

Б.Т.Величковский

НОВЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ПАТОГЕНЕЗЕ ПРОФЕССИОНАЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЛЕГКИХ ПЫЛЕВОЙ ЭТИОЛОГИИ

Лаборатория патогенеза и экспериментальной терапии пневмокониозов Российского
государственного медицинского университета, Москва

NEW SUPPOSITION ABOUT PATHOGENESIS OF PULMONARY OCCUPATIONAL DISEASES OF DUST ETIOLOGY

B.T.Velitchkovskiy

S u m m a r y

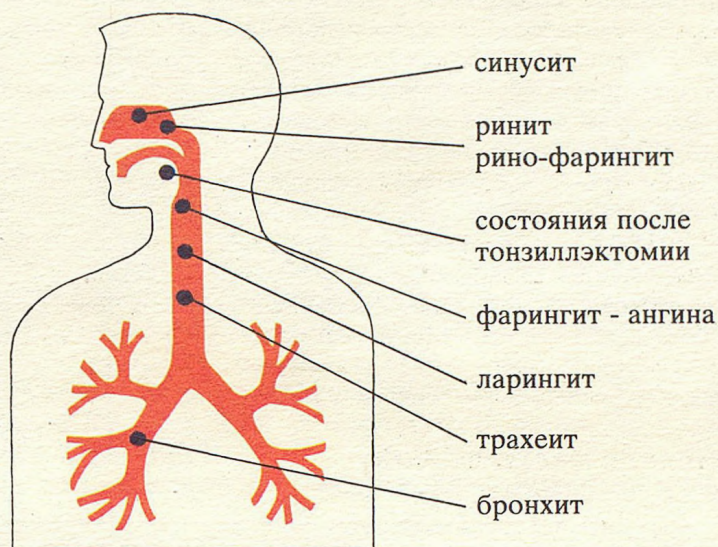
Initial molecular mechanisms of fibrogenic dust action on organism are based on prolonged formation of reactive oxygen species (ROS) in lungs. This phenomena is based on three processes. The first process is conditioned by activation of phagocytes with dust particles. The action is occurred by means of weak chemical interaction during contacts of the dust particle surface with the cell membrane. The second process is coupled with transformation of formed ROS on catalytic centres of the particle border layer. The third one is copupled with the energy deficit state and intracellular hypoxia development in the koniophage. The mentioned process plays a dominating role in koniophage death. The predominating forms of formed reactive oxygen depends on the chemical content, the molecular structure, and surface properties of dust particles. Generally, coal dust generates the superoxide oxygen anion-radical, quartz one generates hydrogen peroxid (H_2O_2), and asbest one initiates the hydroxilic $HO^\bullet$ radical. The formed ROS under the fibrogenic dust influence not only causes koniophage death, but stimulates synthesis of interleukine I and other intermediators regulating the growth of lymphocytes and fibroblasts. The ROS are the cause of relative deficit of proteasa inhibitors and also the cause of appearance of antigens as a result of oxidative protein modification with hydrogen peroxid. All the fibrogenic dusts are characterized by the ROS featured ability of causing the development of more and less manifestated local and generalized mutagen effects. The ROS plays a role in determination of the ways and methods concerning the respirable dust fraction excretion from lung. They plays a role in localisation of pathologic changes and in manifestations of the diseases developing under the fibrogenic various type dust influence.

Р е з ю м е

Первичные молекулярные механизмы воздействия фиброгенной пыли на организм заключаются в длительном избыточном образовании в легких активных форм кислорода (АФК). В основе этого феномена лежат три процесса. Первый из них обусловлен активацией фагоцитов пылевыми частицами за счет слабых химических взаимодействий при контакте поверхности пылинки с клеточной мембраной. Второй процесс связан с трансформацией образовавшихся АФК на каталитических центрах пограничного слоя частицы. Третий — с развитием в кониофаге энергодефицитного состояния и внутриклеточной гипоксии. Указанный процесс играет решающую роль в гибели кониофага. Преобладающая форма образующегося активного кислорода зависит от химического состава, молекулярного строения и свойств поверхности пылевых частиц. Угольная пыль генерирует преимущественно супероксидный анион-радикал $O_2^{\bullet-}$, кварцевая — пероксид водорода H_2O_2 , асбестовая — гидроксильный радикал $HO^\bullet$. Образующиеся под влиянием фиброгенной пыли АФК не только обуславливают гибель кониофага, но и стимулируют синтез интерлейкина I и других интермедиаторов, регулирующих рост лимфоцитов и фибробластов, служат причиной развития относительной недостаточности ингибиторов протеаз и возникновения аутоантигенов в результате окислительной модификации белков, по-видимому, пероксидом водорода. Всем фиброгенным

