

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ ДОНЕЦКОЙ НАРОДНОЙ РЕСПУБЛИКИ
ГОСУДАРСТВЕННАЯ ОБРАЗОВАТЕЛЬНАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ ВЫСШЕГО
ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ «ДОНЕЦКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ М. ГОРЬКОГО»

На правах рукописи

НИКОЛЕНКО ОЛЬГА ЮРЬЕВНА

УДК 616.24+613.6+614.7-084:621-051

**ГИГИЕНИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА РИСКА РАЗВИТИЯ И ПРОФИЛАКТИКА
ПРОФЕССИОНАЛЬНЫХ ПЫЛЕВЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ОРГАНОВ
ДЫХАНИЯ У ГОРНОРАБОЧИХ УГОЛЬНЫХ ШАХТ
(производственно-экспериментальные исследования)**

14.02.01 – гигиена

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Донецк-2020

Работа выполнена в Государственной образовательной организации высшего профессионального образования «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького» Министерства Здравоохранения Донецкой Народной Республики

Научный консультант: доктор медицинских наук, профессор **Ластков Дмитрий Олегович**, ГОО ВПО ДОННМУ ИМ. М. ГОРЬКОГО, заведующий кафедрой гигиены и экологии

Официальные оппоненты: доктор медицинских наук, профессор **Латышевская Наталья Ивановна**, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующая кафедрой общей гигиены и экологии

доктор медицинских наук, профессор **Агарков Владимир Иванович**, ГОО ВПО ДОННМУ ИМ. М. ГОРЬКОГО, профессор кафедры общественного здоровья, здравоохранения, экономики здравоохранения

доктор медицинских наук **Капранов Сергей Владимирович**, Государственная служба «Алчевская городская санитарно-эпидемиологическая станция» Министерства здравоохранения Луганской Народной Республики, Исполняющий обязанности главного государственного санитарного врача г. Алчевска и Перевальского района

Ведущая организация: Республиканский центр профпатологии и реабилитации Министерства Здравоохранения Донецкой Народной Республики, г. Донецк

Защита состоится 05 июня 2020 года в 10:00 на заседании Диссертационного совета Д 01.022.05 при ГОО ВПО ДОННМУ ИМ. М. ГОРЬКОГО по адресу: 283003, г. Донецк, пр. Ильича, 16. Тел. (062) 344-41-51, факс: (062) 344-41-51, e-mail: spec-sovet-01-022-05@dnmu.ru

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ГОО ВПО ДОННМУ ИМ. М. ГОРЬКОГО по адресу: 283003, г. Донецк, пр. Ильича, 16.

Автореферат разослан апреля 2020 года

Ученый секретарь
Диссертационного совета Д 01.022.05
к. мед. н., доцент

Ю. И. Стрельченко

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования. Заболевания органов дыхания занимают первое место среди профессиональных заболеваний в угольной промышленности. Профессиональная заболеваемость остается сложной гигиенической и социально-экономической проблемой. Пылевые заболевания органов дыхания (ПЗОД) сопровождаются стойкой утратой трудоспособности пострадавших с последующей их инвалидизацией (Кундієв Ю. І., 2009; Мингазова С. Р., 2009; Павловская Н.А., 2009; Крючкова Е.Н., 2016; Земсков А.Н., 2017).

Одним из приоритетных направлений профилактической медицины является изучение общих закономерностей и механизмов влияния на человека факторов производственной среды, в первую очередь пыли (Измеров Н.Ф., 2000). Уровень запыленности воздуха на рабочих местах горнорабочих угольных шахт определяется склонностью шахтных пластов к пылеобразованию. Вследствие этого при анализе причин и механизмов, которые определяют уровни концентрации пыли в воздухе, традиционно обращаются к оценке пылеобразующих свойств угля (Суханов В.В., 1990). Условно все факторы, влияющие на пылеобразование, по их происхождению можно подразделить на горно-геологические и производственно-технические. Первые определяют количество пыли и породы, образующейся при разрушении угля (содержание свободного SiO_2 , крепость, влажность и состав веществ угля и т.п.), другие – переход пыли в зависшее состояние (способ и режим разрушения угля, мощность и угол падения пласта, скорость движения воздушной струи и др.) (Чеботарев А.Г. и соавт., 2016).

Как известно из литературных данных (Трунова О.А., 2000; Pilch W. et al., 2013; Kim K. et al., 2014), показатели эндокринной системы (кортизол) и клетки иммунной системы тесно взаимосвязаны и реагируют на стрессорные воздействия. Возникновение и характер стресса определяются не только действием раздражителя, но и реактивностью организма в момент воздействия стрессора (Кузьменко Е.В., 2013). Одной из причин развития профессиональных и производственно обусловленных заболеваний является снижение иммунологической реактивности организма (Юдина Т. В., 2013).

При наличии общего этиологического фактора (пыли), ПЗОД имеют общие звенья патогенеза и общие симптомы (кашель, одышку). Выявление многих сходных механизмов в формировании хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) и пневмокониоза (Пн) является основой для разработки реабилитационных программ по синдрому-патогенетическому принципу (Бондаренко Г. А., 2006; Бодаченко Т. П., 2009).

В существующих работах (Суханов В.В., 1990; Корж Е.В., 2000) предпринимались попытки оценить динамику развития ПЗОД, однако при этом использовались либо гигиенические, либо иммунологические и биохимические показатели. Вместе с тем, комплексная оценка гигиенических, физиологических, биохимических и иммунологических показателей, как в производственных условиях, так и в эксперименте не проводилась. Не сопоставлялись данные исследований по людям и экспериментальным

животным. В этих исследованиях речь шла только о первичной профилактике, т.е. отсутствуют данные экспериментальных исследований по обоснованию вторичной профилактики.

Таким образом, существует настоятельная потребность в корректном прогнозе риска развития Пн и ХОБЛ у горнорабочих угольных шахт и разработке эффективных методов вторичной профилактики данных заболеваний на экспериментальных моделях, что позволит предотвратить развитие и прогрессирование ранних форм пылевых заболеваний легких и сохранить активное трудовое долголетие горнорабочих угольных шахт.

Степень научной разработанности темы исследования.

Многочисленные работы отечественных и зарубежных авторов посвящены изучению влияния пылевого фактора на организм горнорабочих угольных шахт. В основном эти работы посвящены изучению горно-геологических и производственно-технических факторов, влияющих на пылеобразование. Отдельные работы посвящены изучению нарушений иммунитета и биохимических показателей у горнорабочих угольных шахт. Недостаточно изучены особенности патогенеза Пн и ХОБЛ, их сходства и различия. Известные экспериментальные модели данных заболеваний трудоемки и требуют специального оборудования – камер по запылению животных, срок их воспроизведения очень длительный. Существующие модели не отражают всех нарушений иммунитета, аутоиммунитета и показателей пуринового обмена, а также состояния системы «оксиданты-антиоксиданты». Разработанные методы вторичной профилактики заболеваний ПЗОД у горнорабочих недостаточно эффективны. Нет эффективных математических моделей прогнозирования развития Пн и ХОБЛ. Данное исследование позволит восполнить существующие пробелы.

Связь работы с научными программами, планами и темами.

Диссертация выполнена в рамках трех комплексных межкафедральных НИР кафедр гигиены и экологии; микробиологии, вирусологии и иммунологии; профессиональных заболеваний и радиационной медицины: 1. „Вивчення клінічних особливостей основних професійних захворювань і отруєнь у гірників вугільних шахт і їхнє лікування» № госреєстрації 0105U008709 (шифр темы УН 06.02.01, строки выполнения 2006-2009 гг.); 2. «Виявлення особливостей професійних і обумовлених виробництвом захворювань у найбільш чисельних груп, профілактика і лікування» № госреєстрації 0109U008728, (шифр темы УН 06.02.01, строки выполнения 2009-2013 гг.); 3. «Выявить клинико-функциональные особенности основных профессиональных заболеваний и острых отравлений у горнорабочих угольных шахт» (шифр темы УН 16.02.21, 2016-2019 гг.). Автор являлась ответственным исполнителем во всех НИР.

Цель исследования: в производственно-экспериментальных исследованиях разработать новые подходы к оценке риска развития и вторичной профилактики пылевых профессиональных заболеваний органов дыхания у горнорабочих угольных шахт.

Задачи исследования:

1. Оценить риск развития Пн и ХОБЛ профессиональной этиологии в зависимости от дозы пыли.
2. Проанализировать патогенез развития Пн и ХОБЛ вследствие действия пыли как хронического стрессорного фактора.
3. Создать экспериментальные модели Пн и ХОБЛ, патогенетически сходные с данными заболеваниями у горнорабочих угольных шахт.
4. Разработать методы вторичной профилактики хронических пылевых заболеваний горнорабочих угольных шахт на экспериментальных моделях Пн и ХОБЛ.
5. Оценить эффективность методов вторичной профилактики хронических пылевых заболеваний горнорабочих угольных шахт на экспериментальных моделях Пн и ХОБЛ.
6. Разработать математическую модель прогнозирования развития хронических ПЗОД у горнорабочих угольных шахт.
7. Обосновать методические подходы к вторичной профилактике развития хронических ПЗОД у горнорабочих угольных шахт.

Объект исследования: влияние пылевого фактора на физиологические, иммунологические, биохимические и гормональные показатели функционального состояния организма горнорабочих угольных шахт; эффективность вторичной профилактики на экспериментальных животных (морфологические, иммунологические и биохимические показатели).

Предмет исследования: методы прогнозирования воздействия пылевого фактора у горнорабочих угольных шахт и вторичной профилактики на экспериментальных моделях.

Научная новизна полученных результатов.

На основании анализа профессионально-гигиенических данных разработаны новые подходы к оценке риска развития Пн и ХОБЛ у горнорабочих угольных шахт.

При исследовании функции внешнего дыхания, иммунной системы и биохимических показателей установлены особенности патогенеза развития Пн и ХОБЛ.

Впервые созданы экспериментальные модели на крысах Пн и ХОБЛ, патогенетически сходные с данными заболеваниями у горнорабочих угольных шахт и подтвержденные морфологическими исследованиями легких и бронхов экспериментальных животных, показателями иммунной системы и биохимическими показателями.

Разработаны новые методы вторичной профилактики хронических пылевых заболеваний и проверена их эффективность в экспериментальных моделях Пн и ХОБЛ.

Разработана оригинальная математическая модель прогнозирования риска развития хронических ПЗОД у горнорабочих угольных шахт.

Теоретическая и практическая значимость полученных результатов.

Теоретическая значимость заключается в создании оригинальных экспериментальных моделей Пн и ХОБЛ. Полученные результаты могут быть использованы для проведения дальнейших исследований в области вторичной

профилактики ПЗОД. Создана математическая модель прогнозирования риска развития Пн и ХОБЛ, при использовании всех факторов эффективность модели прогнозирования развития исследуемых заболеваний может достигать 100%, корректность модели - 97,61%.

Результаты, полученные в исследовании, могут быть применены в разработке нормативных и регулирующих актов Министерства здравоохранения в части, касающейся организации периодических медицинских осмотров горнорабочих угольных шахт. Полученные результаты могут быть использованы в работе врачей-профпатологов, специалистов профпатологических лечебно-экспертных комиссий, специалистов по медицине и охране труда, специалистов фонда социального страхования от несчастных случаев на производстве и профзаболеваний и других, будут способствовать объективизации процедуры постановки диагноза и установления причинно-следственной связи заболеваний с условиями труда, повышению эффективности работы в отношении оздоровления условий труда и профилактики пылевой патологии. Материалы работы могут быть применены в учебном процессе кафедр медико-биологического и клинического профиля.

Методы исследования: гигиенические (расчет стажевой пылевой нагрузки); физиологические (исследование функции внешнего дыхания); иммунологические (показатели клеточного, гуморального, аутоиммунитета); биохимические (показатели пуринового обмена, оксидантно-антиоксидантной системы, уровень кортизола); моделирование пылевых заболеваний в эксперименте на крысах; морфологические (для подтверждения адекватности экспериментальных моделей); статистические (параметрические и непараметрические, факторный и дискриминантный анализ) - для обработки полученных данных.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Применение дозного подхода при оценке пылевого фактора позволяет оптимизировать прогнозирование риска развития Пн и ХОБЛ.

2. При Пн и ХОБЛ имеются общие нарушения функции дыхания (ФЖЕЛ, ПОС, ОФВ1) и общие патогенетические звенья, что проявляется в аналогичных изменениях иммунологических показателей (системные нарушения аутоиммунитета).

3. Различия в патогенезе Пн и ХОБЛ заключаются в иммунологических (состояние клеточного и гуморального звена иммунитета, аутоиммунитета к антигенам легких и бронхов) и биохимических показателях (уровня оксидантов и антиоксидантов, продуктов пуринового обмена).

4. Разработанные экспериментальные модели Пн и ХОБЛ отражают морфологические изменения в легких и бронхах, нарушения иммунологических и биохимических показателей, аналогичные таковым у горнорабочих.

5. Для вторичной профилактики Пн целесообразно использовать Аллопуринол и преднизолон, а для ХОБЛ - полиоксидоний, альфа-липон и дексаметазон.

6. Разработанная оригинальная математическая модель прогнозирования Пн и ХОБЛ у горнорабочих обладает высокой эффективностью и корректностью.

Степень достоверности результатов проведенных исследований подтверждается наличием первичной научной документации: протоколов историй болезни и амбулаторных карт, бланков анализов, журналов исследований у больных горнорабочих и экспериментальных животных, результатов статистической обработки полученных данных, рабочих таблиц. Исследования выполнены на аппаратуре, которая прошла государственный метрологический контроль и имеет высокую достоверность. Результаты получены с помощью методик, являющихся общепринятыми в мировой гигиенической науке. Достоверность основных положений и выводов обусловлена высоким научным и методическим уровнем проведенных исследований и подтверждена адекватной статистической обработкой.

Апробация результатов диссертации. Апробация проведена на научно-практической конференции молодых ученых: „Актуальные проблемы клинической, экспериментальной, профилактической медицины, стоматологии и фармации» (2007-2009 гг., г. Донецк); научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы профилактики, диагностики и лечения профессиональных заболеваний» (2009, 2010 гг., г. Донецк); The Seventh International Scientific Teleconference «New technology in medicine – 2010» (г. Санкт-Петербург, 2010г.); на V Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю «Актуальні питання медицини праці та промислової екології» (2011 р.); науково-практичної конференції з міжнародною участю «Здоров'я працюючих», 8-9 листопада (2012г.); науково-практичної конференції з міжнародною участю «Актуальні проблеми гігієни і екології» (2012); I-III Міжнародному медичному форумі Донбасу «НАУКА ПОБЕЖДАТЬ... БОЛЕЗНЬ»(2017-2019г.); International Conference “Scientific Research of the SCO Countries: Synergy and Integration” (2019, Beijing, China); международной X научно-практической конференции он-лайн «Состояние здоровья: медицинские, социальные и психолого-педагогические аспекты» (2019, Россия-Монголия-Армения-Болгария-ДНР).

Апробация работы состоялась на межкафедральном заседании сотрудников кафедры гигиены и экологии, медицинской физики, математики и информатики, микробиологии, вирусологии и иммунологии, общественного здоровья, здравоохранения, экономики здравоохранения, пропедевтики педиатрии ГОО ВПО ДОННМУ ИМ. М. ГОРЬКОГО (протокол № 5 от 13.12.2019).

Внедрение в практику результатов исследования.

Материалы диссертации внедрены в практику КЛПУ «Донецкая областная клиническая больница профессиональных заболеваний» (2009); НИИ медико-экологических проблем Донбасса и угольной промышленности (2009); Центральной научно-исследовательской лаборатории Харьковского (2009) и Донецкого национального медицинского университета (2019); ГУ ИНВХ им. В.К. Гусака АМНУ (2009); Республиканского центра профпатологии и

реабилитации МЗ ДНР (2019); в педагогический процесс кафедр гигиены и экологии, гигиены ФИПО, патологической физиологии, микробиологии, вирусологии и иммунологии, профессиональных заболеваний и радиационной медицины ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького» (2009-2019 гг.).

Личный вклад соискателя. Диссертация является самостоятельным научным трудом соискателя. Автором под руководством научного консультанта определены цель и задачи исследования, самостоятельно проведен патентный поиск и анализ научной литературы по данной теме. Автором лично проведен сбор, изучение, анализ и обобщение полученных данных. Исследования морфологических препаратов экспериментальных животных проводились на кафедре патологической анатомии ГОО ВПО ДОННМУ ИМ. М. ГОРЬКОГО, функции внешнего дыхания горнорабочих - в Республиканском центре профпатологии и реабилитации МЗ ДНР. Соискателем проведен расчет дозы пыли у больных ПЗОД горнорабочих угольных шахт, иммунологические и биохимические исследования крови больных. Автором были созданы экспериментальные модели Пн, синдрома Колине-Каплана и ХОБЛ, адекватность которых подтверждена иммунологическими и биохимическими исследованиями. Разработаны методы вторичной профилактики Пн и ХОБЛ и доказана их эффективность на экспериментальных животных. Создана математическая модель прогнозирования риска развития Пн и ХОБЛ у горнорабочих угольных шахт. Соискателем самостоятельно проведен статистический анализ полученных данных, написаны все разделы диссертации, сформулированы ее основные положения, практические рекомендации и выводы. В работах, выполненных в соавторстве, реализованы идеи соискателя. В процессе выполнения работы не использованы идеи и разработки соавторов.

