно и обусловлено как минимум дефектами двух разных генов: один Хсцепленный, другой - аутосомный. Открытие того, что Хсцепленная форма связана с отсутствием гемопротеина - цитохрома b558, позволяет предположить, что эта форма представлена Хсцепленно кодированной компонентой - NADPHоксидазным комплексом. В 1986 г. ген для Ххромосомной, цитохромb558негативной формы заболевания ХГЗ (Xb) был клонирован в соответствии с его хромосомной локализацией . Ген кодирует тяжелую цепь цитохрома b558. Позже была разъяснена основа цитохромb558активной формы ХГЗ (AB) с дефектом в αцепи гена. Помимо этих двух форм, при которых отсутствует мембранный цитохром в одной из цепей, открыли аутосомнорецессивную цитохромb558позитивную форму СПВ (AB+), которая связана с отсутствием второго, цитозольного компонента NADPHоксидазного комплекса . ХГЗ - очень редкое заболевание, поэтому методы генной терапии для него не разработаны, хотя теоретически терапия его возможна методом трансфера гена.

# 1.10 Силикоз

# Силикоз, интерстициальная болезнь легких в результате вдыхание кристаллического кремнезема, характеризуется хроническим воспалением, которое приводит к тяжелым легочным фиброзным изменениям, которая распространена среди шахтеров. Провоспалительные цитокины, такие как TNFα и IL-1, участвуют в образование этих поражений. Статистически значимая связь была обнаружена между тяжестью заболевания и полиморфизмом TNFα в -238 положении. Вне зависимости от тяжести заболевания, TNFα-308 и IL-1RA + 2018 вариантам присвоен повышенный риск наличия болезни (Yucesoy et al., 2001a, 2001b). Для полиморфизмов TNFα в позициях -238, -376, -308 также были обнаружены связи с силикозом у южноафриканских шахтеров (Corbett et al., 2002).

# 1.11 Пневмокониоз работников угольных шахт (ПК)

# Заболевание, которое чаще всего связывают с деятельностью по добыче угля. Заболевание не является быстроразвивающимся; обычно требуется не менее десяти лет, чтобы появились его первые симптомы, а зачастую и больше, если интенсивность воздействия низкая. Начальная стадия заболевания говорит о повышенном содержании пыли в легких, и может проявляться в виде немногочисленных симптомов. Однако по мере развития заболевания риск перехода к намного более серьезной форме прогрессивного выраженного фиброза повышается.

# Пневмокониозы от воздействия пыли различных разновидностей чистого углерода (карбокониозы) встречаются редко. Графит, сажа, кокс, алмазы обладают слабыми фиброгенными свойствами. Они могут вызвать развитие пневмокониозов при длительном стаже работы в условиях значительных концентраций пыли. Легочный процесс у таких больных характеризуется слабо выраженным диффузно-склеротическим пневмофиброзом с клеточно-пылевыми очажками. Клиническая картина малосимптомная, течение неосложненных форм доброкачественное. Прогрессирования заболевания без дополнительного воздействия пыли кварца или присоединения бронхолегочной инфекции, как правило, не наблюдается. Среди многочисленных разновидностей углерода, обладающих пылеобразующими свойствами, наибольшее промышленное значение имеет уголь, добыча которого связана с выделением смешанной угольно-породной пыли.

# ПК характеризуется хроническим воспалением и узелковыми фиброзными поражениями, которые как правило приводят к прогрессирующему фиброзу. В исследованиях посвященных связи полиморфизмов гена TNFα и развитием ПК, частота вариантов TNF-308 было значительно увеличено у бельгийских шахтеров с ПК, по сравнению с шахтерами без заболеваний легких (Zhai et al., 1998). TNF-308 и LTA были исследованы в эпидемиологическом исследовании заболеваемости французских шахтеров, которые дифференцировано подвергались воздействию пыли и сигаретного дыма, при этом полиморфизм LTA NcoI оказался связан с ПК (Nadif et al., 2003). Ассоциацию варианта полиморфизма гена TNFα -308 с узелковым ПК обнаружили в выборки шахтеров из Японии и Кореи (Wang et al., 2005; Kim et al., 2002).