БИОПАРОКС

Ингаляционный антибиотик

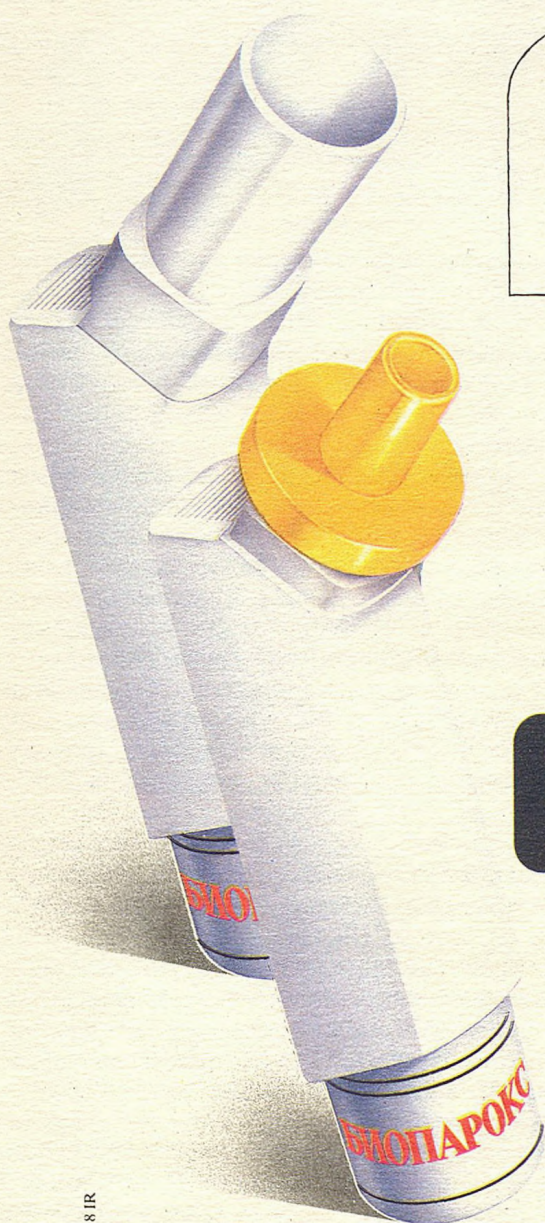


Терапевтическое воздействие
на всех уровнях дыхательного тракта.

БИОПАРОКС

Одновременное антибактериальное и
противо-воспалительное действие.
Аэрозольный препарат в виде
микронных лекарственных частиц.

Один сеанс каждые 4 часа, в каждый сеанс :
4 ингаляции через рот и/или 4 ингаляции
в каждый носовой ход.



пылям свойственна опосредованная АФК способность вызывать развитие более или менее выраженных местных и генерализованных мутагенных эффектов. АФК играют роль и в определении путей и способов выведения респираторной фракции пыли из легких, локализации патологических изменений и клинических проявлений заболевания, развивающегося под воздействием различных видов фиброгенной пыли.

Перед исследователями, занимающимися изучением патогенеза пневмокониозов, долгие годы неразрешимым парадоксом стоял вопрос о том, каким образом практически нерастворимые и не токсичные мелкодисперсные пылевые частицы оказывают такое неблагоприятное влияние на органы дыхания? Почему, например, кремнезем, относящийся к наиболее устойчивой и химически инертной части земной коры, вызывает развитие самого тяжелого профессионального заболевания легких?

Сегодня этот парадокс, по-видимому, можно считать раскрытым. Установлено, что пылевые частицы реализуют свое пагубное воздействие на организм и, раньше всего, на фагоцитирующие их мононуклеарные и полиморфнонуклеарные лейкоциты благодаря способности стимулировать длительное избыточное образование в легких активных форм кислорода (АФК).

1. Механизм генерации АФК, связанный с активацией фагоцитов

При контакте возбудителя инфекции, иммунного комплекса или пылевой частицы с мембраной фагоцита так интенсивно повышается уровень потребления кислорода, что это явление получило название "дыхательного взрыва". Практически весь этот дополнительно поглощенный кислород не используется на энергетические потребности клетки. Особые ферментные системы фагоцитов, встроенные во внешнюю клеточную мембрану, — НАДФ, Н-оксидаза и др. изменяют электронную структуру молекулы кислорода, превращая его в главное оружие бактерицидной защиты организма — кислородные радикалы. Методом люминолзависимой хемилюминесценции (ХЛ) обнаружено

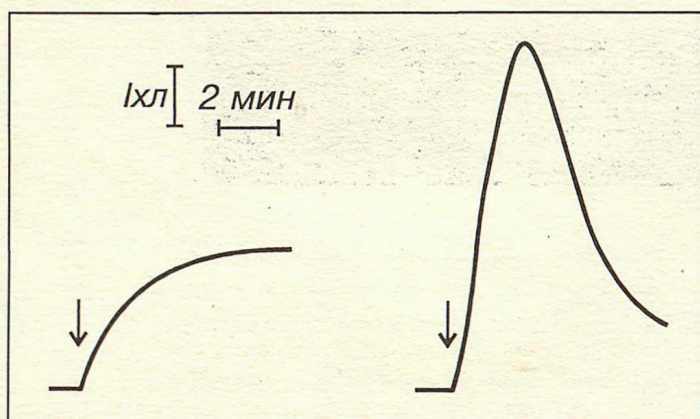


Рис.1. Основные типы ХЛ-ответа фагоцитов при контакте с пылью различной степени цитотоксичности ($I_{ХЛ}$ — интенсивность хемилюминесценции).