Публикации. По материалам диссертации опубликовано 39 научных работ, в том числе 19 статей в рецензируемых журналах (8 из них – без соавторов), 3 раздела в монографии, 13 статей в сборниках и материалах научных конференций, 4 патента.

Структура и объем работы. Диссертация изложена на 327 страницах компьютерного текста и состоит из введения, обзора литературы, раздела «материал и методы исследования», четырех разделов собственных исследований, заключения, выводов и списка литературы. Работа содержит 153 таблицы и 27 рисунков. Список источников литературы составляет 231 наименование, из которых 197 изложены кириллицей и 34 латиницей.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования. Иммунологические и биохимические методы исследований, проведенные у больных Пн и ХОБЛ горнорабочих угольных шахт и экспериментальных животных, были выполнены по стандартным общепринятым методикам. Исследования проведены на 530 больных. Все обследуемые – горнорабочие угольных шахт, которые находились на стационарном лечении в терапевтическом отделении

Республиканского центра профпатологии и реабилитации (РЦПиР) г. Донецка с диагнозами: Пн (Основная 1 группа, n=244) и ХОБЛ (Основная 2 группа, n=286). Группу сравнения составили относительно здоровые горнорабочие, длительно контактировавшие с пылью (n=47), которые были отобраны методом случайной выборки, рандомизированы по возрасту и стажу, а так же чьи условия труда совпадали с таковыми у горнорабочих из основных групп. При обследовании у горнорабочих из группы сравнения не выявлено заболеваний внутренних органов и нервной системы. Контрольную группу составили здоровые доноры (n=52). В группы больных Пн и ХОБЛ исследуемых попарно включали горнорабочих угольных шахт из одного города, одного района, одной шахты, одного участка, одной профессиональной группы (таблица 1).

Таблица 1 – Обобщенные данные по материалам, методам и объему исследований больных Пн и ХОБЛ горнорабочих угольных шахт

Группы	Материал исследований	Методы обследования	Число обслед-х и к-во исслед-й
Основная 1 (Пн)	Данные историй болезни и амбулаторных карт, кровь	Статистическая обработка данных, гигиенические, функциональные, иммунологические, биохимические	n=244, >24000
Основная 2 (ХОБЛ)	Данные историй болезни и амбулаторных карт, кровь	Статистическая обработка данных, гигиенические, функциональные, иммунологические, биохимические	n=286, >28000
Сравнения	Данные амбулаторных карт, кровь	Статистическая обработка данных, гигиенические, функциональные, иммунологические, биохимические	n=47, >4700
Контрольная	Кровь	Статистическая обработка данных, функциональные, иммунологические, биохимические	n=52, >5200

Угольные пласты в Донбассе залегают под разными углами наклона к горизонтальной поверхности и в связи с этим подразделяются на: пологие (от 0 до 18°), наклонные (от 19 до 35°), крутонаклонные (от 36 до 55°) и крутые пласты (от 56 до 90°) (Суханов В.В., 2000). В зависимости от залегания угольных пластов исследуемые шахты были разделены на шахты с крутым залеганием (гг. Горловка, Енакиево, Дзержинск) и шахты с пологим залеганием (гг. Донецк, Макеевка, Харцызск, Торез).

В зависимости от степени непосредственного контакта в работе с пылью все профессии горнорабочих были разделены на три группы: 1) Добычный участок (лава): горнорабочий очистного забоя, забойщик, машинист горновыемочных машин, горный мастер, машинист угольного комбайна, начальник участка, механик участка, горнорабочий подземный, горномонтажник; 2) Проходческий забой: проходчик, крепильщик, мастер-взрывник, горнорабочий по ремонту горных выработок, машинист бурового станка; 3) Вспомогательные: электрослесарь, машинист электровоза, машинист подземной установки-опрокидывателя, машинист подъема.

Величину полученной пылевой нагрузки рассчитывали по формуле: $P_n = C \times Q \times t \times N$, мг, где P_n – пылевая нагрузка (мг) на организм работающих за анализируемый отрезок времени ($t \times N$); C – среднесменная концентрация пыли на рабочем месте – средневзвешенная величина за анализируемый отрезок времени, мг/м³; Q – среднесменный объем легочной вентиляции (определяется тяжестью выполняемой работы) – средневзвешенная величина за анализируемый отрезок времени ($t, \times N$) воздействия пыли, м³/мин; t – продолжительность рабочей смены, мин; N – количество смен, отработанных в контакте с пылью.

Допустимую (контрольную) пылевую нагрузку (КПН) рассчитывали по формуле: $KПН = K \times N \times T \times Q$ мг, где КПН – контрольная пылевая нагрузка, N – число смен, отработанных в контакте с пылью; Q – среднесменный объем легочной вентиляции (определяется тяжестью выполняемой работы) – средневзвешенная величина за анализируемый отрезок времени ($t, \times N$) воздействия пыли, м³/мин. Величина превышения КПН = $P_n / КПН =$ фактическая среднемесячная концентрация пыли / ПДК (В.В. Суханов, С.Н. Петулько, 2000).

В первой серии экспериментальных исследований использованы животные (25 крыс – самцов линии «Вистар» с массой тела 200-250 гр.) с моделированием P_n по полной схеме (интратрахеально крысам вводили 1 мл суспензии 50,2% SiO₂ угольно-породной пыли из расчета 50 мг на одну крысу; после чего в корень хвоста крысы трижды вводили по 0,5 мл адьюванта Фрейнда; per os двукратно вводили азатиоприн в дозе 50 мг/кг и четырехкратно - метилурацил в дозе 0,2 мг/кг). Через 10 суток после последнего введения метилурацила животных забивали под эфирным наркозом (таблица 2).

Таблица 2 – Обобщенные данные по материалам, методам и объему исследований экспериментальных животных

Группы	Материал исследований	Методы обследования	Число обследованных и к-во исследований
1 группа Модель Пневмоконоиоза Модель синдрома Колине-Каплана Модель P_n + Аллопуринол Модель P_n + преднизолон	Кровь экспериментальных животных, внутренние органы	Морфологические, биохимические, иммунологические, статистические	n=100, > 4800
2 группа Модель ХОБЛ Модель ХОБЛ + полиоксидоний Модель ХОБЛ + альфа-липон Модель ХОБЛ + дексаметазон	Кровь экспериментальных животных, внутренние органы	Морфологические, биохимические, иммунологические, статистические	n=100, > 4800
3 группа Контрольная (здоровые животные)	Кровь экспериментальных животных, внутренние органы	Морфологические, биохимические, иммунологические, статистические	n=25, >1200

Модель синдрома Колине-Каплана выполняли на 25 белых крысах – самцах линии «Вистар» с массой тела 200-250г. таким образом: животному в корень хвоста вводили 0,5 мл полного адьюванта Фрейнда; на 7-ой день интратрахеально вводили 1 мл суспензии 50,2% SiO₂ угольно-породной пыли из расчета 50мг пыли на одну крысу; на 15 и 34 день в корень хвоста крысе вводили 0,5 мл полного адьюванта Фрейнда; на 29 и 40 день вводили per os цитостатик – азатиоприн в дозе 50 мг/кг; с 16 по 29 день и с 43 по 49 вводили per os метилурацил в дозе 0,2 г/кг. Исследование проводилось 49 дней. Крыс декапитировали под эфирным наркозом.

25 животным (крысам – самцам линии «Вистар» с массой тела 200-250 гр.) с моделью Пн вводили per os Аллопуринол в дозе 25 мг/кг один раз в сутки, через день, на протяжении двух недель. 25 животным (крысам – самцам линии «Вистар» с массой тела 200-250 гр.) с моделью Пн вводили внутримышечно преднизолон в дозе 1,75 мг/кг на одну крысу, на протяжении двух недель, через день.

Во второй серии экспериментальных исследований была получена модель ХОБЛ (25 крыс-самцов линии «Вистар» с массой тела 200-250 гр.) путем двукратного интратрахеального введения взвеси 50,2% SiO₂ угольно - породной пыли. Для дополнительного повреждения бронхов экспериментально был подобран 40% раствор этилового спирта, который в такой дозе не является токсичным, однако вызывает дополнительные повреждения и воспаление бронхов. Это потенцирует вредное воздействие угольно-породной пыли, а также ускоряет развитие ХОБЛ и сокращает время создания модели. Для создания аутоиммунных нарушений различного направления в организме крыс использовали адьювант Фрейнда, цитостатик (азатиоприн) и иммуностимулятор (метилурацил). Экспериментальная модель была подтверждена морфологическими методами исследования.

25 животным (крысам-самцам линии «Вистар» с массой тела 200-250 гр.) с моделью ХОБЛ вводили внутримышечно полиоксидоний по 0,2 мл в дозе 0,03 мг/кг в течение двух недель, 5 дней каждый день и 3 раза через 3 дня. 25 животным (крысам-самцам линии «Вистар» с массой тела 200-250 гр.) с моделью ХОБЛ per os вводили альфа-липон по 0,2 мл на крысу в дозе 3,75 мг/кг 1 раз в сутки, каждый день, в течение месяца. 25 животным (крысам-самцам линии «Вистар» с массой тела 200-250 гр.) с моделью ХОБЛ внутримышечно вводили дексаметазон по 0,1 мл в расчете 0,25 мг/кг через день в течение 2-х недель (7 введений). Контрольную группу составили здоровые животные (25 белых крыс - самцов линии «Вистар» с массой тела 200-250 г.).

Все эксперименты на животных проводились согласно Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях (ETS N 123) (Страсбург, 18 марта 1986 г).

Математическая обработка данных осуществлялась с помощью лицензионных пакетов «Statistica 7» (Start Soft Rus) и «Stadia 6.1» («Информатика и компьютеры», Москва) (Лапач С. Н. 2000, Лях Ю.Е. 2006). В начале статистического исследования была проведена проверка на нормальность с помощью следующих критериев: тест Колмогорова-Смирнова

(Kolmogorov-Smirnov test for normality), W-тест Шапиро-Уилка (Shapiro-Wilk's W test), коэффициент эксцесса (Kurtosis), стандартная ошибка эксцесса (Std. err. Kurtosis), коэффициент асимметрии (Skewness), стандартная ошибка асимметрии (Std. err. Skewness).

В разделе, посвященном обследованию больных Пн и ХОБЛ горнорабочих, условно здоровых горнорабочих, контактировавших с пылью и здоровых доноров, использовался параметрический t-критерий Стьюдента.

Для создания модели риска развития Пн и ХОБЛ у горнорабочих, обследуемые больные были отобраны по следующим критериям: 1) Возраст больного не превышает 70 лет; 2) Больной не имеет существенных осложнений со стороны основного заболевания, которые значительно влияют на клинические показатели; 3) Больной не имеет сопутствующих заболеваний, значительно влияющих на биохимические и иммунологические показатели. Вышеуказанным требованиям соответствуют 183 (больные Пн) и 210 (больные ХОБЛ) горнорабочих. Больные Пн в возрасте от 40 до 70 лет, средний возраст ($56,54 \pm 1,08$ лет) и средний стаж ($24,31 \pm 1,25$ лет) не отличаются от группы сравнения ($53,38 \pm 1,98$, p-value – 0,74 и $25,61 \pm 1,14$, p-value – 0,38 соответственно). Больные Пн в возрасте от 40 до 70 лет, средний возраст ($56,54 \pm 1,08$ лет) не отличаются от группы контроля ($54,17 \pm 1,55$, p-value – 0,68). Больные ХОБЛ в возрасте от 36 до 70 лет, средний возраст ($52,64 \pm 0,93$ лет) и средний стаж ($21,59 \pm 0,87$ лет) не отличаются от группы сравнения ($53,38 \pm 1,98$, p-value – 0,68 и $25,61 \pm 1,14$, p-value – 0,38 соответственно). Больные ХОБЛ в возрасте от 36 до 70 лет, средний возраст ($52,64 \pm 0,93$ лет) не отличаются от группы контроля ($54,17 \pm 1,55$, p-value – 0,71). Больные Пн в возрасте от 40 до 70 лет, средний возраст ($56,54 \pm 1,08$ лет), средний стаж ($24,31 \pm 1,25$ лет) и больные ХОБЛ в возрасте от 36 до 70 лет, средний возраст ($52,64 \pm 0,93$ лет), средний стаж ($21,59 \pm 0,87$ лет) статистически не отличаются (p-value – 0,45 и 0,59 соответственно). Средний возраст в группе сравнения ($53,38 \pm 1,98$ лет) не отличается от среднего возраста группы контроля ($54,17 \pm 1,55$ лет) (p-value – 0,84).

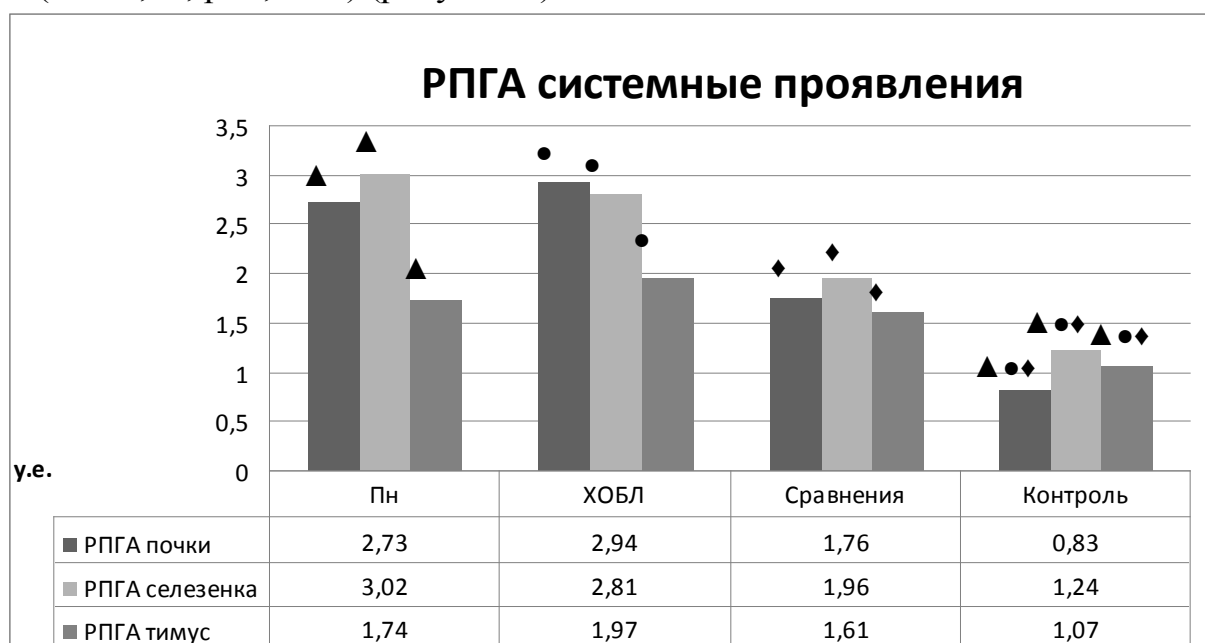
Для дальнейшей работы и решения поставленных задач массив данных был логарифмически преобразован ($\log_{10}(x)$). Структуры изучаемых заболеваний, а также определение архитектоники взаимосвязей исследуемых переменных созданы с помощью факторного анализа. Построение моделей риска развития Пн и ХОБЛ у горнорабочих выполнено с помощью общего дискриминантного анализа (GDA) (Жижин К.С., 2007; Кочетов А.Г., 2012).

В разделе, посвященном экспериментальным моделям этих же заболеваний и вторичной профилактике на животных, для сравнения групп в виду небольшого объема выборок использовался непараметрический критерий – критерий Манна-Уитни (MW) – для более точной оценки уровня достоверности (Лях Ю.Е. 2000, Гланц С. 1998).

Результаты исследования и их обсуждение. По результатам спирографии установлено, что форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ) у больных Пн значительно снижена ($2,61 \pm 0,75$)л по сравнению с контролем ($4,35 \pm 0,53$)л ($St=12,87$, $p < 0,0001$). Аналогичная ситуация

складывается между уровнем ФЖЕЛ у больных ХОБЛ и уровнем ФЖЕЛ в контроле ($2,45 \pm 0,60$ л и $4,35 \pm 0,53$ л соответственно) ($St=15,19$, $p < 0,0001$). Также ФЖЕЛ снижена в группе сравнения ($3,59 \pm 0,54$)л в отличие от контроля ($4,35 \pm 0,53$)л ($St=11,02$, $p < 0,0001$). Различия между другими группами по данному показателю статистически недостоверны ($St=0,96$), так как $p > 0,05$. По результатам спирографии уровня объема форсированного выдоха за 1 секунду (ОФВ1) установлено, что ОФВ1 у больных Пн значительно снижен ($1,82 \pm 0,65$)л по сравнению с контролем ($3,57 \pm 0,45$)л ($St=14,94$, $p < 0,0001$). Аналогичная ситуация складывается между уровнем ОФВ1 у больных ХОБЛ и в контроле ($1,65 \pm 0,57$ л и $3,57 \pm 0,45$ л соответственно) ($St=17,17$, $p < 0,0001$). Также данный показатель снижен в группе сравнения ($3,05 \pm 0,41$)л в отличие от контроля ($3,57 \pm 0,45$)л ($St=10,51$, $p < 0,0001$). Различия между Пн и ХОБЛ по данному показателю являются статистически недостоверными ($St=1,18$), так как $p > 0,05$. По результатам спирографии уровня пиковой объемной форсированной скорости выдоха (ПОС) установлено, что ПОС у больных Пн значительно снижена ($3,95 \pm 1,82$) л/с по сравнению с контролем ($8,37 \pm 0,81$)л/с ($St=15,41$, $p < 0,0001$). Аналогичная ситуация наблюдается и между уровнем ПОС у больных ХОБЛ и уровнем ПОС в контроле ($3,65 \pm 1,40$ л/с и $8,37 \pm 0,81$ л/с соответственно) ($St=19,56$, $p < 0,0001$). Также данный показатель несколько снижен в группе сравнения ($6,18 \pm 0,98$) л/с в отличие от контроля ($8,37 \pm 0,81$) л/с ($St=10,12$, $p < 0,0001$). Различия между Пн и ХОБЛ статистически недостоверны ($St=0,76$), так как $p > 0,05$.

