

Статья поступила в редакцию 1.09.2022 г.

DOI: 10.24412/2687-0053-2022-3-111-114 EDN: NFEDEV

Информация для цитирования:

Бондарев О.И., Мальцева Н.В., Сурков А.М., Бондарева И.А., Азаров П.А. АПОПТОТИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ КАК ПУСКОВОЙ МЕХАНИЗМ СИСТЕМНОГО ФИБРОЗА ВНУТРЕННИХ ОРГАНОВ У ШАХТЕРОВ // Медицина в Кузбассе. 2022. №3. С. 111-114.

Бондарев О.И., Мальцева Н.В., Сурков А.М., Бондарева И.А., Азаров П.А.

Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Кузбасская детская клиническая больница им. проф. Ю.Е. Малаховского, г. Новокузнецк, Россия



АПОПТОТИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ КАК ПУСКОВОЙ МЕХАНИЗМ СИСТЕМНОГО ФИБРОЗА ВНУТРЕННИХ ОРГАНОВ У ШАХТЕРОВ

Предмет исследования (наблюдения). Вопросы апоптотического процесса в развитии фибропластических изменений при пневмокониозе у шахтеров.

Цель исследования – обосновать вклад генетического фактора, связанного с полиморфизмом генома, в развитии пылевой патологии у шахтеров. Выявление вариантов генов как маркеров индивидуальной предрасположенности к развитию пневмокониоза.

Методы исследования. Теоретические основы.

Ключевые слова: фибропластические изменения; пылевая патология; пневмокониоз; полиморфизм генов; апоптоз

Bondarev O.I., Maltseva N.V., Surkov A.M., Bondareva I.A., Azarov P.A.

Novokuznetsk State Institute for Further Training of Physicians, Kuzbass Children's Clinical Hospital named after Yu.E. Malakhovsky, Novokuznetsk, Russia

APOPTOTIC ACTIVITY AS A TRIGGER MECHANISM OF SYSTEMIC FIBROSIS OF INTERNAL ORGANS IN MINERS

The subject of the study (observations). Questions of the apoptotic process in the development of fibroplastic changes in pneumoconiosis in miners.

The purpose of the study – to substantiate the contribution of the genetic factor associated with genome polymorphism in the development of dust pathology in miners. Identification of gene variants as markers of individual predisposition to the development of pneumoconiosis.

Research methods. Theoretical basis.

Key words: fibroplastic changes; dust pathology; pneumoconiosis; gene polymorphism; apoptosis

Научно доказанным фактом являются данные о фиброзе как финальной стадии практически любого патологического процесса. Фибропластические реакции являются универсальным физиологическим ответом макроорганизма, который направлен на ограничение патологического процесса от здоровой ткани. Гистологически фибропластические изменения представляют собой замещение патологически измененных тканей и систем новой по своим свойствам и строению внеклеточной матричной субстанцией, основу которой составляет коллаген. Характер, топографическая локализация, степень выраженности и принципы формирования фиброзной ткани зависят не только от этиологии, но и от количественных показателей, условий внешней среды, состояния макроорганизма, генетической предрасположенности и многих других факторов.

Говоря о пылевой патологии производственного характера с ее многогранными характеристиками патологического процесса можно с уверенностью утверждать, что при значимом пылевом воздействии на организм фиброз будет являться закономерным фи-

налом. Длительное воздействие угольно-породной пыли от профессиональной деятельности приводит к активации провоспалительных и профибротических путей в легких шахтеров с последующими процессами репарации тканей и развитию пневмокониоза (ПК) или «черной болезни легких», характеризующейся специфическими патологическими изменениями в легких, включая воспаление и массивный фиброз. Активация путей фиброза связана с цитотоксичностью частиц угольной пыли и высвобождением провоспалительных и профибротических медиаторов клетками, реагирующими на пылевые частицы. При этом фиброз начинается с органа-мишени или системы, в которую включены все составляющие гистогенетические структуры того или иного органа, а заканчивается системным фиброзом многих органов и систем организма, что в дальнейшем может стать причиной как их функциональной неполноценности, так и полиорганной недостаточности.

Определение стадии ранних фибропластических изменений является приоритетным в выборе профилактики и тактики лечения. Патоморфологическое

исследование фиброзных трансформаций является общепризнанным «золотым стандартом» диагностики. Фиброзные изменения патологически измененной ткани, выявленные в биоптате, могут приводить к опасным для жизни осложнениям, например, кровотечению, гематомам, метаплазии и дисплазии ткани, а также опухолевой трансформации и пр. Кроме того, неравномерное распределение фиброзной ткани повышает риски расхождения результатов морфологического исследования с реальной клинической картиной поражения того или иного органа.