# 1.12 Прогрессивный массивный фиброз (ПМФ)

# ПМФ является тяжелой формой пневмокониоза угольщиков и характеризуется массивным фиброзным рубцеванием, что приводит к исчезновению нормальной легочной структуры. В исследовании проведенном Тайванскими ученными не было выявлено значимой ассоциации между легочным фиброзом и генами цитокинов, HLA, TNF-a, TGF-b1, IL-10 и IFN-g, в то же время в исследовании ученных из США установлено влияния на развитие легочного фиброза полиморфизмов генов (IL)-1, IL-6, TNFa, TGF-b1, VEGF, ICAM и MMP2 найдена значимая ассоциация полигенотипа VEGF +405/ICAM-1/+241/IL-6 -174 на наличие и тяжесть заболевания (Yucesoy et al., 2001). В исследовании «случай-контроль» бывших угольщиков, не найдено значимых ассоциаций между ПМФ и полиморфизмами генов GSTP1, GSTT1 и MnSOD (Yucesoy et al., 2005). Однако эти данные не исключает возможности того, что совместно с другими генетическими и экологическими факторами, гены антиоксидантной защиты могут играть существенную роль в патогенезе воспалительных и фиброзных заболеваний легких. Наличие таких противоречивых публикаций делает изыскания в данной области, актуальными.

# ВЫВОДЫ

#

# . Анализ литературных источников по генетической предрасположенности к хроническим легочным профессиональным заболеваниям у шахтеров свидетельствует о значительной роли цитокинов в развитии воспалительных процессов, в то же время значимость генетического полиморфизма интерлейкинов в развитии антракозов изучена недостаточно.

# 2. Частоты распределения генотипов интерлейкинов IL1β (C-511T) и IL6(C-174G) соответствовали закону Харди-Вайнберга, по IL-12β(A-1188C) в группе «Антракоз» наблюдается отклонения частот распределения за счет увеличения частоты выявления гозмоигот по мажорному аллелю.

# . Установлено, что гомозиготные варианты генотипов по минорному аллелю IL1β(С-511T) ассоциированы с риском развития антракозов, в том числе и его наиболее осложненной формы - антракосиликоза.

# . Носители гомозиготного варианта по минорному аллелю IL6 имеют повышенный риск развития хронического пылевого бронхита, при воздействии провоцирующих факторов производственной среды.

# СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аркина, А. И. Пневмокониозы / А. И. Аркина, Н. А. Суховей, М. Г. Омельяненко - Гос. образовательное учреждение высш. проф. образования "Ивановская гос. мед. акад. Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию", Каф. факультетской терапии и проф. болезней Иваново: ИвГМА Росздрава, 2009. - 356 с.

2. Бабанов, С. А. Пневмокониозы от воздействия производственной пыли различной степени фиброгенности / С. А. Бабанов, П. В. Гайлис // Журнал для врачей «Трудный пациент». - 2010. - Вып. 5. - С. 35.

3. Басанец, А. В. О классификации пневмокониозов: новая редакция международной классификации труда 2000 года / А. В. Басанец // Украiнський пульмонологичный журнал. - 2003. - № 4. - C. 12-15.

4. Бойчук, Н. В. Гистология. Учебник для вузов / Н. В. Бойчук [и др.]. - М.: ГЭОТАР-Мед, 2001. - 694 с.

5. Захаренков, В. В. Гигиеническая оценка условий труда и профессионального риска здоровья работников угольных шахт / В. В. Захаренков, В. В. Кислицына. - Новокузнецк, 2013. - С 15-18.

6. Иванов, С. И. Классификация пневмокониозов / Методические рекомендации. - Москва, 1996. - Деп. в НИИ медицины труда РАМН 15.03.96, № 95-235.

7. Смольникова, М. В. Полиморфизм генов цитокинов при атопической бронхиальной астме / М. В. Смольникова, С. В. Смирнова, О. С. Тютина. - Красноярск, 2013. - С 4-8.

