

*Статья поступила в редакцию 10.09.2017 г.*

**Казицкая А.С., Жукова А.Г., Бугаева М.С., Жданова Н.Н.**

*Научно-исследовательский институт комплексных проблем гигиены и профессиональных заболеваний,  
Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей –  
филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России,  
г. Новокузнецк, Россия*

## **ВЗАИМОСВЯЗЬ ЛИПИДНОГО ПРОФИЛЯ И ИММУННОГО СТАТУСА В ДИНАМИКЕ ДЛИТЕЛЬНОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ НА ОРГАНИЗМ УГОЛЬНО-ПОРОДНОЙ ПЫЛИ (ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ)**

**Предмет исследования (наблюдения).** Взаимосвязь между липидным обменом и иммунной реактивностью в динамике длительного воздействия на организм угольно-породной пыли (УПП).

**Цель исследования.** В эксперименте изучить влияние изменений липидного профиля на иммунный статус в условиях длительного воздействия на организм УПП.

**Методы исследования.** Эксперименты проведены на 110 белых лабораторных крысах-самцах массой 200-250 г. Для моделирования использовали ингаляционный способ, максимально соответствующий условиям шахтно-угольного про-

изводства. Животных делили на 2 группы: контроль ( $n = 30$ ); опыт ( $n = 80$ ) – крысы, вдыхавшие УПП с размером частиц до 5 микрон средней концентрации  $50 \text{ мг/м}^3$  по 4 часа ежедневно в течение 12 недель.

**Основные результаты.** Ранние сроки воздействия УПП характеризуются активацией иммунной системы на фоне метаболических сдвигов, а также морфологическими изменениями иммунного характера в бронхолегочной системе и печени крыс, которые могут расцениваться как компенсаторно-приспособительные. Длительное воздействие пылевого фактора приводит к усилению дислипидемии, способствующей развитию иммунного дисбаланса, а также морфологических изменений, свидетельствующих о хронизации воспалительного процесса и нарушении компенсаторных механизмов.

**Область их применения.** Результаты проведенных экспериментальных исследований расширяют фундаментальные представления о механизмах иммунной защиты организма. Выявление патогенетических механизмов, лежащих в основе формирования и течения профессиональных заболеваний, позволяет оценить функциональное состояние организма на стадии предболезни, выявить начальные признаки развивающейся патологии и определить пути их коррекции.

**Выводы.** Поступление в организм УПП характеризуется развитием метаболических изменений, которые тесно сопряжены с иммунной реактивностью. Комплексный подход к изучению профессиональной и производственно обусловленной патологии позволяет оценить функциональное состояние организма на ранних стадиях развития заболевания и обосновать диагностические маркеры для определения состояния предболезни и проведения своевременных профилактических мероприятий.

**Ключевые слова:** профессиональные заболевания; угольно-породная пыль; экспериментальные исследования; иммунологическая реактивность; липидный профиль.

**Kazitskaya A.S., Zhukova A.G., Bugaeva M.S., Zhdanova N.N.**

*Research Institute for Complex Problems of Hygiene and Occupational Diseases,*

*Novokuznetsk State Institute for Further Training of Physicians –*

*Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Novokuznetsk, Russia*

#### **RELATIONSHIP OF LIPID PROFILE AND IMMUNE STATUS IN THE DYNAMICS OF LONG-TERM EXPOSURE TO COAL-ROCK DUST ON THE BODY (EXPERIMENTAL STUDIES)**

**Subject.** The relationship between lipid metabolism and immune reactivity in the dynamics of long-term exposure to coal-rock dust (CRD) on the body.

**Objective.** In the experiment to examine the impact of the changes in the lipid profile on immune status under the conditions of long-term exposure to CRD on the body.

**Methods.** The experiments were carried out on 110 white male rats weighing 200-250 g. The inhalation method was used for modeling that best fits the conditions of coal-mine production. Animals were divided into 2 groups: the control ( $n = 30$ ); the experiment ( $n = 80$ ), that are the rats who inhaled CRD with a particle size of up to 5 microns in an average concentration of  $50 \text{ mg/m}^3$  for 4 hours daily for 12 weeks.