В последнее время в научных изданиях появляется все больше данных о том, что многие хронические заболевания сопровождаются воспалением неинфекционного характера, которое характеризуется выраженными приспособительными реакциями организма [1]. Однако воспаление может выступать не только в качестве приспособительной реакции, но и формировать качественно новые патологические процессы в организме. Например, считается, что хроническое воспаление является причиной формирования приблизительно 25 % всех злокачественных опухолей [2].

Развитие воспалительного процесса в организме обусловлено действием комплекса физиологически активных веществ, образующихся в очаге повреждения, которые называются «медиаторами воспаления». Цитокины, такие как интерлейкин 1 бета (IL1b), фактор некроза опухоли (TNFa) и др., являются клеточными медиаторами воспаления. Эти белки вырабатываются в основном макрофагами и значительно влияют на фагоцитарную клеточную активность, а также на пролиферацию и активацию клеток фибропластического ряда [3]. Провоспалительные цитокины способны стимулировать воспаление, а также регулировать такие важные с точки зрения приспособления процессы, как апоптоз и некроз клеточных сообществ.

Таким образом, развитие воспаления, его выраженность, характер, течение и исход определяются не только силой основного повреждающего фактора, но и реактивностью макроорганизма [1]. Однако рассматривать фибропластические реакции с точки зрения только воспаления было бы неправильно. Такие биологические процессы, как фибропластика и неотрансформация, без генетического влияния трудно себе представить на сегодняшний день. Более того, генетический фактор играет ведущую роль в патогенезе. Хорошо известно, что воздействие угольной пыли является основным патогенным фактором ПК не у всех шахтеров. Недавнее исследование показало, что аллель AraI T гена рецептора витамина D (VDR) значительно увеличивает риск ПК и генотипы AraI GT и TT связаны с повышенным риском ПК в популяции китайцев [4]. В другом исследовании показана значительная связь минорного аллеля полиморфизма гена полипептида цитохрома b-245a (rs7195830) и генотипов AA и AG с риском развития ПК [5].

Гены, контролирующие синтез провоспалительных цитокинов IL-1 β , IL-18, TGF- β , рекрутирование

фибробластов и воспалительных клеток, играют ключевую роль в биологических процессах фиброгенеза, таких как миграция и пролиферация гладкомышечных клеток (ГМК), деградация внеклеточного матрикса [6]. Полиморфизм генов цитокинов и их рецепторов может влиять не только на формирование, течение, но и на исход заболевания [7, 8]. В большинстве научных исследований по ассоциации полиморфизма генов цитокинов с развитием полигенных заболеваний рассматривается влияние мутаций в промоторной области этих генов, поскольку они могут привести к изменению связывания транскрипционных факторов и, в итоге, к снижению или, напротив, повышению экспрессии генов и изменению содержания в тканях кодируемых белков [9].

Трансмембранные рецепторы белков семейства TNF, TNFR (TNF-receptor) характеризуются наличием лиганд-связывающих доменов во внеклеточной области [10]. Семейство TNFR включает рецепторы смерти, которые вовлечены в индукцию клеточной гибели, а также рецепторы без домена смерти во внутриклеточной области, т.е. так называемый домен TIM (TRAF interaction motif), с помощью которого они связывают TRAF-белки (TNF receptor adaptor factor). Белки TRAF являются основными медиаторами анти-апоптотической функции рецепторов семейства TNF [11]. Как известно, апоптоз – это генетически детерминированный процесс, избавляющий организм от поврежденных клеток. Феномен апоптоза является результатом действия различных факторов (цитокины, свободные радикалы, оксиданты, токсины различного генеза), приводящих к самоубийству клеток. Влияние цитокинов на клетки зависит от типа, стадии дифференцировки и функционального состояния клеточных сообществ. При индукции апоптоза и увеличении дозы патогенного фактора может развиваться некроз клетки. При пролонгированном неконтролируемом апоптозе чаще всего развивается фиброз различных органов и систем.

Рецепторы семейства TNFR способны инициировать широкий спектр биологических реакций. В зависимости от типа клеток и окружающих тканей, а также от генотипа, активация специфических TNFR может запускать антагонистичные биологические ответы, например, клеточную гибель или выживание. TNF, взаимодействуя с TNFR, может приводить к синтезу ряда белков, способствующих развитию воспаления, активации апоптоза и дедифференцировке клеток. Так, TNFR-рецепторы могут участвовать в развитии процессов фиброза в органах [12].