При исследовании установлено, что уровень титра аутоантител в реакции пассивной гемагглютинации (РПГА) к антигену почки у больных Пн значительно повышен ($2,73 \pm 1,10$) у.е. по сравнению с контролем ($0,83 \pm 0,45$) у.е. ($St=11,26$, $p < 0,0001$) (рисунок 1).



Примечание: ▲ – Пн и Контроль $p < 0,05$; ● – ХОБЛ и Контроль $p < 0,05$; ◆ – Сравнения и Контроль $p < 0,05$; Пн и ХОБЛ $p > 0,05$

Рисунок 1 – Уровень титра аутоантител к антигенам почки, селезенки, тимуса в РПГА.

Аналогичная ситуация складывается между уровнем титра аутоантител в РПГА к антигену почки у больных ХОБЛ и уровнем титра аутоантител в РПГА к антигену почки в контроле ($2,94 \pm 1,56$ у.е. и $0,83 \pm 0,45$ у.е. соответственно) ($St=9,14$, $p < 0,0001$). Также данный показатель повышен в группе сравнения ($1,76 \pm 1,20$) у.е. в отличие от контроля ($0,83 \pm 0,45$) у.е. ($St=4,95$, $p < 0,0001$). Различия между Пн и ХОБЛ статистически недостоверны ($St=1,16$), так как $p > 0,05$.

При исследовании уровня титра аутоантител в РПГА к антигену селезенки установлено, что уровень титра аутоантител в РПГА к антигену селезенки у больных Пн значительно повышен ($3,02 \pm 1,24$) у.е. по сравнению с контролем ($1,24 \pm 1,21$) у.е. ($St=7,91$, $p < 0,0001$). Аналогичная динамика прослеживается между уровнем титра аутоантител в РПГА к антигену селезенки у больных ХОБЛ и уровнем титра РПГА селезенки в контроле ($2,81 \pm 1,63$ у.е. и $1,24 \pm 1,21$ у.е. соответственно) ($St=6,21$, $p < 0,0001$). Также данный показатель незначительно повышен в группе сравнения ($1,96 \pm 1,28$) у.е. в отличие от контроля ($1,24 \pm 1,21$) у.е. ($St=2,75$, $p < 0,01$). Различия между Пн и ХОБЛ по данному показателю статистически недостоверны ($St=1,08$), так как $p > 0,05$.

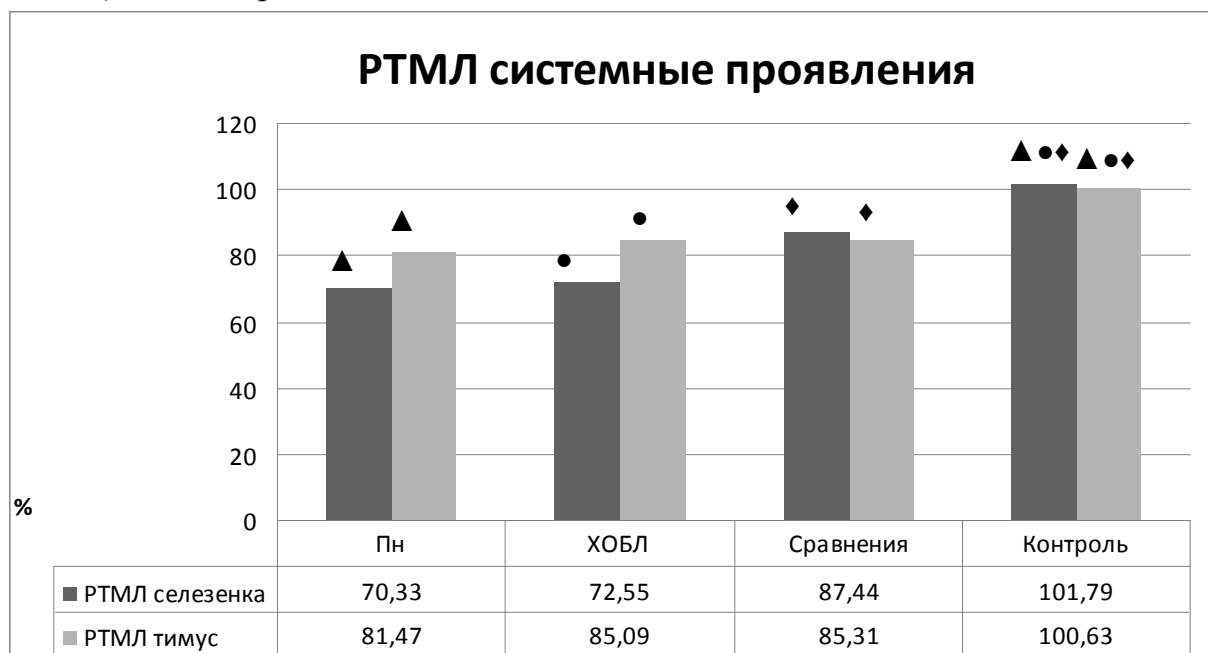
По результатам исследования уровня титра аутоантител в РПГА к антигену тимуса установлено, что уровень титра аутоантител в РПГА к антигену тимуса у больных Пн повышен ($1,74 \pm 1,47$) у.е. по сравнению с контролем ($1,07 \pm 0,99$) у.е. ($St=2,78$, $p < 0,01$). Аналогичная динамика наблюдается между уровнем титра аутоантител в РПГА к антигену тимуса у больных ХОБЛ и уровнем титра аутоантител в РПГА к антигену тимуса в контроле ($1,97 \pm 1,63$ у.е. и $1,07 \pm 0,99$ у.е. соответственно) ($St=3,63$, $p < 0,001$). Также данный показатель повышен в группе сравнения ($1,60 \pm 1,26$) у.е. в отличие от контроля ($1,07 \pm 0,99$) у.е. ($St=2,27$, $p < 0,05$). Различия между Пн и ХОБЛ являются статистически недостоверными ($St=1,13$), так как $p > 0,05$.

Для определения у обследуемых групп гиперчувствительности замедленного типа использовали реакцию торможения миграции лейкоцитов (РТМЛ) (рисунок 2).

По результатам исследования РТМЛ к антигену селезенки данных групп установлено, что процент мигрировавших лейкоцитов в РТМЛ к антигену селезенки у больных Пн значительно снижен ($70,33 \pm 17,60$)% по сравнению с контролем ($101,79 \pm 3,14$)% ($St=9,71$, $p < 0,0001$). Аналогичная динамика прослеживается между процентом мигрировавших лейкоцитов в РТМЛ к антигену селезенки у больных ХОБЛ и процентом мигрировавших лейкоцитов в РТМЛ к антигену селезенки в контроле ($72,55 \pm 21,05$ % и $101,79 \pm 3,14$ % соответственно) ($St=7,58$, $p < 0,0001$). Также данный показатель снижен в группе сравнения ($87,44 \pm 11,60$)% в отличие от контроля ($101,79 \pm 3,14$)% ($St=6,60$, $p < 0,0001$). Различия между Пн и ХОБЛ по данному показателю статистически недостоверны ($St=0,93$), так как $p > 0,05$.

При исследовании процента миграции лейкоцитов в РТМЛ к антигену тимуса установлено, что процент миграции лейкоцитов в РТМЛ к антигену тимуса у больных Пн значительно снижен ($81,47 \pm 23,33$)% по сравнению с

контролем ($100,63 \pm 8,69\%$) ($St=4,39$, $p<0,0001$). Аналогичная динамика наблюдается между процентом миграции лейкоцитов в РТМЛ к антигену тимуса у больных ХОБЛ и процентом миграции лейкоцитов в РТМЛ к антигену тимуса в контроле ($85,09 \pm 23,34\%$ и $100,63 \pm 8,69\%$ соответственно) ($St=3,60$, $p<0,001$). Также данный показатель значительно снижен в группе сравнения ($85,30 \pm 14,87\%$) в отличие от контроля ($100,63 \pm 8,69\%$) ($St=5,10$, $p<0,0001$). Различия между Пн и ХОБЛ являются статистически недостоверными ($St=1,30$), так как $p>0,05$.



Примечание: ▲ – Пн и Контроль $p<0,05$; ● – ХОБЛ и Контроль $p<0,05$; ◆ – Сравнения и Контроль $p<0,05$; Пн и ХОБЛ $p>0,05$

Рисунок 2 – Процент миграции лейкоцитов к антигенам селезенки и тимуса в РТМЛ.

По результатам анализа среднего количества поглощенных частиц стафилококка через 30 и 90 минут установлено, что ФЧ30 и ФЧ90 у больных Пн значительно снижено по сравнению с контролем ($St=21,78$, $p<0,0001$ и $St=39,96$, $p<0,0001$ соответственно). Аналогичная ситуация складывается между ФЧ30 и ФЧ90 у больных ХОБЛ в сравнении с контролем ($St=19,04$, $p<0,0001$ и $St=25,97$, $p<0,0001$ соответственно). ФЧ30 несколько повышено у больных Пн в сравнении с больными ХОБЛ ($St=4,70$, $p<0,0001$). ФЧ90 несколько снижено у больных Пн в сравнении с больными ХОБЛ ($St=5,40$, $p<0,0001$). По результатам анализа фагоцитарной активности нейтрофилов установлено, что ФАН90 у больных Пн значительно снижена по сравнению с контролем ($St=39,10$, $p<0,0001$). Аналогичная динамика наблюдается между уровнем ФАН90 у больных ХОБЛ и уровнем ФАН90 в контроле ($St=8,52$, $p<0,0001$). Также данный показатель несколько снижен у больных Пн в сравнении с больными ХОБЛ ($St=8,64$, $p<0,0001$). По результатам анализа восстановления нитросинего тетразолия в НСТ-тесте установлено, что показатель НСТ-теста у больных Пн значительно снижен по сравнению с контролем ($St=12,63$, $p<0,0001$). Аналогичная ситуация складывается между процентом восстановленного

нитросинего тетразолия в НСТ-тесте у больных Пн и процентом восстановленного нитросинего тетразолия в НСТ-тесте у больных ХОБЛ ($St=9,91$, $p<0,001$). А вот данный показатель у больных ХОБЛ, напротив, выше, чем в контроле ($St=3,65$, $p<0,0001$). По результатам анализа индекса активности нейтрофилов (ИАН) в НСТ-тесте установлено, что ИАН в НСТ-тесте (НСТ-ИАН) у больных Пн значительно снижен по сравнению с контролем ($St=11,77$, $p<0,0001$) (таблица 3).

Таблица 3 – Различия иммунологических и биохимических показателей в четырех группах: Основная 1 (Пн), Основная 2 (ХОБЛ), Сравнения (контактировавшие с пылью горнорабочие), Контроль (здоровые доноры)

Показатель	Группы обследованных людей			
	Основная 1 (n=244)	Основная 2 (n=286)	Сравнения (n=47)	Контроль (n=52)
ФЧ30, к-во частиц S.209	6,08±1,22 ^{*,&}	4,90±1,66 [#]	12,05±2,02	12,97±2,43
ФЧ90, к-во частиц S.209	6,53±1,13 ^{*,&}	8,12±2,27 [#]	24,97±4,05	26,59±4,40
ФАН90 (%)	37,17±2,24 ^{*,&}	54,25±18,13 [#]	75,05±9,63	79,65±9,63
НСТ-тест (%)	11,56±3,03 ^{*,&}	29,62±16,45 [#]	20,25±4,93	20,46±5,08
НСТ-ИАН	0,14±0,08 ^{*,&}	0,62±0,27 [#]	0,33±0,09	0,34±0,11
CD4+ (%)	23,16±5,18 ^{*,&}	41,20±5,39 [#]	40,52±5,95	44,97±6,30
CD8+ (%)	15,22±3,58 ^{*,&}	25,58±3,84 [#]	20,78±4,51	22,80±4,58
CD16+(%)	15,92±3,08 ^{*,&}	17,19±3,22 [#]	18,01±4,51	18,48±4,60
CD22+(%)	10,47±1,87 ^{*,&}	18,66±5,56	16,71±3,59	17,70±3,64
CD4/CD8	1,53±0,19 ^{*,&}	1,63±0,26 [#]	1,99±0,35	2,02±0,38
IgA (г/л)	3,56±1,83 ^{*,&}	1,94±1,49	1,95±0,55	1,97±0,57
IgM (г/л)	1,16±0,22 ^{*,&}	2,15±2,69 [#]	0,90±0,26	0,92±0,28
IgG (г/л)	16,94±5,30 ^{*,&}	10,13±4,12 [#]	11,63±1,44	11,84±1,47
IL 1 (пг/мл)	17,92±5,90 ^{*,&}	12,71±9,44 [#]	11,25±5,77	10,68±1,38
IL 4 пг/мл	43,28±2,65 ^{*,&}	13,50±4,05 [#]	13,00±2,95 ^x	10,63±1,34
IL 8 пг/мл	107,79±8,62 ^{*,&}	141,40±4,90 [#]	60,25±5,36 ^x	28,37±3,68
IL 10 пг/мл	19,27±2,47 ^{*,&}	14,38±9,21 [#]	11,58±4,25 ^x	8,71±5,28
IL 6 пг/мл	11,47±1,69 [*]	10,07±1,83 [#]	6,71±1,66 ^x	3,95±1,85
РПГА суставы (у.е.)	2,33±1,41 ^{*,&}	1,94±1,43 [#]	0,75±0,82	0,88±1,07
РПГА легкие (у.е.)	4,17±1,54 ^{*,&}	2,69±1,56 [#]	1,48±1,34 ^x	0,77±0,68
РПГА бронхи (у.е.)	2,50±1,66 ^{*,&}	3,38±1,64 [#]	1,66±1,51 ^x	1,10±1,08
ЦИК (ед.опт.плотности)	82,06±14,64 ^{*,&}	72,16±35,82 [#]	58,65±17,37 ^x	50,21±17,09
РТМЛ почки (%)	77,22±14,92 ^{*,&}	83,08±23,87 [#]	89,25±9,54 ^x	103,49±4,08
РТМЛ нДНК (%)	62,99±21,27 ^{*,&}	76,99±29,69 [#]	92,77±13,81 ^x	101,72±4,08
РТМЛ легких (%)	48,57±15,13 ^{*,&}	65,10±24,60 [#]	80,67±13,74 ^x	96,73±8,60
РТМЛ суставов (%)	62,34±23,62 ^{*,&}	74,77±22,92 [#]	81,50±13,46 ^x	97,74±9,33
РТМЛ бронхов (%)	54,30±11,93 ^{*,&}	42,53±14,86 [#]	87,44±10,21 ^x	98,46±7,82
Кортизол(нмоль/л)	288,71±17,07 ^{*,&}	421,69±39,35 [#]	456,15±15,23 ^x	369,00±29,86
ДК (Е/мл)	3,67±1,28 ^{*,&}	2,38±0,82 [#]	3,42±1,03 ^x	1,95±0,44
МДА (кмоль/г белка)	10,23±2,15 ^{*,&}	11,68±2,96 [#]	8,40±1,93 ^x	6,11±1,53
АОА (%)	48,67±10,33 ^{*,&}	46,08±8,25 [#]	54,70±10,61	57,10±5,12
Каталаза(мкат/л)	13,57±5,35 ^{*,&}	11,78±5,02 [#]	16,38±4,20 ^x	18,13±3,86
Витамин Е (кмоль/л)	3,58±1,38 ^{*,&}	4,28±1,08 [#]	4,70±1,27	5,14±0,88
МК (ммоль/л)	0,56±0,15 ^{*,&}	0,45±0,11 [#]	0,32±0,13 ^x	0,25±0,07
КО (нкатал/л)	5,80±1,39 ^{*,&}	4,03±1,08 [#]	2,63±0,77 ^x	1,68±0,33

Примечание: * $p < 0,05$ (t) – Основная 1 и Контрольная; # $p < 0,05$ (t) – Основная 2 и Контрольная; x $p < 0,05$ (t) – Сравнения и Контрольная; & $p < 0,05$ (t) – Основная 1 и Основная 2

Аналогичная ситуация визуализируется между уровнем НСТ-ИАН у больных Пн и уровнем НСТ-ИАН у больных ХОБЛ ($St=14,95$, $p<0,0001$). А вот данный показатель у больных ХОБЛ, напротив, выше, чем в контроле ($St=6,26$, $p<0,0001$).