8. Палеев, Н. Р. Болезни органов дыхания / Н. Р. Палеев - М.: Медицина, 2000. - 700 с.

9. Хорошилова, Л. С. О профессиональной заболеваемости работников угольной отрасли промышленности Кузбасса / Л. С. Хорошилова, Л. М. Табакаева, Д. В. Харин // Безопасность труда в промышленности. - М., 2008. - № 10. - С. 10 - 54.

10. Худолей, В. В. Канцерогены: характеристики, закономерности, механизмы действия / В. В. Худолей - СПб., 1999. - 419с.

11. Цимбал, А. В. Психологические особенности шахтеров, переживших витальную угрозу в ситуации аварии / А. В. Цимбал // Автореф. дис. канд. псих. наук. - СПб., 2013. - 159 с.

12. Шибанова, Н. Ю. Исследование особенностей питания шахтёров Кузбасса / Н. Ю. Шибанова // Казанский медицинский журнал. - Казань, 2008. - № 2. - С. 201 - 203.

13. Шпагина, Л. Н. Профессиональная патология у рабочих промышленных предприятий.- Новокузнецк, 2010. - С. 158-160.

14. Шпагина, Л. Н. Оценка биологического возраста и темпа старения как показателя состояния здоровья шахтёров Кузбасса / Л. Н. Шпагина, С. Н. Филимонов // Фундаментальные исследования. - М., 2013. - № 7-3. - С. 666 - 669.

15. Atkinson, J. J. Matrix metalloproteinase-9 in lung remodeling / J. J. Atkinson, R. M. Senior // Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol. - 2003. - № 28 (1). - Р. 12-24.

. Baecher-Allan, C. M. PCR analysis of cytokine induction profiles associated with mouse strain variation in susceptibility to pulmonary fibrosis / C. M. Baecher-Allan, R. K. Barth // Reg. Immunol. - 1993. - №5 (3-4). - Р. 207-217.

. Borm, P. A. Genotype and phenotype in susceptibility to coal workers’ pneumoconiosis. The use of cytokines in perspective / P. A. Borm, R. F. Schins // Eur Respir. - 2001. - №18 (32). - Р. 127-133.

. Corbett, E. L. Poly- morphisms in the tumor necrosis factor-alpha gene promoter may predispose to severe silicosis in black South African miners / E. L. Corbett [et al.]. // Am. J. Respir. Crit. Care Med. - 2002. - № 165 (5). - Р. 690-693.

. Dean, M. Genetic restriction of HIV-1 infection and progression to AIDS by a deletion allele of the CKR5 structural gene. Hemophilia Growth and Development Study, Multicenter AIDS Cohort Study, Multicenter Hemophilia Cohort Study, San Francisco City Cohort, ALIVE Study / M. Dean [et al.]. // Science. - 1996. - № 27 (52). - Р. 18-21.

. Schins, R. P. Mechanisms and mediators in coal dust induced toxicity: a review / R. P. Schins, P. J. Borm // Ann. Occup. Hyg. - 1999. -№ 43 (1). Р. 7-33.

. Yucesoy, B. Lack of association between antioxidant gene polymorphisms and progressive massive fibrosis in coal miners / B. Yucesoy [et al.]. // Thorax. - 2005. - № 60 (6). - Р. 492-495.

. Selman, M. Idiopathic pulmonary fibrosis: prevailing and evolving hypotheses about its pathogenesis and implications for therapy / M. Selman, T. E. King, A. Pardo // Ann. Intern. Med. - 2001. - № 134 (2). - Р. 136-151.

. Poller, W. DNA polymorphisms of the alpha 1-antitrypsin gene region in patients with chronic obstructive pulmonary disease / W. Poller, C. Meisen, K. Olek // Eur. J. Clin. Invest. - 1990. - № 20 (1). - Р. 1-7.