Стрелкой обозначен момент введения 1 мг/мл пылевого образца в суспензию макрофагов концентрации 5×10^5 в 1 мл. Среда: 110 мМ NaCl; 10 мМ трис pH=7,4; 5 мМ глюкозы; 5×10^{-5} М люминола.

два основных типа изменения метаболической активности фагоцитов при контакте с пылью различной степени цитотоксичности (рис.1). Первый тип ХЛ-ответа — медленный. При нем наблюдается постепенное развитие свечения с небольшой амплитудой и медленным достижением максимума за 6—8 минут. Интенсивность ХЛ после достижения максимума длительное время остается практически постоянной. Такой ХЛ-ответ можно, по-видимому, расценить как наиболее физиологичный. Макрофаг при этом сохраняет жизнеспособность и адекватно отвечает на дополнительные стимулы.

Второй тип ХЛ-ответа — быстрый. Он характеризуется высокой амплитудой, коротким временем достижения максимума за 1—3 минуты и последующим быстрым снижением интенсивности свечения. Быстрая кинетика ХЛ отражает состояние чрезмерной активации макрофага, сопряженное с опасностью повреждения клетки.

Медленный ХЛ-ответ характерен при пыли, контактирующей с клеточной мембраной за счет неспецифических дисперсионных и/или гидрофобных взаимодействий. Наиболее типичными примерами аэрозолей такого рода являются углеродные пыли, оксид титана и др. Все подобные виды пыли обладают низкой цитотоксичностью.

Быстрая кинетика ХЛ присуща пылевым частицам, контакт которых с клеточной мембраной фагоцита осуществляется за счет относительно специфических сил или водородных связей. Типичными видами пылей такого рода являются аэрозоли кварца, асбеста, цеолитов. Все они отличаются высокой цитотоксичностью [3,5].

Таким образом, фиброгенные пыли способны в разной степени активировать фагоцитирующие клетки и вызывать генерацию АФК. Интенсивность этих процессов зависит от химического состава, кристаллического строения и свойств поверхности пылевых частиц.

Различный тип взаимодействия поверхности пылевых частиц с наружной клеточной мембраной порождает отличия в метаболической активности не только лейкоцитов, но и эритроцитов. Так, интенсивность "пылевого" гемолиза эритроцитов при откачке воздуха из среды инкубации или замене его на инертный газ снижается у тех видов высокофиброгенной пыли, которые взаимодействуют с клеточной мембраной за счет электростатических сил: асбестовый гемолиз подавляется в 2,9 раза, цеолитовый в 4,1 раза. Кварц же, взаимодействующий с клеточной мембраной с помощью водородных связей, гемолитическую активность сохраняет практически полностью, она уменьшается лишь на одну четверть. Таким образом, гемолиз эритроцитов, вызываемый кварцевой пылью, в меньшей степени зависит от количества растворенного в среде кислорода.

Т а б л и ц а

Образование активных форм кислорода и продуктов перекисного окисления липидов в суспензии фагоцитов под влиянием фиброгенной пыли (% от контроля — клеток без пыли)

Активирующая пыль	$O_2^{\cdot -}$	H_2O_2	$HO^{\cdot}$	МДА
Кварц	300	203	118	153
Крокидолит-асбест	250	96	163	300

Изучение кинетики ХЛ-ответа позволяет быстро получить представление о степени цитотоксичности производственной пыли. Нельзя, однако, считать, что степень биологической опасности аэрозоля можно прогнозировать только по характеру и интенсивности вызываемой ХЛ, так как активация фагоцитов сама по себе практически не приводит к их гибели. К тому же цитотоксичность пыли не всегда соответствует уровню ее фиброгенности и, главное, фиброгенностью не исчерпываются эффекты и клинические проявления воздействия на организм твердых пылевых частиц.

2. Механизм генерации АФК, обусловленный каталитическими свойствами поверхности пылинки

Состав накапливающихся вокруг пылевых частиц форм активного кислорода определяет, главным образом, второй механизм их генерации. Он заключается в развитии на поверхности частиц каталитических реакций трансформации АФК и, прежде всего, относительно более устойчивого пероксида водорода H_2O_2 .

Особый интерес представляет сравнение каталитической способности кварца и асбеста (табл.). Генерация $O_2^{\cdot -}$ за 60 мин активации перитонеальных макрофагов асбестом — крокидолитом (ИСС, Канада) и кварцем (Люберцы, Россия) в 2,5—3 раза превышает контроль.