По результатам уровня Т-хелперов (CD4+) установлено, что CD4+ у больных Пн значительно снижен по сравнению с контролем ($St=21,40$ $p<0,0001$). Аналогичная динамика прослеживается и между уровнем CD4+ у больных Пн и уровнем CD4+ у больных ХОБЛ ($St=4,24$, $p<0,0001$). Также данный показатель снижен у больных ХОБЛ в сравнении с контролем ($St=26,69$, $p<0,0001$). При исследовании установлено, что количество Т-супрессоров (CD8+) у больных Пн значительно снижено по сравнению с контролем ($St=10,52$, $p<0,0001$). Аналогичная ситуация складывается между уровнем CD8+ у больных Пн и уровнем CD8+ у больных ХОБЛ ($St=21,66$, $p<0,0001$). Данный показатель повышен у больных ХОБЛ в сравнении с контролем ($St=4,36$, $p<0,0001$). По результатам уровня НК-клеток (CD16+) установлено, что CD16+ у больных Пн значительно снижены по сравнению с контролем ($St=3,82$, $p<0,001$). Аналогичная динамика наблюдается между уровнем CD16+ у больных Пн и уровнем CD16+ у больных ХОБЛ ($St=3,15$, $p<0,01$). Также данный показатель несколько снижен у больных ХОБЛ в сравнении с контролем ($St=2,32$, $p<0,05$). При исследовании установлено, что уровень В-лимфоцитов крови (CD22+) у больных Пн значительно снижен ($10,47\pm 1,87\%$) по сравнению с контролем ($17,70\pm 3,64\%$) ($St=15,04$, $p<0,0001$). Аналогичная ситуация складывается между уровнем CD22+ у больных Пн и уровнем CD22+ у больных ХОБЛ ($10,47\pm 1,87\%$ и $18,66\pm 5,56\%$ соответственно) ($St=13,27$, $p<0,0001$). По результатам соотношения уровней CD4+/CD8+ установлено, что CD4+/CD8+ у больных Пн значительно снижены по сравнению с контролем ($St=9,74$, $p<0,0001$). Аналогичная ситуация визуализируется и между уровнем CD4+/CD8+ у больных ХОБЛ и уровнем CD4+/CD8+ в контроле ($St=8,37$, $p<0,0001$). Также данный показатель несколько снижен у больных Пн в сравнении с больными ХОБЛ ($St=3,10$, $p<0,01$).

По результатам гуморального звена иммунитета, а именно уровня IgA установлено, что IgA у больных Пн значительно повышен по сравнению с контролем ($St=5,75$, $p<0,0001$). Аналогичная динамика прослеживается между уровнем IgA у больных Пн и уровнем IgA у больных ХОБЛ ($St=8,01$, $p<0,0001$). По результатам уровня IgM в сыворотке крови установлено, что IgM у больных Пн значительно повышен по сравнению с контролем ($St=5,44$, $p<0,0001$). Аналогичная ситуация наблюдается и между уровнем IgM у больных ХОБЛ и уровнем IgM в контроле ($St=3,12$, $p<0,01$). Также данный показатель несколько снижен у больных Пн в сравнении с больными ХОБЛ ($St=3,40$, $p<0,001$). По результатам уровня IgG в сыворотке крови установлено, что IgG у больных Пн

значительно повышен по сравнению с контролем ($St=6,43$, $p<0,0001$). Аналогичная ситуация складывается между уровнем IgG у больных Пн и уровнем IgG у больных ХОБЛ ($St=12,01$, $p<0,0001$). Также данный показатель несколько снижен у больных ХОБЛ в сравнении с контролем ($St=2,79$, $p<0,01$).

По результатам исследования уровня IL1 в сыворотке крови установлено, что IL1 у больных Пн повышен по сравнению с контролем ($St=3,10$, $p<0,01$). Аналогичная динамика визуализируется между уровнем IL1 у больных Пн и уровнем IL1 у больных ХОБЛ ($St=2,07$, $p<0,05$). По результатам исследования уровня IL4 в сыворотке крови установлено, что IL4 у больных Пн значительно повышен по сравнению с контролем ($St=2,17$, $p<0,05$). Аналогичная динамика отмечается между уровнем IL4 у больных Пн и уровнем IL4 у больных ХОБЛ ($St=2,00$, $p<0,05$). Кроме этого, уровень IL4 выше у больных ХОБЛ, чем в контроле ($St=4,60$, $p<0,0001$). А также данный показатель незначительно повышен у контактных лиц в сравнении с контролем ($St=3,85$, $p<0,001$). По результатам исследования уровня IL8 в сыворотке крови установлено, что IL8 у больных Пн значительно повышен по сравнению с контролем ($St=5,00$, $p<0,0001$). Аналогичная динамика отмечается между уровнем IL8 у больных ХОБЛ и уровнем IL8 в контроле ($St=30,78$, $p<0,0001$), а также в сравнении данного показателя между группой сравнения и контролем ($St=8,48$, $p<0,001$). Кроме этого IL8 выше у больных ХОБЛ, чем у больных Пн ($St=2,10$, $p<0,05$). По результатам исследования уровня IL10 в сыворотке крови установлено, что IL10 у больных Пн повышен по сравнению с контролем ($St=5,53$, $p<0,0001$). Аналогичная динамика визуализируется между уровнем IL10 у больных ХОБЛ и уровнем IL10 в контроле ($St=3,66$, $p<0,001$). Кроме этого IL10 у больных Пн несколько выше, чем у больных ХОБЛ ($St=2,37$, $p<0,05$). Также данный показатель выше в группе сравнения, чем в контроле ($St=2,98$, $p<0,001$). По результатам исследования уровня IL6 в сыворотке крови установлено, что IL6 у больных Пн значительно повышен по сравнению с контролем ($St=4,37$, $p<0,0001$). Аналогичная ситуация складывается между уровнем IL6 у больных ХОБЛ и уровнем IL6 в контроле ($St=3,50$, $p<0,001$), а также в сравнении данного показателя между группой сравнения и контролем ($St=3,78$, $p<0,001$).

По результатам исследования уровня титра аутоантител в РПГА к антигену суставов установлено, что уровень титра аутоантител в РПГА к антигену суставов у больных Пн значительно повышен по сравнению с контролем ($St=6,11$, $p<0,0001$). Аналогичная динамика прослеживается между уровнем титра аутоантител в РПГА к антигену суставов у больных ХОБЛ и уровнем титра аутоантител в РПГА к антигену суставов в контроле ($St=4,79$, $p<0,0001$). Также данный показатель незначительно повышен у больных Пн в сравнении с больными ХОБЛ ($St=2,16$, $p<0,05$). По результатам исследования уровня титра аутоантител в РПГА к антигену легких установлено, что уровень титра аутоантител в РПГА к антигену легких у больных Пн значительно повышен по сравнению с контролем ($St=14,32$, $p<0,0001$). Аналогичная ситуация складывается между уровнем титра аутоантител в РПГА к антигену легких у больных ХОБЛ и уровнем титра аутоантител в РПГА к антигену легких в контроле ($St=8,24$, $p<0,0001$), а также данный показатель повышен в группе

сравнения в отличие от контроля ($St=3,23$, $p<0,01$). Кроме этого уровень титра аутоантител в РПГА к антигену легких у больных Пн выше, чем у больных ХОБЛ ($St=7,53$, $p<0,0001$). По результатам исследования уровня титра аутоантител в РПГА к антигену бронхов установлено, что уровень титра аутоантител в РПГА к антигену бронхов у больных Пн значительно повышен по сравнению с контролем ($St=10,44$, $p<0,0001$). Аналогичная ситуация складывается между уровнем титра аутоантител в РПГА к антигену бронхов у больных ХОБЛ и уровнем титра аутоантител в РПГА к антигену бронхов в контроле ($St=9,10$, $p<0,0001$). Также данный показатель незначительно повышен в группе сравнения в отличие от контроля ($St=2,07$, $p<0,05$). Уровень титра аутоантител в РПГА к антигену бронхов выше у больных ХОБЛ, чем у больных Пн ($St=5,79$, $p<0,0001$). По результатам уровня ЦИК установлено, что уровень ЦИК у больных Пн значительно повышен по сравнению с контролем ($St=11,32$, $p<0,0001$). Аналогичная ситуация складывается между уровнем ЦИК у больных ХОБЛ и в контроле ($St=4,10$, $p<0,0001$), а также данный показатель незначительно повышен в группе сравнения в отличие от контроля ($St=2,37$, $p<0,05$). Кроме этого уровень ЦИК у больных Пн выше, чем у больных ХОБЛ ($St=2,49$, $p<0,05$).

По результатам исследования РТМЛ к антигену почки установлено, что процент мигрировавших лейкоцитов в РТМЛ к антигену почки у больных Пн значительно снижен по сравнению с контролем ($St=9,50$, $p<0,0001$). Аналогичная ситуация складывается между процентом мигрировавших лейкоцитов в РТМЛ к антигену почки у больных ХОБЛ и процентом мигрировавших лейкоцитов в РТМЛ к антигену почки в контроле ($St=4,66$, $p<0,0001$). Также данный показатель снижен в группе сравнения в отличие от контроля ($St=7,71$, $p<0,0001$). Кроме этого процент мигрировавших лейкоцитов в РТМЛ к антигену почки у больных Пн ниже, чем у больных ХОБЛ ($St=2,29$, $p<0,05$). По результатам процента миграции лейкоцитов в РТМЛ к антигену нативной ДНК (нДНК) установлено, что процент миграции лейкоцитов в РТМЛ к антигену нДНК у больных Пн значительно снижен по сравнению с контролем ($St=9,89$, $p<0,0001$). Аналогичная динамика визуализируется между процентом миграции лейкоцитов в РТМЛ к антигену нДНК у больных ХОБЛ и процентом миграции лейкоцитов в РТМЛ к антигену нДНК в контроле ($St=4,54$, $p<0,0001$). Однако данный показатель лишь незначительно снижен в группе сравнения в отличие от контроля ($St=3,44$, $p<0,001$). Кроме этого, процент миграции лейкоцитов в РТМЛ к антигену нДНК ниже у больных Пн, нежели у больных ХОБЛ ($St=4,30$, $p<0,0001$). По результатам процента миграции лейкоцитов в РТМЛ к антигену легких установлено, что процент миграции лейкоцитов в РТМЛ к антигену легких у больных Пн значительно снижен по сравнению с контролем ($St=16,62$, $p<0,0001$). Аналогичная ситуация складывается между процентом миграции лейкоцитов в РТМЛ к антигену легких у больных ХОБЛ и процентом миграции лейкоцитов в РТМЛ к антигену легких в контроле ($St=6,97$, $p<0,0001$). Также данный показатель незначительно снижен в группе сравнения в отличие от контроля ($St=5,71$, $p<0,0001$). Кроме этого процент миграции лейкоцитов в РТМЛ к антигену легких у больных Пн ниже, чем у

больных ХОБЛ ($St=6,28$, $p<0,0001$). По результатам исследования процента миграции лейкоцитов в РТМЛ к антигену суставов установлено, что процент миграции лейкоцитов в РТМЛ к антигену суставов у больных Пн значительно снижен по сравнению с контролем ($St=8,00$, $p<0,0001$). Аналогичная динамика прослеживается между процентом миграции лейкоцитов в РТМЛ к антигену суставов у больных ХОБЛ и процентом миграции лейкоцитов в РТМЛ к антигену суставов в контроле ($St=5,42$, $p<0,0001$). Также данный показатель снижен в группе сравнения в отличие от контроля ($St=5,77$, $p<0,0001$). Кроме этого процент миграции лейкоцитов в РТМЛ к антигену суставов у больных Пн значительно ниже, чем у больных ХОБЛ ($St=4,53$, $p<0,0001$). По результатам процента миграции лейкоцитов в РТМЛ к антигену бронхов установлено, что процент миграции лейкоцитов в РТМЛ к антигену бронхов у больных Пн значительно снижен по сравнению с контролем ($St=19,06$, $p<0,0001$). Аналогичная ситуация складывается между процентом миграции лейкоцитов в РТМЛ к антигену бронхов у больных ХОБЛ и процентом миграции лейкоцитов в РТМЛ к антигену бронхов в контроле ($St=20,22$, $p<0,0001$). Также данный показатель незначительно снижен в группе сравнения в отличие от контроля ($St=5,03$, $p<0,0001$). А вот процент миграции лейкоцитов в РТМЛ к антигену бронхов у больных Пн, напротив, выше, чем у больных ХОБЛ ($St=7,07$, $p<0,0001$).

По результатам уровня кортизола установлено, что кортизол у больных Пн снижен по сравнению с контролем ($St=4,22$, $p<0,0001$). Аналогичная динамика визуализируется между уровнем кортизола у больных Пн и уровнем кортизола у больных ХОБЛ ($St=7,29$, $p<0,0001$). Кроме этого кортизол у больных ХОБЛ значительно выше, чем в контроле ($St=2,49$, $p<0,05$). Такая же тенденция наблюдается и между уровнем кортизола в группе сравнения и уровнем кортизола в контроле ($St=4,19$, $p<0,0001$). По результатам исследования уровня диеновых конъюгатов (ДК) установлено, что ДК у больных Пн значительно повышены по сравнению с контролем ($St=9,26$, $p<0,0001$). Аналогичная динамика отмечается между уровнем ДК у больных ХОБЛ и уровнем ДК в контроле ($St=3,58$, $p<0,001$), а также в сравнении данного показателя в группе сравнения и в контроле ($St=9,28$, $p<0,0001$). Кроме этого уровень ДК выше у больных Пн, чем у больных ХОБЛ ($St=8,91$, $p<0,0001$). По результатам исследования уровня малонового диальдегида (МДА) установлено, что МДА у больных Пн повышен по сравнению с контролем ($St=11,95$, $p<0,0001$). Аналогичная динамика отмечается между уровнем МДА у больных ХОБЛ и уровнем МДА в контроле ($St=12,71$, $p<0,0001$), а также в сравнении данного показателя между группой сравнения и контролем ($St=6,52$, $p<0,0001$). Кроме этого МДА выше у больных ХОБЛ, чем у больных Пн ($St=3,89$, $p<0,001$). По результатам исследования уровня антиокислительной активности плазмы (АОА) установлено, что АОА плазмы у больных Пн значительно снижена по сравнению с контролем ($St=5,43$, $p<0,0001$). Аналогичная динамика визуализируется между уровнем АОА плазмы у больных ХОБЛ и уровнем АОА плазмы в контроле ($St=8,85$, $p<0,0001$). Кроме этого АОА плазмы у больных Пн несколько выше, чем у

больных ХОБЛ ($St=2,02$, $p<0,05$). По результатам исследования уровня каталазы (Кат) установлено, что каталаза у больных Пн значительно снижена по сравнению с контролем ($St=5,32$, $p<0,0001$). Аналогичная ситуация складывается между уровнем Кат у больных ХОБЛ и уровнем Кат в контроле ($St=8,09$, $p<0,0001$), а также в сравнении данного показателя между группой сравнения и контролем ($St=2,13$, $p<0,05$). Кроме этого Кат у больных Пн несколько выше, чем у больных ХОБЛ ($St=2,47$, $p<0,05$). По результатам исследования уровня витамина Е установлено, что витамин Е у больных Пн значительно снижен по сравнению с контролем ($St=7,21$, $p<0,0001$). Аналогичная ситуация отмечается между уровнем витамина Е у больных ХОБЛ и уровнем витамина Е в контроле ($St=5,03$, $p<0,0001$). Кроме вышеуказанного в сравнении данного показателя у больных ХОБЛ витамин Е выше, чем у больных Пн ($St=4,12$, $p<0,0001$). По результатам исследования уровня мочевой кислоты (МК) установлено, что МК у больных Пн значительно повышена по сравнению с контролем ($St=13,34$, $p<0,0001$). Аналогичная динамика отмечается между уровнем МК у больных ХОБЛ и уровнем МК в контроле ($St=11,06$, $p<0,0001$). Также данный показатель несколько повышен в группе сравнения в отличие от контроля ($St=3,15$, $p<0,01$). Кроме этого МК у больных Пн значительно выше, чем у больных ХОБЛ ($St=5,78$, $p<0,0001$). По результатам исследования уровня ксантинооксидазы (КО) установлено, что КО у больных Пн значительно повышена по сравнению с контролем ($St=20,77$, $p<0,0001$). Похожая ситуация наблюдается между уровнем КО у больных ХОБЛ и уровнем КО в контроле ($St=15,20$, $p<0,0001$). Несколько повышен данный показатель в группе сравнения в отличие от контроля ($St=8,04$, $p<0,0001$). Кроме этого уровень КО значительно выше у больных Пн, чем у больных ХОБЛ ($St=10,42$, $p<0,0001$).

По результатам гистологического исследования легких крыс с моделью Пн выявлено, что у модельных животных встречались такие нарушения в легких как: эмфизема, клеточная инфильтрация в межальвеолярных перегородках, склероз в межальвеолярных перегородках, коричневый пигмент (пыль) в макрофагах, коричневые включения (пыль) в просвете альвеол, ателектаз, эритроциты в просвете, тканевые базофилы (рисунок 3).

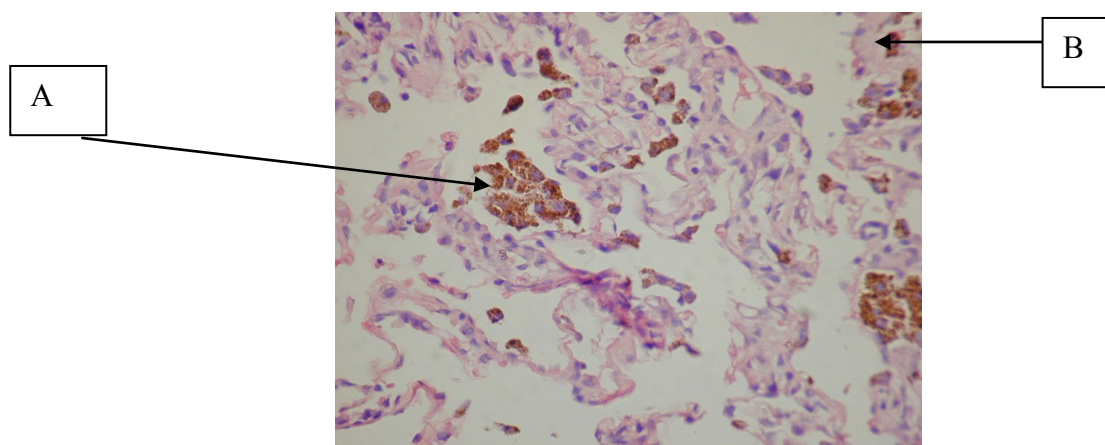


Рисунок 3 – Модель Пн на крысах. Пыль в макрофагах (А) и альвеолах (В).
Окраска гематоксилин-эозином, увеличение $\times 400$.