**Main results.** Early terms of the CRD impact are characterized by the activation of the immune system against the background of metabolic shifts as well as by morphological changes of the immune nature in the bronchopulmonary system and liver of the rats that can be regarded as compensatory-adaptive. Prolonged exposure to the dust factor leads to an increase in dyslipidemia, which contributes to the development of immune imbalance as well as morphological changes that are indicative of the chronic inflammation and disturbance of compensatory mechanisms.

**Field of application.** The results of the conducted experimental studies broaden the fundamental ideas about the mechanisms of immune body defense. The detection of pathogenetic mechanisms underlying the formation and course of occupational diseases allows assessing the functional state of the organism at the stage of pre-existing disease, revealing the initial signs of developing pathology and determining the ways of their correction.

**Conclusions.** CRD intake is characterized by the development of metabolic changes, which are closely related to immune reactivity. An integrated approach to the study of occupational and industrially-caused pathology makes it possible to assess the functional state of the organism at the early stages of the disease development and to substantiate diagnostic markers for determining the state of pre-existing disease and for conducting timely preventive measures.

**Key words:** occupational diseases; coal-rock dust; experimental studies; immunological reactivity; lipid profile.

Кузбасс входит в число развитых промышленных регионов Российской Федерации. В добывающей промышленности типичной является ситуация, при которой работающие подвергаются сложному многостороннему влиянию неблагоприятных факторов производственной и окружающей среды. Комбинированное воздействие приводит к снижению адаптивных резервов организма человека, нарушению компенсаторных механизмов саморегуляции основных физиологических функций и измене-

нию иммунологической реактивности. Несмотря на снижение объемов производства и улучшение условий труда, до настоящего времени сохраняется рост профессиональной заболеваемости, инвалидизации и смертности трудоспособного населения [1, 2]. В этой связи необходимо дальнейшее изучение патогенетических механизмов, лежащих в основе формирования и течения профессиональных и производственно обусловленных заболеваний.

Анализ распределения профессиональных заболеваний в Кемеровской области по отраслям промышленности показал, что основная часть патологии приходится на угольную отрасль. В структуре профессиональных заболеваний работников угольной промышленности ведущее место занимают пневмокониозы – пылевая патология органов дыхания, которая в последние годы характеризуется изменени-

#### **Корреспонденцию адресовать:**

КАЗИЦКАЯ Анастасия Сергеевна,

654041, г. Новокузнецк, ул. Кутузова, д. 23.

ФГБНУ «НИИ КПГПЗ».

Тел.: 8 (3843) 79-66-05, +7-904-993-36-32.

E-mail: anastasiya\_kazitskaya@mail.ru

ем клинических проявлений [3, 4]. Ключевая роль в сохранении здоровья при воздействии на организм различных факторов производственной среды принадлежит иммунной системе, функционирование которой тесно сопряжено с метаболическими процессами. Однако данные о взаимосвязи обменных процессов и иммунологической реактивности организма носят противоречивый характер, так, например, нет четко представления относительно механизмов иммунотропного действия липидов.

В связи с отсутствием единого мнения по данному вопросу **целью исследования** явилось экспериментальное изучение влияния изменений липидного профиля на иммунный статус в условиях длительного воздействия на организм угольно-породной пыли (УПП).

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Основные патогенетические механизмы развития профессиональной и производственно обусловленной патологии можно проследить в процессе экспериментального моделирования, проводимого на лабораторных животных. Важным результатом экспериментальных исследований является возможность экстраполяции ключевых патогенетических звеньев на человека для проведения своевременной диагностики и назначения корректных профилактических мероприятий. Эксперименты проведены на 110 белых лабораторных крысах-самцах массой 200-250 г. Для моделирования пневмокониоза использовали ингаляционный способ, максимально соответствующий условиям шахтно-угольного производства. Животных делили на 2 группы: контроль ( $n = 30$ ); опыт ( $n = 80$ ) – крысы, вдыхавшие УПП с размером частиц до 5 микрон средней концентрации 50 мг/м<sup>3</sup> по 4 часа ежедневно в течение 12 недель. Эксперименты проведены в соответствии с «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных» (Приложение к приказу Министерства здравоохранения СССР от 12.08.1977 г. № 755) и международными правилами Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных целей «Guide for the Care and Use of Laboratory Animals».