Взаимодействие TNF с TNFR действует как ключевой медиатор в сигнализации TNFR, что приводит к транскрипционной активации генов, связанных с клеточной пролиферацией и выживанием. В зависимости от количественного баланса между апоптотическими и антиапоптотическими сигналами можно наблюдать либо пролиферацию клеток, либо их гибель. В связи с этим, TNFR могут играть не только защитную роль при воспалении, аутоиммун-

ных заболеваний и иммунитете, но и участвовать в патогенезе многих заболеваний, усиливать апоптоз различных клеточных популяций.

У обследованных нами шахтеров с пневмокониозами мы наблюдали усиление апоптотической активности в кардиомиоцитах и эндотелиальных клетках легких, сердца и почек. Наши предварительные генетические исследования указывают на связь полиморфизма G-308A гена *TNF α* с риском развития ПК у шахтеров. Проведенный китайскими учеными мета-анализ показал, что азиаты, в том числе и угольщики, являющиеся носителями локусов 308Arg/Arg и 308Gln/Arg гена *TNF- α* , более подвержены заболеванию пневмокониозом по сравнению с носителями локуса 308Gln/Gln [13]. Как известно, носительство мутантного аллеля -308A гена *TNF α* приводит к повышенной экспрессии гена *TNF α* и повышенному уровню проапоптотического ФНО α [14] в крови и тканях, что может указывать на усиление апоптотической активности у носителей при ПК и фиброзе внутренних органов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, степень воздействия угольной пыли на организм шахтера, как и других факторов

риска, различна, и зависит от адаптированности индивида. Несомненно, что в адаптацию организма к неблагоприятным экологическим факторам значимый вклад вносится генетическими факторами, связанными с полиморфизмом генома. На сегодняшний день крайне актуально изучение зависимости индивидуальной адаптации/чувствительности шахтеров к вредному воздействию генотоксических факторов, а именно угольно-породной пыли, от носительства защитных или рискованных гаплотипических/генотипических/аллельных вариантов генов.

Выявление таких вариантов необходимо при поиске новых маркеров индивидуальной предрасположенности к развитию ПК для разработки диагностических средств раннего выявления или прогноза фибротических нарушений в легких шахтеров. Такой подход необходим для формирования групп риска по ПК и усиления профилактических мер в угледобывающих шахтах.

Информация о финансировании и конфликте интересов

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES:

1. Vismont FI. Inflammation (pathophysiological aspects): Uch. method. manual. Mn: BSMU, 2006. 48 p. Russian (Висмонт Ф.И. Воспаление (патофизиологические аспекты): Уч. метод. пособие. Мн.: БГМУ, 2006. 48 с.)
2. Kidane D, Chae WJ, Czocho J, et al. Interplay between DNA repair and inflammation, and the link to cancer. *Crit Rev Biochem Mol Biol.* 2014; 49(2): 116-139. doi: 10.3109/10409238.2013.875514
3. Brito HO, Barbosa FL, dos Reis RC, et al. Evidence of substance P autocrine circuitry that involves TNF- α , IL-6, and PGE2 in endogenous pyrogen-induced fever. *J Neuroimmun.* 2016; 293: 1-7.
4. Yang X, Qin M, Cui S, et al. Associations of VDR gene polymorphisms with risk of coal workers' pneumoconiosis in Chinese Han population. *Toxicol Res (Camb).* 2020; 9(4): 399-405. doi:10.1093/toxres/tfaa038
5. Yuan B, Yuan W, Wen X, et al. Association of single nucleotide polymorphisms in the CYBA gene with coal workers' pneumoconiosis in the Han Chinese population. *Inhal Toxicol.* 2018; 30(13-14): 492-497. doi: 10.1080/08958378.2018.1558315
6. Konkell JE, Chen W. Balancing acts: the role of TGF- β in the mucosal immune system. *Trends Mol Med.* 2011; 17(11): 668-676. doi: 10.1016/j.molmed.2011.07.002
7. Wang JK, Feng ZW, Li YC, et al. Association of tumor necrosis factor – a gene promoter polymorphism at sites -308 and -238 with non-alcoholic fatty liver disease: a meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol.* 2012; 27: 670-676. doi: 10.1111/j.1440-1746.2011.06978
8. Gerasimova ON, Sigalovich EU, Dankovtseva EN, Nakonechnikov SN, Nikitin AG, Ivanova ZV, et al. The relationship of the carrier of the allele A of the polymorphic marker G(-238)A TNF- α gene with an unfavorable prognosis in patients with chronic systolic heart failure. *Cardiology.* 2015; 55(9): 25-30. Russian (Герасимова О.Н., Сигалович Е.Ю., Данковцева Е.Н., Наконечников С.Н., Никитин А.Г., Иванова З.В. и др. Связь носительства аллеля А полиморфного маркера G(-238)A гена TNF- α с неблагоприятным прогнозом у больных с хронической систолической сердечной недостаточностью // Кардиология. 2015. Т. 55, № 9. С. 25-30.) doi: 10.18565/кардио.2015.9.25-30
9. Karimi M, Goldie LC, Cruickshank MN, et al. A critical assessment of the factors affecting reporter gene assays for promoter SNP function: a reassessment of -308 TNF polymorphism function using a novel integrated reporter system. *Eur J Hum Genet.* 2009; 17: 1454-1462. doi: 10.1038/ejhg.2009.80
10. Locksley RM, Killeen N, Lenardo MJ. The TNF and TNF receptor superfamilies: integrating mammalian biology. *Cell.* 2001; 104: 487-501. doi: 10.1016/s0092-8674(01)00237-9
11. Cabal-Hierro L, Lazo PS. Signal transduction by tumor necrosis factor receptors. *Cellular Signalling.* 2012; 24: 1297-1305. doi: 10.1016/j.celsig.2012.02.006
12. Tarrats N, Moles A, Morales A, García-Ruiz C, Fernández-Checa JC, Marí M. Critical role of tumor necrosis factor receptor 1, but not 2, in hepatic stellate cell proliferation, extracellular matrix remodeling, and liver fibrogenesis. *Hepatology.* 2011; 54: 319-327. doi: 10.1002/hep.24388