В бронхах встречались такие нарушения как: хронический бронхит, перибронхиальный склероз, лимфоидные фолликулы в бронхах, склероз стенок бронхов, перибронхиальная инфильтрация.

У экспериментальных животных с моделью ХОБЛ из рисунка 4 видно, что у животных развивается хронический бронхит: в бронхах обнаруживается лимфоцитарная инфильтрация, имеются плазмоциты и эритроциты; выявляется перибронхиальная инфильтрация, склероз стенок бронхов, в эпителии видно межэпителиальные лимфоциты, вакуольная дистрофия базального эпителия, наблюдается спазм бронхов, склероз сосудов, увеличение волокнистой соединительной ткани.

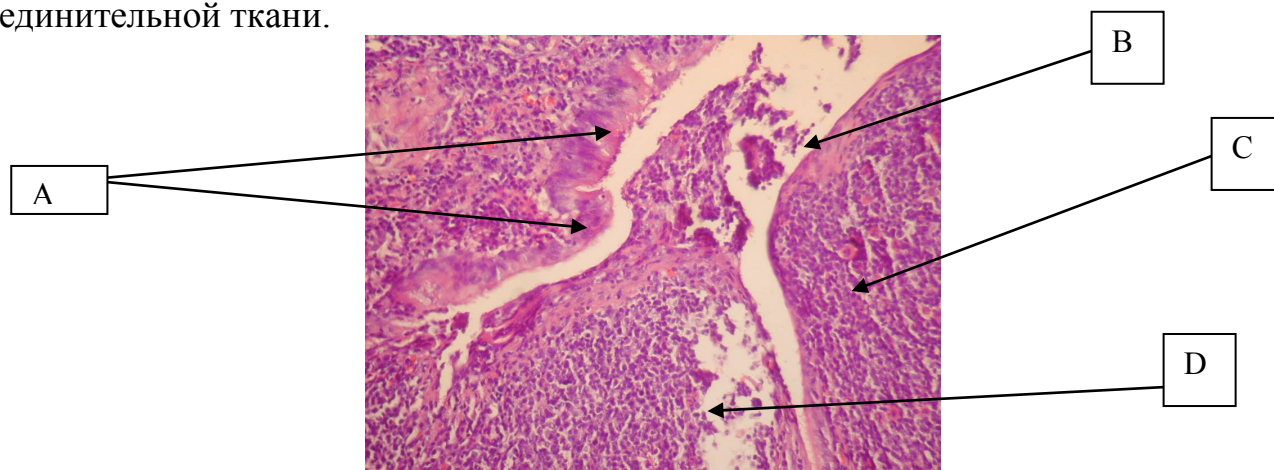


Рисунок 4 – Модель ХОБЛ на крысах. Перибронхиальный очаговый склероз. Окраска гематоксилин-эозим, увеличение x200.

А-участки отсутствия бронхиального эпителия; В-вокруг бронха широкая полоса лимфоидной ткани, очаговый склероз; С- сосуды со склерозом, гиалинозом, резким щелевидным сужением; D- резкое утолщение межальвеолярных перегородок, местами их истончение-эмфизема.

Модель Пн. При сравнении показателей ФАН через 30 и 90 минут у животных с моделью Пн была ниже, чем в контроле (MW=6,06, $p<0,001$ и MW=6,06, $p<0,001$ соответственно). ФЧ через 30 и 90 минут у животных с моделью Пн значительно ниже, чем в контроле (MW=4,92, $p<0,001$ и MW=3,46, $p<0,001$ соответственно). Снижение показателей фагоцитоза нейтрофилов может свидетельствовать об участии этих клеток в иммунопатологических процессах, а также о блокировании рецепторов фагоцитов антителами и иммунными комплексами. Уровень ЦИК у больных животных был значительно выше, чем у здоровых крыс (MW=6,06, $p<0,001$). Эти данные показывают системный характер поражения иммунитета при Пн. Способность нейтрофилов к кислородно-зависимому метаболизму по НСТ-тесту и ИАН без стимуляции у животных с моделью Пн и в контрольной группе достоверно не отличались, так как $p>0,05$.

Изучение уровня титра аутоантител в сыворотке крови у крыс с помощью РПГА выявило повышение титра у животных с моделью Пн по сравнению со здоровыми крысами ко всем антигенам: легких (MW=6,18, $p<0,001$); бронхов (MW=6,08, $p<0,001$); почки (MW=6,04, $p<0,001$); тимуса (MW=4,52, $p<0,001$); селезенки (MW=6,21, $p<0,001$); суставов (MW=5,38, $p<0,001$); нативной ДНК

(нДНК) (MW=5,84, $p<0,001$); денатурированной ДНК (дДНК) (MW=6,11, $p<0,001$).

Важную роль в патогенезе Пн имеют клеточные механизмы развития гиперчувствительности замедленного типа к аутоантигенам. Проведенными исследованиями определено в реакции торможения миграции макрофагов (РТММ), что снижение процента миграции макрофагов наблюдается ко всем использованным аутоантигенам у животных с моделью Пн в отличие от контроля: легких (MW=5,77, $p<0,001$), бронхов (MW=5,62, $p<0,001$); почки (MW=5,77, $p<0,001$), тимуса (MW=5,69, $p<0,001$), селезенки (MW=5,73, $p<0,001$) суставов (MW=5,87, $p<0,001$), нДНК (MW=6,06, $p<0,001$) (таблица 4).

Таблица 4 - Иммунологические и биохимические показатели у крыс с моделью Пн и ХОБЛ, здоровых животных

Показатели	Крысы с моделью пневмокониоза n=25	Крысы с моделью ХОБЛ n=25	Контроль, здоровые крысы n=25
ФАН _{30мин} %	18,72±0,62***	18,40 ± 0,71***	42,20±2,26
ФАН _{90мин} %	18,96±0,61***	28,12±0,81***	46,42±1,29
НСТ-тест %	37,80±3,76	25,88±1,59**	34,04±2,08
ФЧ _{30мин} К-во St 209 частиц	5,32±0,23***	3,01±0,04***	8,10±0,34
ФЧ _{90мин} К-во St 209 частиц	5,46±0,45***	3,41±0,08***	7,85±0,29
ИАН у.е.	0,61±0,06	0,42±0,03*	0,57±0,05
ЦИК ед.опт.плотности	105,88±2,45***	48,38±2,61	26,83±3,74
РПГА легких, у.е.	4,38±0,12***	2,68±0,36***	0,85±0,12
РПГА бронхов, у.е.	2,91±0,28***	3,82±0,32***	0,88±0,12
РПГА почки, у.е.	3,61±0,14***	2,94±0,23***	0,80±0,14
РПГА тимуса, у.е.	2,03±0,15***	1,97±0,20***	0,91±0,12
РПГА селезенки, у.е.	2,85±0,31***	2,80±0,36***	1,13±0,18
РПГА суставов, у.е.	2,41±0,16***	1,56±0,19***	0,88±0,12
РПГА нДНК, у.е.	2,63±0,14***	2,66±0,24***	0,72±0,12
РПГА дДНК, у.е.	3,41±0,17***	3,05±0,23***	0,86±0,10
РТММ легких, %	52,21±3,40***	57,73±4,37***	98,88±2,21
РТММ бронхов, %	66,15±5,32***	54,08±5,16***	97,64±1,69
РТММ почки, %	43,63±4,13***	41,52±3,68***	99,14±2,15
РТММ тимуса, %	48,78±4,08***	70,26±4,57***	96,29±1,96
РТММ селезенки, %	52,95±4,49***	53,14±4,56***	97,11±2,04
РТММ суставов, %	50,84±3,57***	68,24±2,87***	97,64±1,69
РТММ нДНК, %	32,19±2,76***	32,96±3,17***	96,91±0,66
КО, мкмоль/л×мин	7,31±0,44*****	7,02±0,65*	5,27±0,43
МК, ммоль/л	0,262±0,021***	0,25± 0,02****	0,100±0,005
ДК, у.е./мл	3,51±0,23*	3,68±0,21***	2,59±0,23
МДА мкмоль/г белка	1,96±0,15*	1,98±0,15***	1,15±0,15
Каталаза, мкат/л	7,51±0,55*	7,94±0,67*	10,25±0,57
Кортизол, нмоль/л	114,19±1,64****	251,46±6,86****	144,26±1,99

Примечание: * $p<0,05$ в сравнении с контролем; **** $p<0,0001$ в сравнении с контролем; ** $p<0,01$ в сравнении с контролем; ***** $p<0,002$ в сравнении с контролем; *** $p<0,001$ в сравнении с контролем.

Эти данные свидетельствуют о развитии у животных с моделью Пн наряду с гуморальными аутоиммунными реакциями и аутоиммунных реакций клеточного типа, что приводит к глубокому нарушению иммунной системы у подопытных животных и хроническому течению заболевания при экспериментальном пневмокозиозе.

У крыс с моделью Пн повышались активность КО и уровень МК в сыворотке крови в сравнении со здоровыми ($MW=3,11$, $p<0,01$ и $MW=6,06$, $p<0,001$ соответственно). Активность Кат у животных с моделью Пн была снижена, в отличие от контроля ($MW=2,48$, $p<0,05$). У крыс с моделью Пн отмечалось повышение уровня ДК в крови, в отличие от здоровых животных ($MW=2,26$, $p<0,05$), а также у исследуемых животных повышался уровень МДА в сыворотке крови в сравнении со здоровыми ($MW=2,33$, $p<0,05$).

Модель ХОБЛ. У животных с моделью ХОБЛ отмечается уменьшение количества нейтрофилов, которые проявляют фагоцитарную активность в спонтанном НСТ-тесте по сравнению с контролем ($MW=2,82$, $p<0,01$). НСТ-ИАН без стимуляции был ниже и отличался от контроля ($MW=2,27$, $p<0,05$). ФАН через 30 и 90 минут у модельных животных ниже, чем у здоровых ($MW=6,01$, $p<0,001$ и $MW=6,01$, $p<0,001$ соответственно). ФЧ через 30 и 90 минут у модельных животных значительно снижено в сравнении с контролем ($MW=6,06$, $p<0,001$ и $MW=6,06$, $p<0,001$ соответственно).

При исследовании установлено, что титры аутоантител в РПГА повышены у животных с моделью ХОБЛ в сравнении со здоровыми ко всем антигенам: легких ($MW=3,23$, $p<0,001$); бронхов ($MW=5,42$, $p<0,001$); тимуса ($MW=3,59$, $p<0,001$); почки ($MW=5,06$, $p<0,001$); селезенки ($MW=3,29$, $p<0,001$); нДНК ($MW=4,89$, $p<0,001$); дДНК ($MW=5,16$, $p<0,001$). Уровень ЦИК у животных с моделью ХОБЛ был выше, чем у контрольных крыс ($MW=4,02$, $p<0,01$). В РТММ заметно уменьшен процент торможения миграции макрофагов у животных с моделью ХОБЛ в сравнении со здоровыми к антигенам: легких ($MW=5,34$, $p<0,001$); бронха ($MW=5,36$, $p<0,001$); тимуса ($MW=3,63$, $p<0,001$); почки ($MW=5,89$, $p<0,001$); селезенки ($MW=5,34$, $p<0,001$); нДНК ($MW=6,06$, $p<0,001$).

Уровень кортизола у животных с моделью ХОБЛ был значительно выше, чем в контроле ($MW=26,34$, $p<0,0001$). При исследовании оксидантной системы у крыс с моделью ХОБЛ повышены уровни ДК и МДА ($MW=3,30$, $p<0,01$ и $MW=3,50$, $p<0,001$ соответственно). При исследовании антиоксидантной системы уровень Кат в сыворотке крови животных с моделью ХОБЛ снижен по сравнению с контролем ($MW=2,44$, $p=0,01$); напротив наблюдалось повышение активности КО у крыс с моделью ХОБЛ в сравнении с контролем ($MW=1,82$, $p=0,01$) и уровень МК у животных с моделью ХОБЛ повышен в сравнении с контролем ($MW=2,44$, $p=0,01$), что можно наблюдать в таблице 4.

Вторичная профилактика Пн. У крыс с моделью Пн количество нейтрофилов, способных к кислородозависимому метаболизму в НСТ-тесте до коррекции ниже, чем после коррекции Аллопуринолом ($MW=3,92$, $p<0,05$). НСТ-ИАН без стимуляции у крыс с моделью Пн до коррекции значительно снижен в сравнении с коррекцией Аллопуринолом ($MW=9,68$, $p<0,01$). ФЧ30 и

90 минут у животных с моделью Пн ниже, чем после коррекции Аллопуринолом ($MW=4,06$, $p<0,001$ и $MW=3,32$, $p<0,001$ соответственно), ФАН30 и 90 минут у животных с моделью Пн до коррекции ниже, чем после коррекции ($MW=2,13$, $p<0,05$ и $MW=3,16$, $p<0,01$ соответственно).

При сравнении уровня ЦИК выявлено, что у животных с моделью Пн до коррекции этот показатель был значительно выше в отличие от животных после коррекции ($MW=4,92$, $p<0,001$). Ранее в экспериментальной модели Пн было установлено, что уровни титров аутоантител в РПГА у животных с моделью Пн повышены ко всем исследуемым антигенам. У животных с моделью Пн после коррекции Аллопуринолом наблюдалось уменьшение титров аутоантител к антигенам: легких ($MW=5,95$, $p<0,0001$); бронхов ($MW=6,32$, $p<0,0001$); почки ($MW=5,40$, $p<0,0001$); селезенки ($MW=4,03$, $p<0,0001$); тимуса ($MW=3,18$, $p<0,0001$); суставов ($MW=4,14$, $p<0,0001$); нДНК ($MW=4,31$, $p<0,0001$); дДНК ($MW=4,16$, $p<0,0001$) (таблица 5).

Таблица 5 – Иммунологические и биохимические показатели у крыс с моделью Пн до и после коррекции аллопуринолом и преднизолоном

Показатели	Крысы с моделью пневмокониоза до коррекции n=25	Крысы после коррекции Аллопуринолом n=25	Крысы после коррекции преднизолоном n=25
ФАН _{30мин} %	18,72±0,62	20,31±0,54*	21,04±0,41****
ФАН _{90мин} %	18,96±0,61	21,05±0,59**	21,44±0,43****
НСТ-тест %	37,80±3,76	53,56±5,00*	48,16±4,33
ФЧ _{30мин} К-во St 209 частиц	5,32±0,23	6,72±0,10****	7,07±0,27****
ФЧ _{90мин} К-во St 209 частиц	5,46±0,45	7,63±0,18****	8,10±0,28****
НСТ-ИАН у.е.	0,61±0,06	1,19±0,11**	0,91±0,07**
ЦИК ед.опт.плотности	105,88±2,45	83,00±2,32***	75,00±2,24***
РПГА с АГ легких, у.е.	4,38±0,12	2,05±0,15****	1,05±0,11****
РПГА с АГ бронхов, у.е.	2,91±0,28	1,20±0,18****	1,34±0,17****
РПГА с АГ почки, у.е.	3,61±0,14	1,75±0,16****	1,22±0,12****
РПГА с АГ тимуса, у.е.	2,03±0,15	1,30±0,13****	1,28±0,14****
РПГА с АГ селезенки, у.е.	2,85±0,31	2,14±0,10****	2,08±0,11****
РПГА с АГ суставов, у.е.	2,41±0,16	1,39±0,12****	1,03±0,13****
РПГА с АГ нДНК, у.е.	2,63±0,14	1,50±0,14****	1,22±0,12****
РПГА с АГ дДНК, у.е.	3,41±0,17	2,08±0,17****	1,50±0,13****
РТММ к АГ легких, %	52,21±3,40	65,86±2,94**	76,42±2,99****
РТММ к АГ бронхов, %	66,15±5,32	84,62±3,21**	65,28±4,25****
РТММ к АГ почки, %	43,63±4,13	54,33±3,14**	50,48±2,35****
РТММ к АГ тимуса, %	48,78±4,08	58,66±3,08*	67,91±3,22****
РТММ к АГ селезенки, %	52,95±4,49	63,55±1,99**	55,34±2,39
РТММ к АГ суставов, %	50,84±3,57	66,22±2,22****	60,75±3,04*
РТММ к АГ нДНК, %	32,19±2,76	57,41±3,12****	66,26±3,26****
КО, мкмоль/л×мин	7,31±0,44	5,91±0,48***	6,21±0,22*
Мочевая кислота, ммоль/л	0,262±0,021	0,133±0,012***	0,220±0,006*
ДК, у.е./мл	3,51±0,23	3,07±0,22*	2,91±0,19**
МДА, мкмоль/г белка	1,96±0,15	1,69±0,12	1,43±0,14*
Каталаза мкат/л	7,51±0,55	7,48±0,32	7,50±0,48
Кортизол нмоль/л	114,19±1,64	151,23±2,42***	186,91±2,92****

Примечание: * $p < 0,05$ в сравнении с контролем; **** $p < 0,0001$ в сравнении с контролем; ** $p < 0,01$ в сравнении с контролем; ***** $p < 0,002$ в сравнении с контролем; *** $p < 0,001$ в сравнении с контролем.