Забор биологического материала (кровь из хвостовой вены) осуществляли на 2-е и 4-е сутки, через 1, 3, 6, 9, 12 недель воздействия. Содержание общего холестерина (ХС, ммоль/л), триглицеридов (ТГ, ммоль/л) и липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП, ммоль/л) определяли спектрофотометрическим методом на фотометре РМ-5010. Концентрацию

липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) рассчитывали по формуле Фридвальда. Для характеристики клеток крови были изучены показатели гемограммы. Подсчет общего количества лейкоцитов ( $10^9/л$ ) произведен классическим способом в камере Горяева, анализ лейкоцитарной формулы – в окрашенных мазках крови.

Определение в крови концентрации белков острой фазы воспаления (БОФВ) – гаптоглобина (Нр, мг/дл) и церулоплазмине (Ср, мг/дл) – проводили иммунотурбидиметрическим методом на фотометре РМ-5010. Уровень цитокинов (пг/мл): IFN- $\gamma$ , IL-2, 4, 6, 10 – определяли методом иммуноферментного анализа с помощью тест-систем Bender MedSystems.

Для гистологического исследования внутренних органов у экспериментальных животных после декапитации под эфирным наркозом забирали фрагменты легких и печени. Кусочки тканей фиксировали в 12 % нейтральном формалине и проводили в парафине. На микротоме МС-1 готовили срезы толщиной 3-5 мкм, которые затем окрашивали гематоксилином и эозином, пикрофуксином по методу Ван Гизона, с докраской эластических и коллагеновых структур легких по Гейденгайну. Микроскопирование гистологических препаратов проводилось с помощью микроскопа Olympus CX31 RBSF при увеличении окуляра 10 × 20 и объектива 20, 40 и 100 с водной и масляной иммерсией с использованием цифровой камеры Levenhuk C800.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью пакета программ Statistica 6.0. Рассчитывали средние значения показателей (М) и стандартные ошибки среднего значения ( $\pm m$ ). При нормальном распределении признаков различия показателей между группами оценивали по t-критерию Стьюдента и считали достоверными при  $p < 0,05$ . Нормальность распределения количественных признаков оценивали по W-критерию Шапиро-Уилка.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

На 3-й неделе поступления в организм экспериментальных животных УПП наблюдалось снижение уровня ТГ и ХС ЛПВП на фоне достоверного увеличения ХС ЛПНП, концентрация которых до конца эксперимента превышала контрольные показатели (табл. 1).

Содержание ХС ЛПВП на протяжении всего эксперимента было достоверно ниже контрольных показателей, приводя к повышению коэффициента атерогенности, что согласуется с результатами клинических

### Сведения об авторах:

КАЗИЦКАЯ Анастасия Сергеевна, канд. биол. наук, ст. науч. сотрудник, лаборатория популяционной генетики, ФГБНУ «НИИ КППГЗ», г. Новокузнецк, Россия. E-mail: anastasiya\_kazitskaya@mail.ru

ЖУКОВА Анна Геннадьевна, доктор биол. наук, зав. лабораторией популяционной генетики, ФГБНУ «НИИ КППГЗ», г. Новокузнецк, Россия. E-mail: nyura\_g@mail.ru

БУГАЕВА Мария Сергеевна, канд. биол. наук, науч. сотрудник, научно-исследовательская лаборатория патологической анатомии, НГИУВ – филиал ФГБОУ ДПО «РМАНПО» Минздрава России, г. Новокузнецк, Россия. E-mail: bugms14@mail.ru

ЖДАНОВА Наталья Николаевна, соискатель, ФГБНУ «НИИ КППГЗ», г. Новокузнецк, Россия.