При изучении образования пероксида водорода наблюдаются, на первый взгляд, парадоксальные результаты. Содержание пероксида водорода при инкубации (15 минут) нейтрофилов человека с асбестом практически не отличается от контроля. Кварц, напротив, вызывает накопление H_2O_2 в количествах, превышающих контроль в среднем в 2 раза. Надо полагать, что при активации клеток асбестом не удается зарегистрировать пероксид водорода в связи с тем, что каталитические центры на поверхности волокна трансформируют его в более агрессивный гидроксильный радикал.

Это положение подтверждается при исследовании генерации гидроксильного радикала. В присутствии макрофагов и пылевых частиц кварца содержание $HO^{\cdot}$, определяемое по разрушению 2-дезоксид-Д-рибозы (ДОР), превышает контроль только на 18%. Инкубация клеток с волокнами асбеста увеличивает деградацию ДОР на 63%, то есть в 3,5 раза больше, чем при контакте с кварцем. К тому же половина гидроксильных радикалов, образующихся под влиянием крокидолита, не взаимодействует с этанолом, добавленным в среду, то

есть является не свободными, а так называемыми “сайтспецифическими”, или “криптогидроксилами”, возникающими непосредственно в точке контакта с поверхностью частицы.

Подобный тип гидроксильных радикалов более чем в 2 раза активнее индуцирует усиление перекисного окисления липидов (ПОЛ). Действительно, пероксидация липидов перитонеальных макрофагов, определяемая по количеству малонового диальдегида (МДА), под влиянием кварца увеличивается только на 53%, а при контакте с волокнами асбеста — в 3 раза [4,12,16].

Таким образом, действие пыли кварца на организм опосредовано главным образом пероксидом водорода, а влияние волокон асбеста связано прежде всего с образованием гидроксильных и особенно “криптогидроксильных” радикалов. Что касается угольной пыли, поверхность которой не имеет каталитических центров, то ее воздействие обусловлено целиком возникающими при активации лейкоцитов супероксидными анион-радикалами $O_2^{\cdot -}$.

Роль компонентов асбестового волокна в генерации АФК различна (рис.2). На верхней половине рисунка

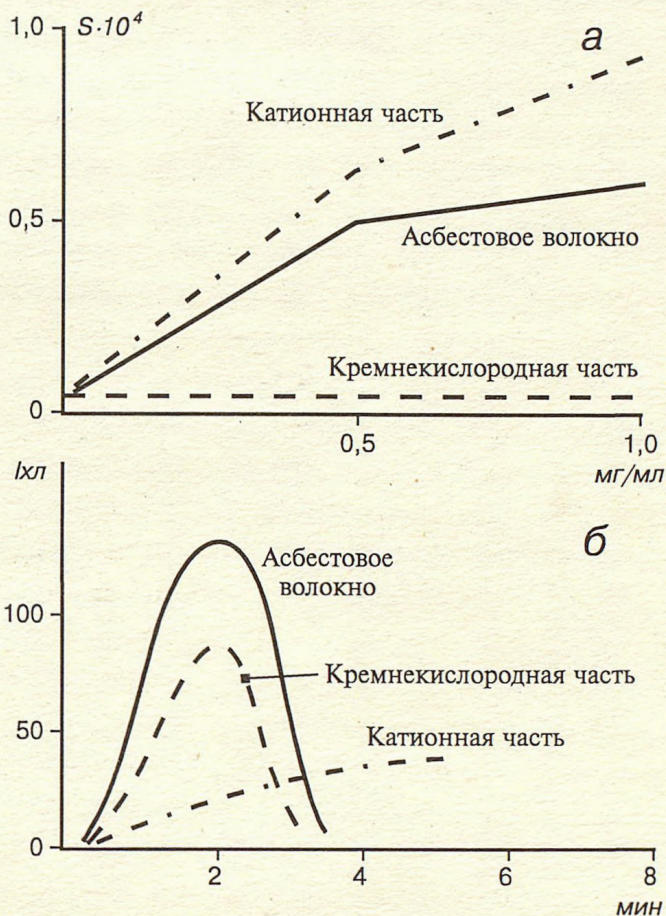


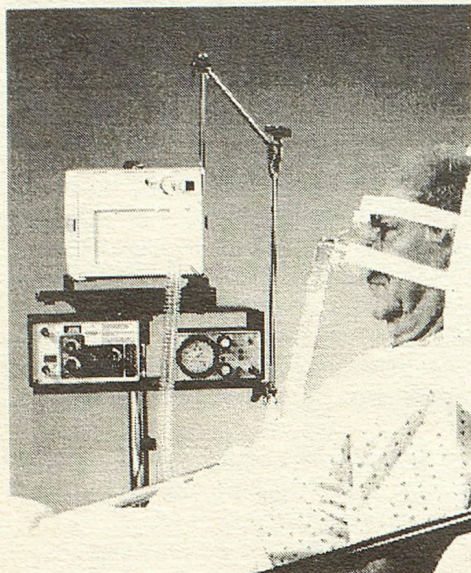
Рис.2. Генерация радикалов кислорода асбестовым волокном и его компонентами.