В РТММ у животных с моделью Пн после коррекции Аллопуринолом наблюдалось повышение процента миграции макрофагов к антигенам: легких (MW=2,93, $p < 0,01$), бронхов (MW=2,69, $p < 0,01$); почки (MW=2,88, $p < 0,01$), тимуса (MW=2,3, $p < 0,05$), селезенки (MW=3,12, $p < 0,01$); суставов (MW=3,19, $p < 0,001$), нДНК (MW=4,9, $p < 0,001$).

Наряду с нарушениями иммунитета изучали показатели уровня кортизола, пуринового обмена, состояния оксидантно-антиоксидантной системы у модельных крыс до и после коррекции Аллопуринолом. Уровень кортизола у животных с моделью Пн был ниже, чем после коррекции Аллопуринолом (MW=5,38, $p < 0,001$). Активность КО после коррекции Аллопуринолом значительно снизилась (MW=3,79, $p < 0,001$); содержание МК у животных с моделью Пн до коррекции выше, чем после коррекции Аллопуринолом (MW=4,42, $p < 0,001$). После коррекции Аллопуринолом снижался уровень ДК (MW=2,34, $p < 0,05$). Таким образом, на модели Пн показана эффективность ингибитора ксантинооксидазы - Аллопуринола по влиянию на показатели фагоцитоза, аутоиммунитета, клеточного иммунитета и, особенно, на показатели пуринового обмена, а также на уровень кортизола.

Изучение показателей фагоцитоза нейтрофилов крови у крыс с моделью Пн показало улучшение этих показателей после коррекции преднизолоном. ФЧ через 30 и 90 минут у животных с моделью Пн после коррекции преднизолоном значительно увеличивалось (MW=3,97, $p < 0,001$ и MW=4,03, $p < 0,001$ соответственно), ФАН через 30 и 90 минут у животных с моделью Пн после коррекции преднизолоном увеличивалась (MW=2,98, $p < 0,001$ и MW=3,20, $p < 0,001$ соответственно). НСТ-ИАН без стимуляции у животных с моделью Пн после коррекции преднизолоном повышался (MW=2,97, $p < 0,01$).

При сравнении уровня ЦИК у животных с моделью Пн до коррекции этот показатель был значительно выше, чем после коррекции преднизолоном (MW=5,77, $p < 0,001$). У животных в РПГА после коррекции преднизолоном снижался титр аутоантител к антигенам: легких (MW=6,16, $p < 0,0001$); бронхов (MW=6,08, $p < 0,0001$); почки (MW=5,92, $p < 0,0001$); тимуса (MW=3,13, $p < 0,0001$); селезенки (MW=5,79, $p < 0,001$); суставов (MW=5,03, $p < 0,001$); нДНК (MW=5,12, $p < 0,001$); дДНК (MW=5,56, $p < 0,001$). В РТММ у животных с моделью Пн после коррекции преднизолоном наблюдалось уменьшение клеточной сенсбилизации в РТММ к антигенам: легких (MW=4,44, $p < 0,0001$); бронхов (MW=4,98, $p < 0,0001$); почки (MW=2,56, $p < 0,0001$); селезенки (MW=5,84, $p < 0,0001$); тимуса (MW=3,59, $p < 0,01$); суставов (MW=2,02, $p < 0,05$); нДНК (MW= 5,37, $p < 0,0001$).

Уровень кортизола до коррекции был ниже, чем после коррекции преднизолоном (MW=6,02, $p < 0,0001$). При исследовании оксидантов после коррекции преднизолоном уровень ДК и МДА снижался (MW=2,98, $p < 0,01$ и MW=2,54, $p < 0,05$ соответственно).

При исследовании пуринового обмена у животных с моделью Пн активность КО до коррекции выше, чем после коррекции преднизолоном ($MW=2,19$, $p<0,05$), содержание МК у животных с моделью Пн до коррекции выше, чем после коррекции преднизолоном ($MW=2,51$, $p<0,05$). Уровень Кат существенно не изменялся после коррекции преднизолоном, так как $p>0,05$. Таким образом, на модели Пн показана эффективность преднизолона по влиянию на показатели фагоцитоза, аутоиммунитета, клеточного иммунитета и показатели пуринового обмена.

Вторичная профилактика ХОБЛ. ФЧ через 30 и 90 минут у животных с моделью ХОБЛ до коррекции было значительно меньше, чем после коррекции полиоксидонием ($MW=5,72$, $p<0,001$ и $MW=4,11$, $p<0,001$ соответственно); ФАН через 30 и 90 минут у животных с моделью ХОБЛ до коррекции была значительно ниже, чем после коррекции полиоксидонием ($MW=5,77$, $p<0,001$ и $MW=5,34$, $p<0,001$ соответственно). У животных с моделью ХОБЛ до коррекции количество нейтрофилов, способных к кислородозависимому метаболизму в НСТ-тесте было ниже, чем у животных после коррекции полиоксидонием ($MW=5,58$, $p<0,001$); НСТ-ИАН без стимуляции у животных с моделью ХОБЛ после коррекции полиоксидонием повышался ($MW=28,88$, $p<0,001$). Таким образом, коррекция полиоксидонием приводит к повышенному кислородозависимому метаболизму и увеличению ИАН у животных с моделью ХОБЛ, что свидетельствует о повышении резервной активности внутриклеточных ферментов.

Уровень ЦИК у животных с моделью ХОБЛ после коррекции полиоксидонием значительно снижался ($MW=5,26$, $p<0,001$). В модели ХОБЛ ранее было выявлено, что уровень титров аутоантител в РПГА у животных повышен ко всем исследуемым антигенам. У животных после коррекции полиоксидонием снижался уровень титров аутоантител к антигенам: легких ($MW=3,16$, $p<0,01$); бронхов ($MW=5,26$, $p<0,001$); тимуса ($MW=3,22$, $p<0,01$); почки ($MW=4,86$, $p<0,001$); селезенки ($MW=3,26$, $p<0,01$); нДНК ($MW=4,29$, $p<0,001$); дДНК ($MW=4,89$, $p<0,001$). В РТММ у животных с моделью ХОБЛ после коррекции полиоксидонием наблюдалось увеличение процента миграции лейкоцитов ко всем антигенам: легких ($MW=4,64$, $p<0,001$); бронхов ($MW=4,94$, $p<0,001$); тимуса ($MW=2,78$, $p<0,01$); почки ($MW=5,91$, $p<0,001$); селезенки ($MW=5,11$, $p<0,001$); нДНК ($MW=6,06$, $p<0,001$).

Наряду с нарушениями иммунитета изучали показатели оксидантно-антиоксидантных систем у модельных крыс до и после коррекции полиоксидонием. При исследовании антиоксидантной системы у животных с ХОБЛ уровень МК до коррекции полиоксидонием был выше, чем после коррекции ($MW=1,99$, $p<0,05$), активность Кат до коррекции полиоксидонием была ниже, чем после коррекции ($MW=2,42$, $p<0,05$). Активность КО достоверно не отличалась до и после коррекции в модели ХОБЛ, так как $p>0,05$. У крыс с моделью ХОБЛ наблюдалось повышение уровня кортизола по сравнению с животными, получавшими коррекцию полиоксидонием ($MW=6,063$, $p<0,0001$).

Наблюдалось улучшение показателей фагоцитоза нейтрофилов крови у крыс с моделью ХОБЛ после коррекции альфа-липоном. ФЧ через 30 и 90 минут у животных с моделью ХОБЛ увеличивалось после коррекции альфа-липоном ($MW=6,02$, $p<0,001$ и $MW=6,06$, $p<0,001$ соответственно); ФАН через 30 и 90 минут у животных до коррекции была ниже, чем после коррекции альфа-липоном ($MW=6,06$, $p<0,001$ и $MW=5,85$, $p<0,001$ соответственно).

У животных с моделью ХОБЛ до коррекции наблюдалось меньшее количество нейтрофилов, способных к кислородозависимому метаболизму в НСТ-тесте в сравнении с коррекцией альфа-липоном ($MW=3,96$, $p<0,001$), НСТ-ИАН без стимуляции у животных с моделью ХОБЛ до коррекции был ниже, чем после коррекции альфа-липоном ($MW=3,91$, $p<0,001$). Таким образом, коррекция альфа-липоном приводит к повышенному кислородозависимому метаболизму и увеличению ИАН у животных с моделью ХОБЛ, что свидетельствует о повышении резервной активности внутриклеточных ферментов (таблица 6).

При изучении уровня ЦИК у животных после коррекции альфа-липоном этот показатель значительно снижался ($MW=5,75$, $p<0,001$). В модели ХОБЛ ранее было выявлено, что уровень титра аутоантител в РПГА у модельных животных повышен ко всем исследуемым антигенам. У животных с моделью ХОБЛ после коррекции альфа-липоном снижался уровень титра аутоантител в РПГА к антигенам: легких ($MW=2,41$, $p<0,05$); бронхов ($MW=3,79$, $p<0,001$); почки ($MW=1,99$, $p<0,05$) и селезенки ($MW=1,98$, $p<0,05$). Различия уровня титра аутоантител в РПГА у животных с моделью ХОБЛ до и после коррекции альфа-липоном к антигенам тимуса, н-ДНК, д-ДНК являются статистически недостоверными, так как $p>0,05$. Таким образом, коррекция альфа-липоном положительно влияла на аутоиммунные показатели в РПГА в виде снижения титра аутоантител к антигенам: легких, бронхов, почки и селезенки в организме животных с моделью ХОБЛ.

В РТММ у животных с моделью ХОБЛ после коррекции альфа-липоном наблюдалось повышение процента миграции макрофагов к антигенам: легких ($MW=2,35$, $p<0,05$); бронхов ($MW=2,29$, $p<0,05$); почки ($MW=2,49$, $p<0,05$); селезенки ($MW=1,97$, $p<0,05$); нДНК ($MW=2,20$, $p<0,05$). Как видно из таблицы 6 различия между животными с моделью ХОБЛ до и после коррекции полиоксидонием по РТММ к антигену тимуса являются статистически недостоверными, так как $p>0,05$. Таким образом, коррекция альфа-липоном положительно влияет на клеточное звено аутоиммунного процесса при ХОБЛ у экспериментальных животных, что свидетельствует об эффективности данного препарата.

Наряду с нарушениями иммунитета изучали показатели оксидантно-антиоксидантных систем у модельных крыс до и после коррекции альфа-липоном.

Таблица 6 – Иммунологические и биохимические показатели у крыс с моделью ХОБЛ до и после коррекции полиоксидонием, альфа-липоном, дексаметазоном

Показатели	Крысы с моделью ХОБЛ до коррекции n=25	Крысы после коррекции полиоксидонием n=25	Крысы после коррекции альфа-липоном n=25	Крысы после коррекции дексаметазоном n=25
ФАН _{30мин} %	18,40 ± 0,71	37,20±2,15****	37,60±0,76****	28,00±0,43****
ФАН _{90мин} %	28,12±0,81	40,00±1,42****	47,00±2,01****	39,12±1,76****
НСТ-тест %	25,88±1,59	56,00±2,79****	37,60±1,70****	33,16±3,05
ФЧ _{30мин} К-во St 209 частиц	3,01±0,04	5,26±0,35****	5,02±0,19****	6,37±0,59****
ФЧ _{90мин} К-во St 209 частиц	3,41±0,08	4,30±0,179****	5,82±0,05****	5,27±0,43****
НСТ-ИАН у.е.	0,42±0,03	0,94±0,05****	0,70±0,05****	0,56±0,06
ЦИК ед.опт.плотности	48,38±2,61	21,20±1,93***	21,50±1,12***	17,80±2,08***
РПГА легких, у.е.	2,68±0,36	0,99±0,15****	1,50±0,20*	1,11±0,13**
РПГА бронхов, у.е.	3,82±0,32	1,11±0,14****	2,05±0,21****	1,41±0,17****
РПГА почки, у.е.	2,94±0,23	1,03±0,15****	2,33±0,21*	1,44±0,14****
РПГА тимуса, у.е.	1,97±0,20	0,99±0,13**	1,44±0,18	1,08±0,13**
РПГА селезенки, у.е.	2,80±0,36	1,11±0,14**	2,05±0,20****	1,19±0,12**
РПГА нДНК, у.е.	2,66±0,24	1,03±0,14****	1,99±0,25	0,97±0,13****
РПГА дДНК, у.е.	3,05±0,23	1,11±0,13****	2,44±0,24	1,08±0,14****
РТММ легких, %	57,73±4,37	89,97±2,21****	73,46±4,36*	68,51±2,71*
РТММ бронхов, %	54,08±5,16	90,72±1,73****	71,18±4,05*	66,60±2,06
РТММ почки, %	41,52±3,68	92,52±1,73****	48,51±1,59*	67,70±3,36****
РТММ тимуса, %	70,26±4,57	89,21±1,90**	79,92±2,42	82,59±2,04
РТММ селезенки, %	53,14±4,56	91,74±1,59****	62,66±1,96*	61,34±2,09
РТММ нДНК, %	32,96±3,17	86,74±1,62****	39,01±0,91*	52,69±1,64****
КО, мкмоль/л×мин	7,02±0,65	6,36±0,32	6,07±0,34*	6,09±0,19*
МК, ммоль/л	0,25± 0,02	0,20±0,01*	0,21±0,01*	0,20±0,00*
ДК, у.е./мл	3,68±0,21	2,96±0,17*	2,70±0,21*	2,93±0,20*
МДА, мкмоль/г белка	1,98±0,15	1,40±0,12**	1,36±0,15**	1,44±0,11*
Каталаза мкат/л	7,94±0,67	10,34±0,48*	10,28±0,36*	8,95±0,42
Кортизол нмоль/л	251,46±6,86	172,29±1,18****	176,91±2,82****	199,63±2,66****

Примечание: * p<0,05 в сравнении с контролем; **** p< 0,0001 в сравнении с контролем; ** p<0,01 в сравнении с контролем; ***** p< 0,002 в сравнении с контролем; *** p< 0,001 в сравнении с контролем.

Уровень ДК и МДА снижался после коррекции альфа-липоном в модели ХОБЛ (MW=3,25, p<0,05 и MW=2,76, p<0,01 соответственно). При исследовании антиоксидантной системы у животных с коррекцией альфа-липоном в модели ХОБЛ снижался уровень МК (MW=2,06, p<0,05); а также снижалась активность КО (MW=1,99, p<0,05); уровень Кат повышался после коррекции (MW=2,39, p<0,05). Таким образом, коррекция альфа-липоном положительно сказывается на снижении оксидантных показателей, ДК и МДА,

нормализует уровень МК и активность КО, и повышает активность Кат, а также уровень кортизола.

Различия между показателями НСТ-тест и НСТ-ИАН без стимуляции у животных с моделью ХОБЛ до и после коррекции дексаметазоном – являются статистически недостоверными, так как $p > 0,05$. ФЧ через 30 и 90 минут у животных с моделью ХОБЛ значительно увеличивалось после коррекции дексаметазоном ($MW=4,21$, $p < 0,001$ и $MW=4,41$, $p < 0,001$ соответственно); ФАН через 30 и 90 минут у животных значительно повышалась после коррекции дексаметазоном ($MW=5,95$, $p < 0,001$ и $MW=4,40$, $p < 0,001$ соответственно). При сравнении уровня ЦИК у животных с моделью ХОБЛ до и после коррекции дексаметазоном обнаружено, что у животных с моделью до коррекции этот показатель был значительно больше в отличие от животных с коррекцией ($MW=5,48$, $p < 0,001$). В модели ХОБЛ у крыс ранее было выявлено, что уровни аутоантител у животных с моделью повышены ко всем исследуемым антигенам. У животных с моделью ХОБЛ после коррекции дексаметазоном наблюдалось уменьшение титров аутоантител в РПГА ко всем антигенам: легких ($MW=2,92$, $p < 0,01$); бронхов ($MW=4,88$, $p < 0,001$), тимуса ($MW=2,96$, $p < 0,01$); почки ($MW=4,30$, $p < 0,001$); селезенки ($MW=3,12$, $p < 0,01$); нДНК ($MW=4,43$, $p < 0,001$); дДНК ($MW=4,92$, $p < 0,001$). Таким образом, коррекция дексаметазоном влияла на снижение системных аутоиммунных реакций в организме животных. В РТММ у животных с моделью ХОБЛ после коррекции дексаметазоном наблюдалось повышение процента миграции макрофагов к антигенам: легких ($MW=2,22$, $p < 0,05$); почки ($MW=4,02$, $p < 0,001$); нДНК ($MW=3,98$, $p < 0,001$). Различия процента миграции макрофагов у животных с моделью ХОБЛ до и после коррекции дексаметазоном в РТММ к антигенам бронхов, тимуса, селезенки являются статистически недостоверными, так как $p > 0,05$. Таким образом, коррекция дексаметазоном положительно влияет на некоторые показатели клеточного звена аутоиммунного процесса при ХОБЛ у экспериментальных животных, что свидетельствует об эффективности данного препарата.