Таблица 1  
Влияние угольно-породной пыли на показатели липидного обмена в плазме крови ( $M \pm m$ )  
Table 1  
Effect of coal-rock dust on the indices of lipid metabolism in blood plasma ( $M \pm m$ )

Показатель	Группа животных	Длительность затравки			
		3 недели	6 недель	9 недель	12 недель
ХС, ммоль/л	контроль (n = 30)	1,7 ± 0,1	1,7 ± 0,1	1,7 ± 0,1	1,7 ± 0,1
	опыт (n = 80)	1,63 ± 0,14	1,63 ± 0,14	1,63 ± 0,14	1,63 ± 0,14
ТГ, ммоль/л	контроль (n = 30)	0,75 ± 0,03	0,75 ± 0,03	0,75 ± 0,03	0,75 ± 0,03
	опыт (n = 80)	0,59 ± 0,03**	0,59 ± 0,03**	0,59 ± 0,03**	0,59 ± 0,03**
ХС ЛПВП, ммоль/л	контроль (n = 30)	1,09 ± 0,09	1,09 ± 0,09	1,09 ± 0,09	1,09 ± 0,09
	опыт (n = 80)	0,62 ± 0,02**	0,62 ± 0,02**	0,62 ± 0,02**	0,62 ± 0,02**
ХС ЛПНП, ммоль/л	контроль (n = 30)	0,49 ± 0,05	0,49 ± 0,05	0,49 ± 0,05	0,49 ± 0,05
	опыт (n = 80)	1,04 ± 0,17**	1,04 ± 0,17**	1,04 ± 0,17**	1,04 ± 0,17**
Коэффициент атерогенности	контроль (n = 30)	0,58 ± 0,07	0,58 ± 0,07	0,58 ± 0,07	0,58 ± 0,07
	опыт (n = 80)	1,64 ± 0,25**	1,64 ± 0,25**	1,64 ± 0,25**	1,64 ± 0,25**

Примечания: \* при  $p < 0,05$ ; \*\* при  $p < 0,01$  - достоверные отличия данных по сравнению с контрольной группой животных;

ХС - общий холестерин; ТГ - триглицериды; ХС ЛПВП - липопротеины высокой плотности; ХС ЛПНП - липопротеины низкой плотности.

Notes: \* for  $p < 0.05$ ; \*\* for  $p < 0.01$  - reliable data differences compared with the control animal group; ChS - total cholesterol; TG - triglycerides;

ChS HDL - high density lipoproteins; ChS LDL - low density lipoproteins.

исследований шахтеров с пылевой патологией легких [5].

Полученные данные свидетельствуют о нарушении баланса между двумя фракциями холестерина в сторону преобладания ЛПНП, т.е. о развитии дислипидемии, являющейся пусковым механизмом целого ряда заболеваний, сопутствующих профессиональной патологии. Последствия дислипидемии могут выходить за рамки атеросклеротического процесса, способствуя развитию хронического воспаления и неадекватной реакции иммунитета.

Модифицированные ЛПНП запускают ценную реакцию, приводящую к развитию иммунного воспаления, которое прогрессирует и приобретает хроническую форму вне зависимости от дальнейшего содержания холестерина и ТГ в крови [6, 7]. Так, достоверное повышение уровня ХС ЛПНП с 3-й недели нашего эксперимента способствовало разветвлению воспалительного процесса, о чем свидетельствовало полуторакратное повышение в сыворотке крови воспалительных белков – Нр и Ср, а также увеличение общего количества лейкоцитов с  $8,3 \times 10^9/\text{л}$  в контроле до  $10,8 \times 10^9/\text{л}$  ( $p < 0,05$ ) на 3-й неделе и  $10,4 \times 10^9/\text{л}$  ( $p < 0,05$ ) на 6-й неделе в эксперименте (рис.).