а — в бесклеточной среде. По оси абсцисс — концентрация (мг/мл); по оси ординат — светосумма вспышек ХЛ за 3 мин. Среда: 154 мМ KH_2PO_4 pH=7,4; $\times 10^{-7}$ М пероксидазы хрена; $\times 10^{-5}$ М люминола; 5×10^{-5} М НАДРН;

б — в суспензии макрофагов. По оси абсцисс — время (мин), по оси ординат — интенсивность ХЛ. Среда та же.

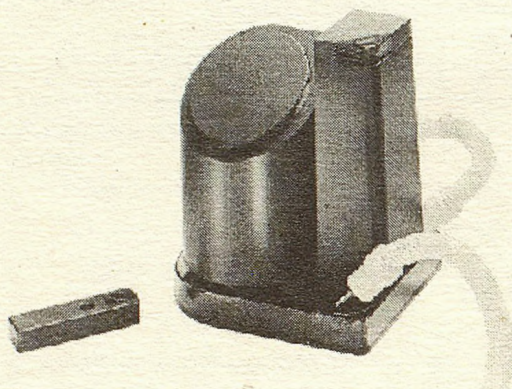


BiPAP S/T-D



BiPAP S/T-D обеспечивает эффективную неинвазивную респираторную терапию.

REMstar Choice



REMstar Choice лучший выбор при лечении синдрома апноэ во время сна в домашних условиях.



Медицинское Оборудование. Диагностика и Лечение

СП ПульмоСенс, 105077, а/я 2,
г. Москва, 11-я Парковая ул.,
д. 32/61, корп. 2.
тел. (095) 461 90 45, 4658385
факс. (095) 461 37 41

BiPAP S/T-D Hospital System - первый аппарат вентиляции легких с поддерживающим давлением (pressure support) специально разработанный для неинвазивной терапии с помощью носовых и лицевых масок, позволяющий отдельно регулировать инспираторное (IPAP) и экспираторное (EPAP) давление в дыхательных путях. Применяется у взрослых и детей для лечения вентиляционных расстройств дыхательной системы в терапевтической клинике, интенсивной терапии и реанимации, а также для лечения синдрома апноэ во время сна.

Обеспечивает 4 основных режима спонтанной вентиляции легких с поддерживающим давлением (в том числе CPAP). Позволяет мониторировать и регистрировать давление в дыхательных путях, дыхательный объем и величину утечки.

REMstar Choice - портативная система для создания постоянного положительного давления в дыхательных путях (CPAP).

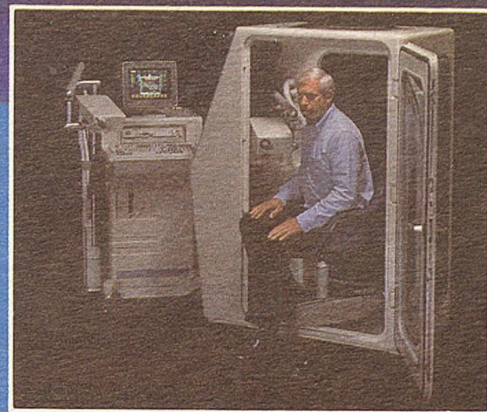
Применяется для лечения вентиляционных расстройств дыхания. Самый удобный и эффективный способ лечения нарушений дыхания во время сна, в том числе обструктивной и смешанной форм апноэ. Имеет наилучшие характеристики и обеспечивает наибольший комфорт для пациента: носовые маски со всеми приспособлениями, дистанционное управление уровня давления и времени достижения его исходной величины, возможность использования простого но высокоэффективного увлажнителя, тихая работа, широкий диапазон поддерживающего давления (от 2.5 до 20 см H₂O), стабильный уровень установленного давления в дыхательных путях даже при возникновении утечки.

Применяется у взрослых и детей в клинических и домашних условиях.

Все Ваши Кардио-Респираторные Нужды Под Одним Сводом!