Наряду с нарушениями иммунитета изучали показатели оксидантно-антиоксидантных систем у крыс с моделью ХОБЛ до и после коррекции дексаметазоном. ДК и МДА снижались после коррекции дексаметазоном ($MW=2,54$, $p < 0,05$ и $MW=2,35$, $p < 0,05$ соответственно). При исследовании уровня кортизола после коррекции дексаметазоном наблюдалось значительное снижение ($MW=5,48$, $p < 0,001$). Показатели антиоксидантной системы у животных с моделью ХОБЛ снижались: уровень МК снижался после коррекции ($MW=2,27$, $p < 0,05$), а также после коррекции дексаметазоном снижалась активность КО ($MW=2,06$, $p < 0,05$). Уровень Кат достоверно не изменялся, так как $p > 0,05$. Таким образом, коррекция дексаметазоном положительно сказывается на уровне кортизола, снижении оксидантных показателей, ДК и МДА, нормализует уровень МК и активность КО и не влияет на активность Кат.

В экспериментальной модели Пн была проверена эффективность вторичной профилактики Аллопуринолом нарушений пуринового обмена и

преднизолоном нарушений иммунитета. В экспериментальной модели ХОБЛ проверена эффективность вторичной профилактики нарушений иммунитета и аутоиммунитета, системы оксиданты-антиоксиданты с помощью полиоксидония, альфа-липона и дексаметазона.

Для решения поставленных задач матрица по больным исследуемых заболеваний (Пн и ХОБЛ) распределена на три массива в каждой нозологии: Массив 1: гигиенические показатели, показатели спирографии, общий анализ крови; Массив 2: гигиенические показатели, показатели спирографии, общий анализ крови, биохимический анализ крови; Массив 3: гигиенические показатели, показатели спирографии, общий анализ крови, биохимический анализ крови, иммунологические показатели. В основе классификации вышеуказанных массивов лежат принципы простоты и общедоступности методов исследования (от простого к сложному и от более дешевого к более дорогому). Для определения структуры изучаемого заболевания, а также архитектоники взаимосвязи исследуемых переменных использован факторный анализ.

При работе с Массивом 1 в результате проведенного факторного анализа по больным Пн было выделено два фактора. В состав Фактора 1 вошли следующие показатели спирографии: форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ), жизненная емкость легких на вдохе (ЖЕЛвд), объем форсированного выдоха за 1 секунду (ОФВ1), средняя объёмная скорость в интервале между 25% и 75% ФЖЕЛ (С2575), пиковая объёмная скорость выдоха (ПОС), мгновенная объёмная скорость после выдоха 25% ФЖЕЛ (МОС25), мгновенная объёмная скорость после выдоха 50% ФЖЕЛ (МОС50), мгновенная объёмная скорость после выдоха 75% ФЖЕЛ (МОС75) (таблицы 7 и 8).

Таблица 7 – Математическая модель риска развития Пн и ХОБЛ (факторный анализ)

Заболевание	Массив 1		Массив 2		Массив 3	
	% по факторам	Общий %	% по факторам	Общий %	% по факторам	Общий %
1. Пневмокониоз	Фактор 1 27,15%	37,98%	Фактор 1 21,56%	40,02%	Фактор 1 16,88%	36,07%
	Фактор 2 10,82%		Фактор 2 9,91%		Фактор 2 13,58%	
			Фактор 3 8,55%		Фактор 3 5,61%	
2. ХОБЛ	Фактор 1 28,17%	39,26%	Фактор 1 21,89%	30,04%	Фактор 1 20,61%	31,09%
	Фактор 2 11,08%		Фактор 2 8,15%		Фактор 2 10,47%	

Таблица 8 – Наименование факторов

Заболевание	Массив 1	Массив 2	Массив 3
1. Пневмокониоз	Фактор 1 – функциональное состояние органов дыхания	Фактор 1– функциональное состояние органов дыхания	Фактор 1 – иммунологический
	Фактор 2 – профессионально-гигиенический	Фактор 2 - биохимический	Фактор 2 - функциональное состояние органов дыхания
		Фактор 3 - профессионально-гигиенический	Фактор 3 – пылевой
2. ХОБЛ	Фактор 1– функциональное состояние органов дыхания	Фактор 1 - функциональное состояние органов дыхания	Фактор 1 - иммунологический
	Фактор 2 - профессионально-гигиенический	Фактор 2 - профессионально-гигиенический	Фактор 2– функциональное состояние органов дыхания

Фактор 2 объединил в себе такие гигиенические параметры, как профессия, фактическая пылевая нагрузка (ПНфакт) и контрольная пылевая нагрузка (КПН). Данные два фактора объясняют $\approx 38\%$ дисперсии переменных Пн Массива 1. При работе с Массивом 1 в результате проведенного факторного анализа по больным ХОБЛ было выделено два фактора. В состав Фактора 1 вошли следующие показатели спирографии: ФЖЕЛ, ЖЕЛвд, ОФВ1, С2575, МОС25, МОС50, МОС75. Фактор 2 объединил в себе такие гигиенические параметры, как: профессия, ПНфакт и КПН. Данные два фактора объясняют 39,26% дисперсии переменных ХОБЛ Массива 1.

При работе с Массивом 2 в результате проведенного факторного анализа по больным Пн было выделено три фактора. В состав Фактора 1 вошли следующие показатели спирографии: ФЖЕЛ, ЖЕЛвд, ОФВ1, С2575, ПОС, МОС25, МОС50, МОС75. Фактор 2 включает в себя: ДК, МДА и СОД. А Фактор 3 объединил в себе такие гигиенические параметры, как: профессия, ПНфакт и КПН. Данные три фактора объясняют $\approx 40\%$ дисперсии переменных Пн Массива 2. При работе с Массивом 2 в результате проведенного факторного анализа по больным ХОБЛ было выделено два фактора. В состав Фактора 1 вошли следующие показатели спирографии: ФЖЕЛ, ЖЕЛвд, ОФВ1, С2575, МОС25, МОС50, МОС75. Фактор 2 объединил в себе такие гигиенические параметры, как: профессия, ПНфакт и КПН. Данные два фактора объясняют 30,04% дисперсии переменных ХОБЛ Массива 2.

При работе с Массивом 3 в результате проведенного факторного анализа по больным Пн было выделено три фактора. В состав Фактора 1 вошли следующие показатели иммунологического профиля: Ig M, РТМЛ почки и РТМЛ тимуса. Фактор 2 включает в себя параметры спирографии: ЖЕЛвд,

ОФВ1, С2575, ПОС, МОС25, МОС50. А Фактор 3 объединил в себе такие гигиенические параметры, как: ПНфакт и КПН. Данные три фактора объясняют $\approx 36\%$ дисперсии переменных Пн Массива 3. При работе с Массивом 3 в результате проведенного факторного анализа по больным ХОБЛ было выделено два фактора. В состав Фактора 1 вошли следующие показатели иммунологического профиля: РПГА нДНК, РПГА бронхи, РТМЛ селезенка, РТМЛ тимус, РТМЛ легкие. Фактор 2 объединил в себе такие параметры спирографии, как: С2575 и МОС50. Данные два фактора объясняют $\approx 31\%$ дисперсии переменных ХОБЛ Массива 3.

Для построения функции прогнозирования развития заболевания (Пн или ХОБЛ) у горнорабочих использован общий дискриминантный анализ (GDA).

При работе с Массивом 1 в результате проведенного общего дискриминантного анализа была выведена функция прогнозирования развития заболеваний (Пн или ХОБЛ). Исходя из матрицы классификации анализируемой выборки (2/3 от общего объема выборки пропорционально каждому заболеванию), эффективность модели прогнозирования развития исследуемых заболеваний равна 76,42% (Пн - 72,13% и ХОБЛ – 80,71%). При перекрестной проверке (1/3 от общего объема выборки пропорционально каждому заболеванию) корректность модели составляет 65% (Пн и ХОБЛ – 55,73% и 74,28% соответственно) (таблица 9).

Таблица 9 – Дискриминантный анализ (общий процент модели)

	Массив 1	Массив 2	Массив 3
Анализируемая выборка (2/3)	76,42%	91,32%	100%
Перекрестная проверка (1/3)	65,01%	82,15%	97,61%

При работе с Массивом 2 в результате проведенного общего дискриминантного анализа была выведена функция прогнозирования развития заболеваний (Пн или ХОБЛ). Исходя из матрицы классификации анализируемой выборки (2/3 от общего объема выборки пропорционально каждому заболеванию), эффективность модели прогнозирования развития исследуемых заболеваний равна 91,32% (Пн – 88,52% и ХОБЛ – 94,11%). При перекрестной проверке (1/3 от общего объема выборки пропорционально каждому заболеванию) корректность модели составляет 82,15% (Пн и ХОБЛ – 73,13% и 91,17% соответственно).

При работе с Массивом 3 в результате проведенного общего дискриминантного анализа была выведена функция прогнозирования развития заболеваний (Пн или ХОБЛ). Исходя из матрицы классификации анализируемой выборки (2/3 от общего объема выборки пропорционально каждому заболеванию), эффективность модели прогнозирования развития исследуемых заболеваний равна 100% (Пн - 100% и ХОБЛ – 100%). При перекрестной проверке (1/3 от общего объема выборки пропорционально

каждому заболеванию) корректность модели составляет 97,61% (Пн и ХОБЛ – 96,72% и 98,50% соответственно).

ВЫВОДЫ

В диссертационной работе разработано новое научное направление по оценке риска развития и вторичной профилактике пылевых профессиональных заболеваний органов дыхания горнорабочих угольных шахт. Благодаря анализу профессионально-гигиенических характеристик, показателей функционального состояния системы дыхания у горнорабочих, показателей иммунитета и аутоиммунитета, пуринового обмена, оксидантно-антиоксидантной системы у горнорабочих и экспериментальных животных получены новые данные об особенностях патогенеза Пн и ХОБЛ.

1. Применен дозный подход к прогнозированию развития Пн и ХОБЛ. Для каждого из горнорабочих (393 человека) рассчитывалась стажевая пылевая нагрузка с учетом профессиональной принадлежности (3 группы), горно-геологических и горнотехнических условий.
2. Сходство в развитии Пн и ХОБЛ отмечалось в нарушении функции дыхания по показателям ФЖЕЛ, ПОС, ОФВ1 (различия между Пн и ХОБЛ статистически недостоверны ($p > 0,05$)), а также по системным аутоиммунным нарушениям в РПГА и РТМЛ к антигенам почки, селезенки, тимуса (различия между Пн и ХОБЛ статистически недостоверны ($p > 0,05$)).
3. Различия в патогенезе Пн и ХОБЛ заключаются в иммунологических нарушениях (состояние клеточного иммунитета Т-хелперы (CD4+) ($p < 0,001$), Т-супрессоры (CD8+) ($p < 0,001$), НК-клетки (CD16+) ($p < 0,01$), гуморального иммунитета – уровня IgM ($p < 0,01$) и IgG ($p < 0,001$), а также интерлейкинов IL4 ($p < 0,05$), IL8 ($p < 0,05$), IL10 ($p < 0,05$), аутоиммунитета в РПГА к антигенам легких ($p < 0,001$) и бронхов ($p < 0,001$), а также в РТМЛ к антигенам легких ($p < 0,001$) и бронхов ($p < 0,001$). Различия наблюдаются и в биохимических показателях при Пн и ХОБЛ (уровень оксидантов - ДК ($p < 0,001$) и МДА ($p < 0,001$), антиоксидантов – Кат ($p < 0,05$) и МК ($p < 0,001$) с КО ($p < 0,001$), продуктов пуринового обмена, обладающих антиоксидантными свойствами).
4. Для выбора наиболее информативных показателей риска развития ПЗОД созданы экспериментальные модели Пн, синдрома Колине-Каплана и ХОБЛ на крысах, при воздействия суспензии 50,2% SiO₂ угольно-породной пыли, полного адьюванта Фрейнда, цитостатика и иммуностимулятора, отражающие морфологические нарушения в легких и бронхах, а также нарушения иммунитета, аутоиммунитета, систем оксиданты-антиоксиданты и пуринового обмена, аналогичные таковым у больных горнорабочих.
5. На экспериментальной модели Пн проверена эффективность вторичной профилактики нарушений пуринового обмена Аллопуринолом. У животных с моделью Пн после коррекции Аллопуринолом показатели пуринового обмена улучшались: активность КО снижалась на 19% ($p < 0,001$), содержание МК уменьшалось на 49% ($p < 0,001$).

6. В экспериментальной модели Пн проводилась коррекция нарушений иммунитета и аутоиммунитета преднизолоном. Нормализовались такие показатели иммунитета: НСТ-ИАН без стимуляции увеличивался ($p < 0,01$); возрастали показатели фагоцитоза ФЧ30 ($p < 0,001$) и ФАН30 ($p < 0,001$), ФЧ90 ($p < 0,001$) и ФАН90 ($p < 0,001$), снижался уровень ЦИК ($p < 0,001$) и титра аутоантител в РПГА к антигенам: легких ($p < 0,001$), почки ($p < 0,001$), тимуса ($p < 0,001$), суставов ($p < 0,001$); в РТММ наблюдалось уменьшение клеточной сенсibilизации к антигенам: легких ($p < 0,001$), почки ($p < 0,001$), тимуса ($p < 0,01$), суставов ($p < 0,05$).
7. В экспериментальной модели ХОБЛ проводилась коррекция нарушений иммунитета и аутоиммунитета с помощью иммуномодулятора полиоксидония. Наблюдались улучшения таких показателей: повышение количества нейтрофилов, способных к кислородозависимому метаболизму в НСТ-тесте ($p < 0,001$), увеличение НСТ-ИАН без стимуляции ($p < 0,001$); достоверный рост показателей фагоцитоза ФЧ30 ($p < 0,001$) и ФАН30 ($p < 0,001$), ФЧ90 ($p < 0,001$) и ФАН90 ($p < 0,001$); снижение уровня ЦИК ($p < 0,001$) и титра аутоантител в РПГА к антигенам: легких ($p < 0,01$), бронхов ($p < 0,001$), тимуса ($p < 0,01$), почки ($p < 0,001$), селезенки ($p < 0,01$); в РТММ наблюдалось повышение процента миграции макрофагов ко всем антигенам: легких ($p < 0,001$), бронхов ($p < 0,001$), тимуса ($p < 0,01$), почки ($p < 0,001$), селезенки ($p < 0,001$).
8. Коррекция альфа-липоном в экспериментальной модели ХОБЛ положительно сказывалась на снижении оксидантных показателей, ДК ($p < 0,05$) и МДА ($p < 0,01$), а также антиоксидантных показателей - повышала активность Кат ($p < 0,05$), а также снижала уровень МК ($p < 0,05$) и активность КО ($p < 0,05$).
9. После коррекции дексаметазоном наблюдалось значительное снижение уровня кортизола у животных с моделью ХОБЛ ($p < 0,001$). Коррекция дексаметазоном в экспериментальной модели ХОБЛ положительно влияла на показатели иммунитета и аутоиммунитета: увеличивались показатели фагоцитоза ФЧ30 ($p < 0,001$) и ФАН30 ($p < 0,001$), ФЧ90 ($p < 0,001$) и ФАН90 ($p < 0,001$); наблюдалось снижение уровня ЦИК ($p < 0,001$) и титра аутоантител в РПГА к антигенам: легких ($p < 0,01$), бронхов ($p < 0,001$), тимуса ($p < 0,01$), почки ($p < 0,001$), селезенки ($p < 0,01$); в РТММ наблюдалось повышение процента миграции макрофагов к антигенам: почки ($p < 0,001$) и нДНК ($p < 0,001$).
10. При Пн целесообразно использование Аллопуринола в дозе 25 мг/кг для снижения образованию МК за счет угнетения активности КО, а также преднизолона в дозе 1,75 мг/кг для улучшения показателей иммунитета и аутоиммунитета.
11. При ХОБЛ целесообразно использование полиоксидония в дозе 0,03 мг/кг для улучшения показателей иммунитета, альфа-липона в дозе 3,75 мг/кг для воздействия на систему «оксиданты-антиоксиданты» и дексаметазона в дозе 0,25 мг/кг для снижения уровня кортизола и улучшения показателей иммунитета и аутоиммунитета.

12. На основании расчета стажевой пылевой нагрузки, учета профессиональной принадлежности, горно-геологических и горнотехнических условий, а также исследований функционального состояния органов дыхания горнорабочих, иммунологических и биохимических показателей при Пн и ХОБЛ, создана математическая модель прогнозирования развития Пн и ХОБЛ пылевой этиологии. Было создано 3 массива, из которых самым перспективным для использования в практическом здравоохранении представляется второй массив, в состав которого по Пн вошли 3 фактора: профессионально-гигиенический (3 показателя – тип шахты, профессия, ПНфакт), функциональное состояние органов дыхания (8 показателей) и биохимический (3 показателя); по ХОБЛ – 2 первых фактора (3 и 7 показателей соответственно). Эффективность модели прогнозирования развития исследуемых заболеваний равна 91,32% (Пн – 88,52% и ХОБЛ – 94,11%). При перекрестной проверке корректность модели составляет 82,15% (Пн и ХОБЛ – 73,13% и 91,17% соответственно).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для прогнозирования развития Пн и ХОБЛ следует применять дозный подход. При расчете стажевой пылевой нагрузки необходимо учитывать профессиональную принадлежность, горно-геологические и горнотехнические условия.

2. При вторичной профилактике ПЗОД у горнорабочих угольных шахт рекомендуется провести клиническую апробацию препаратов, улучшающих состояние иммунитета – полиоксидония, преднизолон, дексаметазон и препаратов, улучшающих состояние биохимических показателей – Аллопуринола (влияет на показатели пуринового обмена: активность КО и уровень МК) и альфа-липона, улучшающего показатели «оксидантно-антиоксидантной» системы.