Полученные данные подтверждаются результатами клинических исследований, согласно которым у шахтеров с пылевой патологией легких отмечается достоверно повышенный уровень данных белков, что свидетельствует о наличии воспалительного процесса [8].

Кроме того, на фоне повышения уровня ХС ЛПНП в динамике воздействия УПП выявлено увеличение концентрации провоспалительных цитокинов: интерферона- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) – на 3-й неделе, интерлейкина-2 (IL-2) – на 6-й неделе, что обусловлено способностью модифицированных ЛПНП приводить к усилению секреции моноцитами (макрофагами) провоспалительных цитокинов, ускоряющих процесс атерогенеза.

Уменьшение на протяжении всего эксперимента концентрации ЛПВП, которые обладают антиатерогенными свойствами, обеспечивая обратный транспорт холестерина из периферических тканей в печень, и замедляют перекисидацию ЛПНП, может способствовать гибели Т-супрессоров и развитию тимус-зависимого иммунодефицита. Так, к 12-й неделе эксперимента наблюдалась развернутая картина иммунного дисбаланса между субпопуляциями лимфоцитов. Усиление секреции провоспалительных цитокинов IFN- $\gamma$  (контроль:  $20,3 \pm 5,24$  пг/мл, опыт:  $29,2 \pm 4,6$  пг/мл,  $p < 0,05$ ), IL-2 (контроль:  $22,9 \pm 6,4$  пг/мл; опыт:  $35,3 \pm 4,2$  пг/мл,  $p < 0,05$ ) и IL-6 (контроль:  $4,2 \pm 1,2$  пг/мл; опыт:  $9,2 \pm 1,0$  пг/мл,  $p < 0,01$ ) свидетельствовало о преобладании клеточных механизмов иммунитета и хронизации воспалительного процесса.

Кроме того, известна взаимосвязь между низкой концентрацией ХС ЛПВП и развитием сенсibilизации к апо-В липопротеидам, способствующей прогрессированию атеросклероза и дисфункции эндоте-

#### Information about authors:

KAZITSKAYA Anastasiya Sergeevna, Candidate of Biological Sciences, senior research associate, the laboratory of population genetics, Research Institute for Complex Problems of Hygiene and Occupational Diseases, Novokuznetsk, Russia. E-mail: anastasiya\_kazitskaya@mail.ru

ZHUKOVA Anna Gennadyevna, doctor of biology, professor, head of the laboratory of population genetics, Research Institute for Complex Problems of Hygiene and Occupational Diseases, Novokuznetsk, Russia. E-mail: nyura\_g@mail.ru

BUGAEVA Mariya Sergeevna, Candidate of Biological Sciences, research associate, the research laboratory for pathological anatomy, Novokuznetsk State Institute for Further Training of Physicians – Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Novokuznetsk, Russia. E-mail: bugms14@mail.ru

ZHDANOVA Natalya Nikolaevna, applicant, Research Institute for Complex Problems of Hygiene and Occupational Diseases, Novokuznetsk, Russia.

Рисунок

**Влияние угольно-породной пыли на концентрацию БОФВ в сыворотке крови крыс**

Примечания: \* - при  $p < 0,05$  - достоверные отличия данных по сравнению с контрольной группой животных; БОФВ - белки острой фазы воспаления.

Figure

**Influence of coal-rock dust on the concentration of the proteins of the acute inflammation phase in the blood serum of rats**

Notes: \* - for  $p < 0.05$  - reliable data differences compared with the control animal group; PAIPH - proteins of the acute inflammation phase.