Всеохватывающие Системы
Анализа Сна Серии SomnoStar 4100



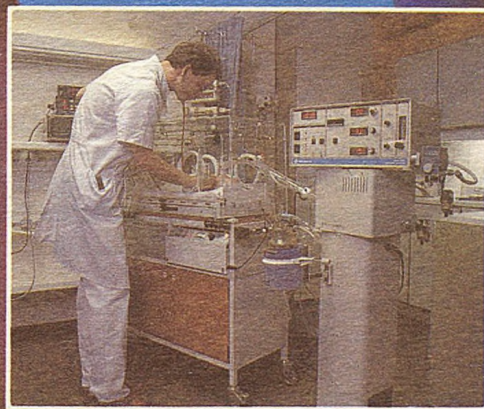
Совершенные Системы Исследования
Функции Внешнего Дыхания. Портативные
Спирометры, Плетизмограф Измеряющий Диффузию



The CardioPulmonary Care Company™



Оценка Метаболизма,
Нагрузочных Тестов и Питания



Мониторинг Газов При Неотложной
Помощи и Высоочастотная Вентиляция

SensorMedics BV
European Headquarters
Rembrandtlaan 1b
P.O.Box 299
3720 AG Bilthoven, The Netherlands

Telephone : +31 (0)30 28 97 11
Fax : +31 (0)30 28 62 44
Telex : 40795 senmed nl

© 1992, SensorMedics BV



ПульмоСенс

СП ПульмоСенс
105077, г.Москва, А/Я 2
11-я Парковая ул., д.32/61,
Корп.2

Тел.: (095) 465 83 85; 461 90 45
Факс: (095) 461 37 41

показано, что каталитическая способность асбеста целиком обусловлена перешедшей в раствор катионной составляющей волокна. Однако при контакте с макрофагами (нижняя половина рисунка) выясняется, что катионная часть волокна не способна вызывать активацию клеток. Таким образом, кремнекислородный скелет минерала активирует фагоциты и генерацию ими АФК, а на поверхности волокна последние превращаются в гидроксильные и “криптогидроксильные” радикалы [17]. Потому нативное волокно в наибольшей степени опасно для организма. Каталитические свойства присущи ионам металлов переменной валентности, в частности железа. На связь каталитической способности асбеста с присутствием ионов железа в структуре поверхности волокна указывает тот факт, что она подавляется хелатором железа — дезокси-ферритином [19]. Следует подчеркнуть, что хотя процесс трансформации АФК на поверхности пылевых частиц определенное время идет и в водной среде, каталитическим он становится только в присутствии лейкоцитов, ферменты которых генерируют восстановительные эквиваленты, необходимые для перевода ионов переходных металлов в низшую степень валентности.

Однако каталитические процессы на поверхности пылевых частиц не всегда ведут к повышению их биологической активности. Например, кристаллическая окись алюминия разлагает пероксид водорода до воды подобно ферменту каталазе без образования свободных радикалов кислорода [4,16]. В этом случае содержание АФК вокруг частицы уменьшается и одновременно снижается ее цитотоксичность. Не случайно окись алюминия используется в производстве вакцин. Популярная в свое время алюмопрофилактика силикоза также, по-видимому, обусловлена способностью пленки окиси алюминия разлагать генерируемые кварцем АФК без образования свободных радикалов [2]. Подобная каталитическая способность пылинок кристаллической окиси алюминия обусловлена, по-видимому, апротонными кислотоподобными центрами поверхности (льюисовскими центрами).

3. Механизм генерации АФК, связанный с развитием в фагоците энергодефицитного состояния и внутриклеточной гипоксии

Третий молекулярный механизм образования АФК имеет место при фагоцитозе как высоко-, так и низкоцитотоксической пыли. Но причина и период включения указанного механизма в том и другом случае не одинаковы.

При максимальной активации фагоцитов высокофиброгенными видами пыли кислородные радикалы, образуемые ферментами, локализованными в наружной клеточной мембране, “запускают” процесс перекисного окисления липидов (ПОЛ), приводящий к повышению проницаемости мембран. Это обуславливает то, что большая часть поглощенного кислорода и энергетических ресурсов фагоцита расходуется не на дыхание, а используется на два параллельно идущих процесса — генерацию бактерицидных АФК и работу ионных насосов, восстанавливающих внутриклеточное ионное и осмо-

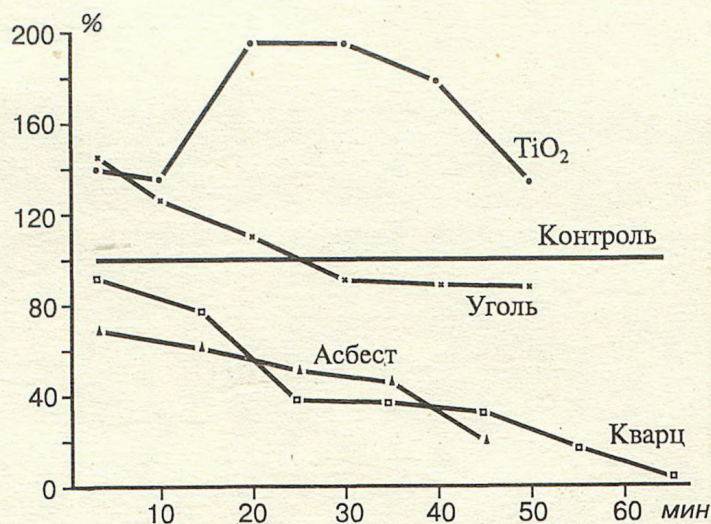


Рис. 3. Изменение количества АТФ в суспензии макрофагов концентрации $0,75 \times 10^7$ клеток/мл при инкубации с различными образцами фиброгенной пыли концентрации 1 мг/мл.