. Piguet, P. F. Requirement of tumour necrosis factor for development of silica-induced pulmonary fibrosis / P. F. Piguet [et al.]. // Nature. - 1990. - № 34. - Р. 245-247.

. Selman, M. Idiopathic pulmonary fibrosis: prevailing and evolving hypotheses about its pathogenesis and implications for therapy / M. Selman, T. E. King, A. Pardo // Ann. Intern. Med. - 2001. - № 134 (2). - Р. 136-151.

. Zhang, Y. Enhanced IL-1 beta and tumor necrosis factor-alpha release and messenger RNA expression in macrophages from idiopathic pulmonary fibrosis or after asbestos exposure / Y. Zhang [et al.]. // J. Immunol. - 1993. - № 150 (9). - Р. 48-56.

. Raines, E. W. Interleukin-1 mitogenic activity for fibroblasts and smooth muscle cells is due to PDGF-AA / E. W. Raines, S. K. Dower, R. Ross // Science. - 1989. - № 24 (48). - Р. 393-396.

. Piguet, P. F. Interleukin 1 receptor antagonist (IL-1ra) prevents or cures pulmonary fibrosis elicited in mice by bleomycin or silica / P. F. Piguet [et al.]. // Cytokine. - 1993. -№ 5 (1). - Р. 57-61.

. Rolfe, M. W. Interleukin-1 receptor antagonist expression in sarcoidosis / M. W. Rolfe [et al.]. // Am. Rev. Respir. Dis. - 1993. - № 148 (5). - Р. 13-18.

. Smith, D. R. Increased interleukin-1 receptor antagonist in idiopathic pulmonary fibrosis A compartmental analysis / D. R. Smith [et al.]. // Am. J. Respir. Crit. Care Med. - 1995. - № 151 (6). - Р. 65-73.

. Shahar, I. Effect of IL-6 on alveolar fibroblast proliferation in interstitial lung diseases / I. Shahar [et al.]. // Clin. Immunol. Immunopathol. - 1996. - № 79 (3). - Р. 244-251.

. Yoshida, M. A histologically distinctive interstitial pneumonia induced by overexpression of the interleukin 6, transforming growth factor beta 1, or platelet-derived growth factor B gene / M.Yoshida [et al.]. // Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. - 1995. - № 92 (21). - Р. 70-74.

33. Ishii, T. GlutathioneS-transferase P1 (GSTP1) polymorphism in patients with chronic obstructive pulmonary disease /T. Ishii [et al]. // Thorax. - 1999. - № 54 (8). -Р. 693-696.

. Yucesoy, B. Association of tumor necrosis factor-alpha and interleukin-1 gene polymorphisms with silicosis / B. Yucesoy [et al.]. // Toxicol. Appl. Pharmacol. - 2001b. - № 172 (1). - Р. 75-82.

. Zhai, R. Polymorphisms in the promoter of the tumor necrosis factor-alpha gene in coal miners / R. Zhai [et al.]. // Am. J. Ind. Med. - 1998. - № 34 (4). - Р. 318-324.

. Nadif, R. Effect of TNF and LTA polymorphisms on biological markers of response to oxidative stimuli in coal miners: a model of gene-environment interaction Tumour necrosis factor and lymphotoxin alpha / R. Nadif [et al.]. // Med. Genet. - 2003. - № 40 (2). - Р. 96-103.

. Wang, X. T. Antithetical effect of tumor necrosis factor-alphagene polymorphism on coal workers’ pneumoconiosis (CWP) / X. T. Wang [et al.]. // Am. J. Ind. Med. - 2005. - № 48 (1). - Р. 24-29.

. Kim, K. A. Tumor necrosis factor-alpha gene promoter polymorphism in coal workers’ pneumoconiosis / K. A. Kim [et al.]. // Mol. Cell. Biochem. - 2002. - № 24-25 (1-2). - Р. 205-209.

. Yucesoy, B. Lack of association between antioxidant gene polymorphisms and progressive massive fibrosis in coal miners / B.Yucesoy [et al.]. // Thorax. - 2005. - 60 (6). - Р. 492-495.