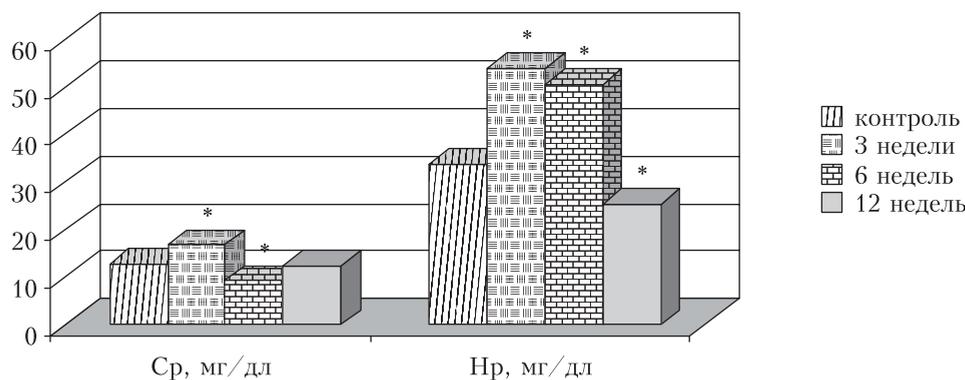


Таблица 2

**Влияние угольно-породной пыли на динамику уровня цитокинов в плазме крови (M ± m)**

Table 2

**Effect of coal-rock dust on the dynamics of the cytokine level in blood plasma (M ± m)**

Показатель	Группа животных	Длительность затравки			
		3 недели	6 недель	9 недель	12 недель
IL-4, пг/мл	контроль (n = 30)	2,4 ± 0,2	2,2 ± 0,2	2,0 ± 0,12	2,2 ± 0,1
	опыт (n = 80)	4,4 ± 0,8*	2,84 ± 0,3	3,3 ± 0,2*	2,8 ± 0,63
IL-6, пг/мл	контроль (n = 30)	5,2 ± 0,23	5,5 ± 0,23	4,2 ± 1,2	4,3 ± 1,24
	опыт (n = 80)	2,57 ± 0,60*	2,91 ± 0,5*	3,9 ± 1,8	9,2 ± 1,0**
IL-10, пг/мл	контроль (n = 30)	2,2 ± 0,42	2,24 ± 0,5	2,0 ± 0,38	2,3 ± 0,4
	опыт (n = 80)	2,7 ± 0,47	1,2 ± 0,15*	3,1 ± 0,9	2,3 ± 0,6
IL-2, пг/мл	контроль (n = 30)	23,1 ± 9,0	20,6 ± 9,1	22,9 ± 6,4	22,9 ± 6,4
	опыт (n = 80)	20,5 ± 4,7	49,5 ± 5,6**	20,4 ± 2,8	35,3 ± 4,2*
IFN-γ, пг/мл	контроль (n = 30)	19,6 ± 5,17	17,8 ± 5,7	20,3 ± 5,24	20,3 ± 5,24
	опыт (n = 80)	39,8 ± 14,1*	23,4 ± 1,1	16,2 ± 4,57	29,2 ± 4,6*

Примечания: \* при  $p < 0,05$ ; \*\* при  $p < 0,01$  - достоверные отличия данных по сравнению с контрольной группой животных;

IL - интерлейкин; IFN-γ - интерферон-γ.

Notes: \* for  $p < 0.05$ ; \*\* for  $p < 0.01$  - reliable data differences compared with the control animal group; IL - interleukine; IFN-γ - interferon-γ.

лия [9], являющейся обязательным компонентом развития многих патологических процессов, в том числе воспалительной реакции и изменений системы иммунорегуляции [10, 11].

Реализация иммунного воспаления при воздействии на организм УПП проявилась различными морфологическими изменениями, которые были наиболее выражены в бронхолегочной системе и печени. Трехнедельное воздействие УПП привело к формированию структур, напоминающих лимфатические фолликулы, а также развитию макрофагального воспаления во всех изучаемых компонентах бронхолегочной системы. Макрофаги являются первым звеном становления иммунитета и играют особую связующую роль между местными и системными реакциями, участвуя в выявлении антигенных детерминант, с последующей передачей информации в иммунную

систему. В стенке бронхов наблюдалось распространение лимфоплазмоцитарной инфильтрации, появились выраженные изменения в легочных сосудах.