По оси абсцисс — время (мин); по оси ординат — концентрация АТФ (% от контроля — количества АТФ в клетках без пыли, принятого за 100%).

тическое равновесие. По указанной причине происходит значительное и быстрое снижение уровня энергетической “валюты” клетки — аденозинтрифосфата (АТФ). В клетке развивается энергодефицитное состояние (рис. 3). При инкубации с асбестом и кварцем содержание АТФ уменьшается до 10—20%, в то время как частицы угля и диоксида титана или не изменяют, или даже повышают уровень АТФ в клетках [9]. Последнее подтверждает различие механизмов повреждения лейкоцитов высоко- и низкофиброгенной пылью.

Одновременно с развитием энергодефицитного состояния в фагоците нарастает внутриклеточная гипоксия, первопричина которой заключается в том, что весь потенциал “дыхательного взрыва” расходуется на генерацию бактерицидных радикалов, а не на нужды жизнедеятельности клетки. Переключение в активно фагоцитирующей клетке энергетического метаболизма с аэробного на анаэробных тип лишь временно задерживает развитие внутриклеточной гипоксии, при которой возникают серьезные повреждения митохондрий, ведущие к разобщению окислительного фосфорилирования и нарушению их структуры. Именно поэтому одним из первых морфологических проявлений повреждения макрофагов, фагоцитирующих высокофиброгенную пыль, является набухание митохондрий, потеря ими крист и, в конечном итоге, образование на их месте электроннопрозрачных полостей. Поврежденные митохондрии сами становятся источником генерации большого количества супероксида, который в норме является лишь побочным минорным продуктом восстановления кислорода в дыхательной цепи. Так в клетке формируется новый очаг образования АФК. Еще один очаг образования кислородных радикалов возникает в цитоплазме клетки при взаимодействии фермента ксантиноксидазы с продуктами глубокого распада АТФ — ксантином и гипоксантином [11].

Таким образом, фагоцит все более активно продуцирует средства своей бактерицидной защиты — кислородные радикалы. Но если для микробного, вирусного или грибкового возбудителя они губительны, то пылевая частица к ним не чувствительна. В этом случае эволюционно выработанный стандартный ответ альвеолярных макрофагов и нейтрофилов не срабатывает. Напротив, при большой пылевой нагрузке ситуация становится опасной как для самой клетки, так и для окружающих тканей. Как правило, только после включения указанного третьего механизма внутриклеточной генерации АФК происходит разрушение кониофага.

При фагоцитозе низкоцитотоксичной пыли механизм внутриклеточной генерации АФК и гибели кониофага иной [10]. Клетки, поглотившие большое количество такого рода частиц, не только длительное время остаются жизнеспособными и подвижными, но даже увеличиваются в объеме, в них возрастает число и размеры митохондрий, лизосом и жировых включений. Происходит типичная "рабочая" гипертрофия кониофага на внутриклеточном уровне. Например, в модельных опытах с внутрибрюшинным введением белым крысам 5 мг/мл взвеси угольной пыли через сутки средний диаметр перитонеальных макрофагов увеличивается на 32% по сравнению с контролем. Однако гипертрофированные кониофаги нуждаются в потреблении повышенного количества кислорода. С увеличением размеров клетки отношение площади ее поверхности к объему резко снижается, что создает все большие затруднения для диффузии кислорода в цитоплазму. В результате со временем поступление кислорода к митохондриям становится недостаточным, гипоксия нарушает режим их работы и начинается усиленное образование супероксидного анион-радикала. Включается сразу третий механизм внутриклеточной генерации АФК.

Полученные данные позволяют сделать важное, с нашей точки зрения, заключение: безвредной пыли нет. Гибель кониофага может произойти под влиянием любых практически нерастворимых пылевых частиц. Для этого требуются только различные уровни запыленности воздуха и различная длительность пребывания в запыленной атмосфере.