СПИСОК НАУЧНЫХ РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Разделы монографии:

1. **Ніколенко О.Ю.** Пиловий фактор впливу / Удосконалення санітарно-гігієнічного моніторингу впливу умов праці на здоров'я гірників вугільних шахт: монографія // За ред. Г. С. Передерія, Д. О. Ласткова, О. В. Партаса. – Донецьк: Світ книги, 2012. С.51-73.
2. Валущина В.М., **Ніколенко О.Ю.**, Ласткова Н.Д. Розробка рекомендації щодо профілактики, оздоровлення, реабілітації та диспансеризації гірників за результатами моніторингу впливу умов праці на їх здоров'я / Удосконалення санітарно-гігієнічного моніторингу впливу умов праці на здоров'я гірників вугільних шахт: монографія // За ред. Г. С. Передерія, Д. О. Ласткова, О. В. Партаса. – Донецьк: Світ книги, 2012. С. 268-277.
3. Валущина В.М., **Ніколенко О.Ю.**, Ласткова Н.Д. Дослідження та оцінка механізмів формування та процедури діагностики професійних захворювань у гірників за даними моніторингу впливу умов праці на здоров'я

працюючих / Удосконалення санітарно-гігієнічного моніторингу впливу умов праці на здоров'я гірників вугільних шахт: монографія // За ред. Г. С. Передерія, Д. О. Ласткова, О. В. Партаса. – Донецьк: Світ книги, 2012. С.277-296.

Статті в рецензуємых журналах:

4. Боева С.С., **Ніколенко О.Ю.**, Ананьєва М. М., Крайненко Ю.Ю. Порухення аутоімуітету при пневмокоінозі та його корекція в експерименті за допомогою алопуринолу та преднізолону // Вісник гігієни та епідеміології – 2009 - Т. 13, № 2. – С. 294-296.
5. **Ніколенко О. Ю.**, Солоділов А. І., Ніколенко В. Ю., Ананьєва М. М. Етіологія, патогенез, діагностика пневмокоінозу (огляд) // Вісник гігієни та епідеміології – 2010 - Т. 14, № 1. – С. 62-67.
6. Ніколенко В.Ю., Солоділов А.І., Ластков Д.О., **Ніколенко О.Ю.** Стан імуітету й аутоімуітету при пневмокоінозі в гірників вугільних шахт // Укр.журн. з проблем мед.праці. – 2010. – Т. 23, № 3. – С. 41- 46.
7. Ніколенко О.Ю. Етіологія, патогенез та діагностика хронічних обструктивних захворювань легень (огляд) // Вісник гігієни та епідеміології. – 2010.- Т. 14, № 2. – С. 254-367.
8. **Ніколенко О.Ю.**, Ніколенко В.Ю., Ластков Д.О., Оленіч В.В., Якубенко О.Д. Порухення Т- і В-клітинного імуітету та антиоксидантного захисту у хворих на пневмокоіноз // Імуінологія та алергологія: наука і практика. – 2011. - № 2. – С. 93-97.
9. Ніколенко О.Ю. Аутоімуітунні реакції при розвитку пневмокоінозу // Вісник гігієни та епідеміології. – 2011.- Т. 15, № 1. – С. 40-43.
10. **Ніколенко О.Ю.**, Ніколенко В.Ю. Моделирование антракосилокоза в експерименте на крысах // Вестник морской медицины. – 2011. – Т. 54, № 4. – С. 87-90.
11. Ніколенко О.Ю. Епідеміологія, лікування та профілактика хронічних обструктивних захворювань легень у робітників вугільної промисловості (огляд) // Вісник гігієни та епідеміології. – 2011.- Т. 15, № 2. – С. 231-236.
12. **Ніколенко О. Ю.**, Ніколенко В. Ю., Василенко І. В., Кудря А.В. Морфологічні зміни в моделі хронічного обструктивного захворювання легень // Вісник гігієни та епідеміології. – 2012.- Т. 16, № 1. – С. 65-68.
13. Ніколенко О.Ю. Загострення хронічного обструктивного захворювання легень. Причини, реабілітація та профілактика // Вісник гігієни та епідеміології. – 2012.- Т. 16, № 2. – С. 246-250.
14. Ніколенко О.Ю. Модель синдрому Коліне-Каплана на щурах // Медицина сьогодні і завтра. – 2013. – Т. 59, № 2. – С. 122-125.
15. Ніколенко О.Ю. Вплив одноразового запилення на розвиток порушень клітинного імуітету у щурів з моделлю хронічного обструктивного захворювання легень // Вісник гігієни та епідеміології. – 2013. – Т. 17, № 1. – С. 157-171.
16. **Nikolenko O.Yu.**, Nikolenko V. Yu., Lastkov D. O., Lygina Yu. A. Model of chronic obstructive pulmonary disease in rats with disorders in oxidant-

antioxidant system // Университетская клиника. – 2015. - Т. 11, № 1. – С. 93-95.

17. Николенко О.Ю. Нарушения в клеточном иммунитете и оксидантно-антиоксидантной системе в модели пневмокониоза на крысах // Архив клинической и экспериментальной медицины. – 2016. – Т. 25, № 2. – С. 121-126.
18. Паргас О. В., Ластков Д.О., Передерий Г. С., **Николенко О. Ю.**, Ласткова И. Д. Оценка рисков здоровью горнорабочих угольных шахт как современный механизм обеспечения безопасности производственной среды // Вестник гигиены и эпидемиологии. – 2017. – Т. 21, № 2. – С. 123-127.
19. **Николенко О.Ю.**, Ластков Д.О., Николенко В.Ю., Ляшенко Е.Г. Нарушения в иммунной системе у горнорабочих угольных шахт при пневмокониозе // Вестник гигиены и эпидемиологии. – 2017. – Т. 21, № 2. – С. 93-96.
20. **Николенко О.Ю.**, Ластков Д.О., Николенко В.Ю. Иммунопатогенетические нарушения при хроническом обструктивном пылевом бронхите // Архив клинической и экспериментальной медицины. – 2019. – Т. 28, № 2. – С. 172-179.
21. **Николенко О.Ю.**, Ластков Д.О. Причины обострения хронической обструктивной болезни легких у горнорабочих угольных шахт. Реабилитация и профилактика // Университетская клиника. – 2019.- Т. 32, № 3. – С. 49-53.
22. Николенко О.Ю. Прогнозирование риска развития пылевых заболеваний органов дыхания у горнорабочих угольных шахт // Университетская клиника. – 2019. - № 4. – С. 14-19.

Статьи в журналах, сборниках и материалах конференций:

23. Николенко В. Ю., Боева С. С., **Николенко О.Ю.** Крайненко Ю.Ю. Интратрахеальное запыление при моделировании пневмокониоза в эксперименте на крысах // The Seventh International Scientific Teleconference «New technology in medicine – 2010». Bulletin of the International Scientific Surgical Association. April 15-30. Saint-Petersburg. – 2010. – V5 (1). – P.25-27.
24. **Ніколенко О.Ю.**, Ластков Д.О., Ніколенко В.Ю., Кудря А.В. Вплив пневмокониозу на фагоцитарну ланку імунітету у гірників вугільних шахт / // Вісник гігієни та епідеміології (дод). – 2011. – Т. 15, № 1. – С. 109-111.
25. **Ніколенко О.Ю.**, Боева С.С., Могилевська К. Е. Порушення пуринового обміну у щурів з моделлю пневмокониозу та у хворих на пневмокониоз гірників / // Вісник гігієни та епідеміології (додаток). – 2012. – Т. 16, № 1. – С. 51-52.
26. **Ніколенко О.Ю.**, Ніколенко В.Ю., Солоділов А.І., Боева С.С. Основні ланки патогенезу пневмокониозу у хворих гірників і у модельних щурів // Вісник гігієни та епідеміології (додаток). – 2012. – Т. 16, № 1. – С. 4-6.
27. **Ніколенко О.Ю.**, Ніколенко В. Ю., Ластков Д. О. Порушення імунітету та аутоімунітету у хворих на пневмокониоз гірників та щурів з моделлю пневмокониозу // «Здоров'я працюючих»/ під ред.. В. М. Валуціної.: Донецьк: ФЛП Кузін. – 2012 – С. 176-181.

28. **Ніколенко О.Ю.**, Ніколенко В. Ю., Могилевська Х. Е. Нові підходи до моделювання на щурах синдрому Коліне-Каплана // *Materialy IX Międzynarodowej naukowo-praktycznej konferencji «Perspektywiczne opracowania są nauka i technikami» Medycyna. Weterynaria.: Przemysl. Nauka I studia – 2013. – Vol. 28.– S. 30-36.*
29. **Ніколенко О.Ю.**, Могилевська Х.Е., Ніколенко В.Ю. Особливості порушення пуринового обміну у хворих на пневмокониоз гірників та у щурів з моделлю пневмокониозу // *Матеріали за 9-а міжнародна практична конференція, «Динаміката та сьвременната наука». Лекарство. Софія. «Бял ГРАД-БГ» ООД. - 2013. - Т. 9. – С.27-30.*
30. **Nikolenko O. Yu.**, Lygina Yu. A., Nikolenko V. Yu. Peculiarities of phagocytic activiti of neutrophils in rats with a model of Colinet-Caplan’s syndrome // *Materialy X mezinarodni vedecko-prakticka conference “Veda a vznik – 2013/2014”. Dil 29. Lekarstvi.: Praha. Publishing House “Education and Sience” s.r.o. – S. 26-30.*
31. **Ніколенко О.Ю.**, Ніколенко В. Ю., Ламбріно М. Г., Ліннік С.І. Модель хронічного обструктивного захворювання легень на щурах // *Зб. Матеріалів міжнародної науково-практичної конференції «Досягнення медичної науки як чинник стабільності розвитку медичної практики». 11-12 квітня 2014 р. Дніпропетровськ: Організація наукових медичних досліджень “Salutem” – 2014. – с. 65-70.*
32. **Ніколенко О.Ю.**, Боева С. С., Ніколенко В.Ю., Тимошенко В.В., Завгородня Л.О. Експериментальний підхід до відтворення синдрому Коліне-Каплана на щурах // *Матеріали міжнародної науково-практичної конференції «Пріоритети сучасної медицини: теорія і практика» 11 квітня 2014. м. Одеса. – 2014. – С. 170-174.*
33. Ніколенко О.Ю. Вплив дворазового запилення на розвиток порушень в імунній та оксидантно-антиоксидантній системах у щурів із моделлю хронічного обструктивного захворювання легенів // *Науковий вісник міжнародного гуманітарного університету. Серія: Медицина. Збірник наукових праць. Випуск 7. Одеса 2014. – С. 26-30.*
34. **Ніколенко О.Ю.**, Ніколенко В.Ю., Скрябина А.А. Пневмокониоз и артрит как аутоиммунное заболевание в эксперименте на животных // *Университетская клиника: Материалы Межд. мед. форума Донбасса «Наука побеждать...болезнь» 15-16 ноября 2017 г. – 2017. – Прил. – С. 104-121.*
35. Lastkov D. O., Churkin D.V., **Nikolenko O. Yu.**, Bolotov A.A. Coal miners’ professional risk from combined effect of physical hazards // *Materials of the International Conferens “Scientific research of the SCO and International”/ Novembre 19. Beijing, China. 2019. – P. 54-62.*

Патенты:

36. Боева С.С., Ніколенко В.Ю., **Ніколенко О.Ю.**, Крайненко Ю. Ю. Спосіб моделювання пневмокониозу // *Деклараційний патент України №39794 МПК G09B23/28. Пріоритет від 10.03.2009 р. Опубл. бюл. № 5.*
37. Боева С.С., Ніколенко В.Ю., **Ніколенко О.Ю.**, Крайненко Ю. Ю. Спосіб корекції пуринового обміну при експериментальному пневмокониозі //

Деклараційний патент України №44760 МПК G09B23/28. Пріоритет від 12.10.2009 р. Опубл. бюл. №19.

38. **Ніколенко О. Ю.**, Ніколенко В. Ю., Кудря А. В. Спосіб моделювання хронічного обструктивного захворювання легень // Деклараційний патент України №77399 МПК G09B23/28. Пріоритет від 11.02.13р. Оп. бюл. № 3.
39. Ніколенко В. Ю., **Ніколенко О. Ю.**, Ластков Д. О., Боева С. С., Могилевська Х. Е. Спосіб моделювання синдрому Коліне-Каплана // Деклараційний патент України №77478 МПК G09B23/28. Пріоритет від 11.02.13р. Опубл. бюл. № 3.

АННОТАЦИЯ

О. Ю. Николенко. Гигиеническая оценка риска развития и профилактика профессиональных пылевых заболеваний органов дыхания у горнорабочих угольных шахт (производственно-экспериментальные исследования). – Рукопись.

Диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.02.01– гигиена. – Государственная образовательная организация высшего профессионального образования «Донецкий национальный медицинский университет имени М.Горького» Министерства здравоохранения Донецкой Народной Республики, Донецк, 2020.

В диссертационной работе разработано новое научное направление по оценке риска развития и вторичной профилактике пылевых профессиональных заболеваний органов дыхания горнорабочих угольных шахт. Благодаря анализу профессионально-гигиенических характеристик, показателей состояния системы дыхания у горнорабочих, показателей иммунитета и аутоиммунитета, пуринового обмена, оксидантно-антиоксидантной системы у горнорабочих и экспериментальных животных получены новые данные об особенностях патогенеза Пн и ХОБЛ.

На основании данных спирографии по функциональным показателям состояния органов дыхания, исследований состояния иммунитета (клеточного, гуморального, аутоиммунитета) и биохимических (уровня оксидантов – диеновых конъюгатов и малонового диальдегида, антиоксидантов-супероксиддисмутазы, антиокислительной активности плазмы крови, каталазы, витамина Е, продуктов пуринового обмена - ксантиноксидазы и мочевой кислоты, а также уровня кортизола) показателей выявлены особенности патогенеза пневмокониоза и ХОБЛ. Созданы экспериментальные модели Пн, синдрома Колине-Каплана и ХОБЛ, сходные по морфологическим изменениям в легких и бронхах, иммунологическим и биохимическим изменениям в сыворотке крови животных с таковыми у горнорабочих. Проверена эффективность вторичной профилактики Пн Аллопуринолом и преднизолоном; ХОБЛ – полиоксидонием, альфа-липоном и дексаметазоном. Созданы оригинальные математические модели риска развития Пн и ХОБЛ на основании профессионально-гигиенических, функциональных, биохимических и иммунологических показателей.

Ключевые слова: риск развития, профессиональные заболевания органов дыхания, экспериментальные модели, вторичная профилактика, математические модели.

ABSTRACT

O. Y. Nikolenko. Hygienic risk assessment and prevention of occupational dust diseases of the respiratory system in coal miners (industrial and experimental studies). - the Manuscript.

Dissertation for the degree of doctor of medical Sciences in the specialty 14.02.01-hygiene. - State educational organization of higher professional education "M. Gorky Donetsk National Medical University" of the Ministry of Public Health of the Donetsk People Republic, Donetsk, 2020.

In the dissertation work, a new scientific direction on risk assessment and secondary prevention of dusty professional disease respiratory organs of coal miners was developed. Due to the analysis of occupational and hygienic characteristics, indicators of the respiratory system in miners, indicators of immunity and autoimmunity, purine metabolism, oxidant-antioxidant system in miners and experimental animals, new data on the pathogenesis of pneumoconiosis and COPD were obtained.

Based on the data of spirometry and functional indicators of the respiratory system, studies of the immune system (cellular, humoral, of autoimmunity) and biochemical (levels of oxidant – diene conjugates and malondialdehyde, antioxidants, superoxide dismutase, antioxidant activity of blood plasma, catalase, vitamin E, products of purine metabolism - xanthine oxidase and uric acid, and cortisol) indicators of specific features of the pathogenesis of pneumoconiosis and COPD. Experimental models of pneumoconiosis, Coline-Kaplan syndrome and COPD were created, similar in morphological changes in the lungs and bronchi, immunological and biochemical changes in the blood serum of animals with those of miners. The effectiveness of secondary prevention of pneumoconiosis with allopurinol and prednisone; COPD – with polyoxidonium, alpha liposom and dexamethasone was tested. Original mathematical models of the risk of developing pneumoconiosis and COPD were created on the basis of professional-hygienic, functional, biochemical and immunological indicators.

Key words: risk of development, professional disease respiratory organs, experimental models, secondary prevention, mathematical models.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АОА – антиокислительная активность	ПОС – пиковая объемная форсированная скорость выдоха
ДК – диеновые конъюгаты	РПГА – реакция пассивной гемагглютинации
дДНК – денатурированная ДНК	РТМЛ – реакция торможения миграции лейкоцитов
ИАН – индекс активации нейтрофилоа	РТММ – реакция торможения миграции макрофагов
Кат – каталаза	СОД – супероксиддисмутаза
КО – ксантиноксидаза	ФАН – фагоцитарная активность нейтрофилов
КПН – контрольная пылевая нагрузка	ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких
МДА – малоновый диальдегид	ФЧ – фагоцитарное число
МК – мочевая кислота	ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких
нДНК – нативная ДНК	ЦИК – циркулирующие иммунные комплексы
ОФВ1 – объем форсированного выдоха за 1 секунду	
ПДК – предельно допустимая концентрация	
ПЗОД – пылевые заболевания органов дыхания	
Пн – пневмокониоз	
ПН – пылевая нагрузка	