13. Li-Teng Yang, Xin Liu, Gao-Hui Wu, Li-Fang Chen. Association between tumor necrosis factor- α -308 Gauss/A polymorphism and risk of silicosis and coal workers pneumoconiosis in Chinese population. *Inhal Toxicol.* 2018; 30(6): 213-217. doi: 10.1080/08958378.2018.1494766
14. Guicciardi ME, Deussing J, Miyoshi H, Bronk SF, Svingen PA, Peters C, et al. Cathepsin B contributes to TNF- α -mediated hepatocyte apoptosis by promoting mitochondrial release of cytochrome C. *J Clin Investig.* 2000; 106: 1127-1137. doi: 10.1172/JCI9914

Сведения об авторе:

БОНДАРЕВ Олег Иванович, канд. мед. наук, доцент, зав. научно-исследовательской лабораторией патологической анатомии, зав. кафедрой патологической анатомии и судебной медицины, НГИУВ – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России; ст. науч. сотрудник лаборатории охраны здоровья работающего населения, ФГБНУ НИИ КППЗ, г. Новокузнецк, Россия.

МАЛЬЦЕВА Нина Васильевна, доктор биол. наук, зав. научно-исследовательской лабораторией молекулярной биологии, НГИУВ – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, г. Новокузнецк, Россия. E-mail: ninamaltseva2015@mail.ru

СУРКОВ Арнольд Михайлович, канд. мед. наук, ассистент кафедры патологической анатомии и судебной медицины, НГИУВ – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, г. Новокузнецк, Россия.

БОНДАРЕВА Ирина Анатольевна, врач клинической лабораторной диагностики, ГБУЗ КДКБ им. проф. Ю.Е. Малаховского, г. Новокузнецк, Россия.

АЗАРОВ Павел Алексеевич, канд. мед. наук, ассистент кафедры патологической анатомии и судебной медицины, НГИУВ – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, г. Новокузнецк, Россия.

Information about author:

BONDAREV Oleg Ivanovich, candidate of medical sciences, docent, head of the research laboratory of pathological anatomy, head of the department of pathological anatomy and forensic medicine, Novokuznetsk State Institute for Further Training of Physicians; senior researcher, laboratory for health protection of the working population, Research Institute for Complex Problems of Hygiene and Occupational Diseases, Novokuznetsk, Russia.

MALTSEVA Nina Vasilievna, doctor of biological sciences, head of the research laboratory of molecular biology, Novokuznetsk State Institute for Further Training of Physicians, Novokuznetsk, Russia. E-mail: ninamaltseva2015@mail.ru

SURKOV Arnold Mikhailovich, candidate of medical sciences, assistant of the department of pathological anatomy and forensic medicine, Novokuznetsk State Institute for Further Training of Physicians, Novokuznetsk, Russia.

BONDAREVA Irina Anatolyevna, doctor of clinical laboratory diagnostics, Kuzbass Children's Clinical Hospital named after Yu.E. Malakhovsky, Novokuznetsk, Russia.

AZAROV Pavel Alekseevich, candidate of medical sciences, assistant of the department of pathological anatomy and forensic medicine, Novokuznetsk State Institute for Further Training of Physicians, Novokuznetsk, Russia.

Корреспонденцию адресовать: БОНДАРЕВ Олег Иванович, 654005, г. Новокузнецк, пр-кт Строителей, д. 5, НГИУВ – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России. E-mail: gjs.bondarev@yandex.ru