Хроническое воздействие УПП (12 недель) сопровождалось выраженной лимфоплазмоцитарной инфильтрацией легочной паренхимы и всех слоев бронхов с распространением на перибронхиальное пространство, формированием большого количества гранулем. В стенках сосудов наблюдалась выраженная лимфоцитарная инфильтрация, в периваскулярных зонах — лимфоцитарно-макрофагальная очаговая инфильтрация, в просвете отдельных сосудов отмечались единичные клетки лимфоцитарного ряда. Активное гранулематозное воспаление свидетельствует о хроническом течении процесса и невозможности удалить чужеродный агент с помощью фагоцитоза.

В синусоидах печени на 3-й неделе угольно-породного воздействия наблюдалась пролиферация клеток Купфера, являющихся органоспецифическими макрофагами и играющих важную роль в очищении крови от токсинов, антигенов и коагулянтов. Проллиферация клеток Купфера на ранних сроках свидетельствовала об их активном участии в организации воспалительного процесса. На 6-й неделе эксперимента отмечалось усиление инфильтрации портальных трактов, пролиферация и гиперплазия клеток Купфера, выраженный эндотелиоз в сосудах печени с признаками инфильтрации их стенки лимфоцитарными элементами.

Продолжение ингаляционного воздействия сроком до 12 недель сопровождалось увеличением количества и объема клеток Купфера, появлением мелкофокусных некрозов в дольках, лимфоплазмоцитарной инфильтрацией в портальных трактах и стенках сосудов, выраженным эндотелиозом. В просвете сосудов на данном сроке обнаруживались лимфоцитарные и лейкоцитарные элементы, в просвете крупных сосудов — лимфоциты и лейкоциты.

Патологические изменения на поздних сроках наблюдались не только в органах, но и в их сосудах, проявившись выраженным эндотелиозом — совокупностью изменений эндотелия кровеносных сосудов в виде бухания, пролиферации, разрыхления и сдувания.

## ВЫВОДЫ:

Таким образом, при поступлении в организм УПП наблюдаются метаболические изменения, которые тесно сопряжены с иммунной реактивностью. Ранние сроки воздействия УПП характеризуются изменениями липидного обмена (повышением уровня ХС ЛПНП на фоне снижения ХС ЛПВП), способствующими развертыванию воспалительного процесса в виде увеличения общего количества лейкоцитов, активации белков острой фазы воспаления, усиления синтеза провоспалительных цитокинов в сочетании с морфологическими изменениями иммунного характера в бронхолегочной системе и печени.

Хроническое воздействие УПП приводит к усилению дислипидемии, способствующей развитию иммунного дисбаланса в сторону преобладания клеточных реакций, а также эндотелиальной дисфункции и морфологических изменений, свидетельствующих о хронизации воспалительного процесса.

Комплексный подход к изучению профессиональной и производственно обусловленной патологии позволяет оценить функциональное состояние организма на ранних стадиях развития заболевания и обосновать диагностические маркеры для определения состояния предболезни и проведения своевременных профилактических мероприятий.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES:

1. Artamonova VG, Lashina EL. Prognosis of professional diseases of respiratory organs and their prophylaxis. *Medical Academic Journal*. 2006; 6(1): 63-68. Russian (Артамонова В.Г., Лашина Е.Л. Прогнозирование профессиональных заболеваний органов дыхания и пути их профилактики // Медицинский академический журнал. 2006. Т. 6, № 1. С. 63-68.)
2. Izmerov NF. Modern problems of occupational medicine in Russia. *Occupational medicine and human ecology*. 2015; (2): 5-12. Russian (Измеров Н.Ф. Современные проблемы медицины труда России // Медицина труда и экология человека. 2015. № 2(2). С. 5-12.)
3. Piktoushanskaya TE. Contemporary features of pneumoconiosis formation and course in miners of East Donbass. *Occupational medicine and industrial ecology*. 2014; (2): 10-14. Russian (Пиктушанская Т.Е. Особенности формирования и течения пневмоконоза у шахтеров Восточного Донбасса в современных условиях // Медицина труда и промышленная экология. 2014. № 2. С. 10-14.)
4. Shpagina LA, Poteryaeva EL, Kotova OS, Shpagin IS, Smirnova EL. Topical problems of pulmonology in contemporary occupational medicine. *Occupational medicine and industrial ecology*. 2015; (9): 11-14. Russian (Шпагина Л.А., Потеряева Е.Л., Котова О.С., Шпагин И.С., Смирнова Е.Л. Актуальные проблемы пульмонологии в современной профпатологической клинике // Медицина труда и промышленная экология. 2015. № 9. С. 11-14.)
5. Panev NI, Zakharenkov VV, Safina VP, Gerasimova GA, Kurganskaya NP, Yagnyukova NV et al. Disturbance of lipid metabolism in the combination of atherosclerosis with occupational dust pulmonary pathology. In: *Actual problems of occupational medicine: the materials of the XL Interregional scientific and practical conference with international participation, Novokuznetsk, September 12-13, 2005*. Zakharenkov VV, editor. Novokuznetsk, 2005. P. 39-43. Russian (Панев Н.И., Захаренков В.В., Сафина В.П., Герасимова Г.А., Курганская Н.П., Ягнюкова Н.В. и др. Нарушения липидного обмена при сочетании атеросклероза с профессиональной пылевой патологией легких // Актуальные проблемы медицины труда: матер. XL Межрегион. науч.-практ. конф. с междунар. участием, г. Новокузнецк, 12-13 сентября 2005 г. / под ред. В.В. Захаренкова. Новокузнецк, 2005. С. 39-43.)
6. Nagornev VA, Yakovleva OA, Maltseva SV. Atherogenesis as a reflection of the development of immune inflammation in the vascular wall. *Herald of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2000; (10): 45-50. Russian (Нагорнев В.А., Яковлева О.А., Мальцева С.В. Атерогенез как отражение развития иммунного воспаления в сосудистой стенке // Вестник Российской академии медицинских наук. 2000. № 10. С. 45-50.)
7. Pokrovskaya EV. Atherosclerosis and immune system (workshop of the European Atherosclerosis Society). *Cardiology*. 2001; 41(10): 69-73. Russian (Покровская Е.В. Атеросклероз и иммунная система (по материалам семинара Европейского общества атеросклероза) // Кардиология. 2001. Т. 41, № 10. С. 69-73.)
8. Fomenko DV, Ulanova EV, Zoloeva PV, Zakharenkov VV, Burdein AV, Panev NI. Clinical and experimental research of metabolic changes in an organism at long-term inhalation of coal-rock dust. *Siberian Scientific Medical Journal*. 2010; 30(1): 117-122. Russian (Фоменко Д.В., Уланова Е.В., Золоева П.В., Захаренков В.В., Бурдейн А.В., Панев Н.И. Клинико-экспериментальное исследование метаболических изменений организма при длительном вдыхании угольно-породной пыли // Сибирский научный медицинский журнал. 2010. Т. 30, № 1. С. 117-122.)
9. Khluyustov VN, Abidov MT, Goncharuk AV. Immunomorphological aspects of the atherosclerosis pathogenesis and algorithms of immunomodulating therapy. *Advances in contemporary natural science*. 2005; (12): 58-61. Russian (Хлюустов В.Н., Абидов М.Т., Гончарук А.В. Иммуноморфологические аспекты патогенеза атеросклероза и алгоритмы иммуномодулирующей терапии // Успехи современного естествознания. 2005. № 12. С. 58-61.)

10. Popkova OV, Kudaeva IV. The influence of mercury on the development of endothelial dysfunction. *Actual problems of humanitarian and natural sciences*. 2015; (11-7): 79-82. Russian (Попкова О.В., Кудаева И.В. Влияние ртути на развитие эндотелиальной дисфункции // Актуальные проблемы гуманитарных и естественных наук. 2015. № 11-7. С. 79-82.)
11. Lum H, Roebuck KA. Oxidant stress and endothelial cell dysfunction. *Am. J. Physiol. Cell. Physiol.* 2001; 280(4): 719-741.