4. Роль АФК в формировании клиничко-морфологических особенностей пылевых заболеваний

Если при контакте лейкоцита с высокоцитотоксичными пылевыми частицами избыточное образование АФК наблюдается сразу, начиная уже с первичной активации, то при фагоцитозе низкоцитотоксичной пыли этот процесс отсрочен и развивается только в терминальном периоде жизни гипертрофированного кониофага. Указанное обстоятельство определяет различные пути удаления осевших в органах дыхания высоко- и низкоцитотоксичных пылевых частиц и не одинаковую локализацию вызываемых ими патологических изменений. Вследствие быстрого разрушения кониофагов эвакуация из легких частиц кремнезема и других разновидностей высокоцитотоксической пыли

осуществляется преимущественно внеклеточно по внутри-тканевым лимфатическим путям, а развивающийся патологический процесс локализуется в легочной ткани. Угольная пыль, напротив, удаляется из легких главным образом внутри кониофагов по мукоцилиарному эскалатору респираторного тракта, что прежде всего приводит к развитию хронического пылевого бронхита. Возникновение этого заболевания обусловлено именно процессом выведения угольной пыли, а не задержкой ее в дыхательных путях, так как мелкодисперсные нерастворимые пылинки респираторных фракций практически не оказывают непосредственного механического или иного повреждающего влияния на мукоцилиарный транспорт и слизистую дыхательных путей, в отличие от чрезмерно гипертрофированных кониофагов, продуцирующих агрессивные АФК.

АФК имеют непосредственное отношение и к возникновению иммунологических сдвигов при пылевой патологии. Частицами кварца можно стимулировать выработку в культуре макрофагов интерлейкина-1 — регулятора роста и дифференцировки лимфоцитов [8]. В этой связи представляет интерес установленный в лаборатории факт, что внесение в такую культуру веществ, ингибирующих АФК, — СОД, каталазы, практически полностью подавляет выработку интерлейкина-1. Таким образом, частицы кремнезема обладают свойствами активировать иммунную систему без участия иммунных комплексов, подобно адъюванту, и указанная способность опосредована генерацией АФК.

Но еще важнее, на наш взгляд, что АФК могут играть роль и в формировании специфического ответа иммунной системы. В наибольшей степени черты аутоиммунного заболевания с гиперчувствительностью замедленного типа характерны для узелковой формы силикоза. При активации макрофагов кварцевой пылью, как показано выше, характерна усиленная индукция такой формы активного кислорода, как пероксид водорода. Последний относительно устойчив, способен к длительной диффузии и окислительной модификации эндогенных макромолекул [1]. В результате в легких, по-видимому, могут появиться тканевые структуры со свойствами аутоантигенов. Указанный механизм аутоиммунных изменений в первую очередь характерен именно для силикоза, обуславливая развитие как гиперчувствительности замедленного типа, так и формирование силикотической эпителиоидноклеточной гранулемы, а также возникновение часто сопутствующих силикозу различных системных коллагенозов. Представление о пероксиде водорода как о причине окислительной модификации эндогенных макромолекул в аутоантигены пока еще гипотеза. Высокая привлекательность ее, однако, заключается в том, что поскольку АФК являются обязательными медиаторами воспалительной реакции, подобный механизм образования аутоантигенов может быть ведущим при формировании многих, если не всех, аутоиммунных процессов.

Обратимся теперь к выяснению роли АФК в развитии обструктивных изменений воздухопроводящих путей и перибронхиальной эмфиземы легких под воздействием фиброгенной пыли. Повышение сопротив-

ления дыхательных путей является одним из ранних проявлений пылевой патологии.

Подобные изменения длительное время могут оставаться единственным симптомом заболевания. Усиление процессов свободнорадикального окисления, наблюдающееся в легких под воздействием фиброгенной пыли, имеет прямое отношение к развитию обструктивных изменений бронхолегочной системы. Пероксид водорода и свободные радикалы кислорода угнетают активность ингибиторов протеаз в результате окислительной модификации их активного центра, в частности, альфа-1-антитрипсина (тип ZZ). Так, активность окислительного ингибитора по отношению к нейтрофильной эластазе снижается почти в 2 тысячи раз [14]. Это приводит к усилению деструкции коллагенового и эластического каркаса легких. Повышенное выделение оксипролина с мочой в период префиброза многократно описано в клинике и эксперименте. Оксипролин обнаруживается не только в моче, но и в бронхоальвеолярных смывах (БАС). И то, и другое служит прямым доказательством усиления процессов деструкции легочной ткани, предшествующей развитию фиброза.

Патофизиологической основой обструктивных изменений дыхательных путей может быть не только бронхоспазм, но и пассивное сужение их просвета вследствие нарушения коллагеново-эластического каркаса легких. При абсолютном или относительном дефиците ингибиторов протеаз тонкие эластические волокна межальвеолярных перегородок разрушаются быстрее, чем их пучки в стенке бронхов. Поэтому изменяется равновесие в эластическом натяжении паренхимы и дыхательных путей, что ведет к сужению последних, наиболее четко выраженному в бронхиолах, не имеющих хрящевого остова (рис.4). Мышечный тонус бронхов при этом может оставаться практически неизменным и не принимать активного участия в развитии обструктивного синдрома. При спокойном дыхании и, соответственно, небольших объемах вдоха и выдоха сопротивление дыхательных путей может быть нормальным. При нагрузках из-за невозможности заметно увеличить объемы вдоха и выдоха быстро развивается дыхательная недостаточность. Подобные лица, несомненно, нуждаются в целенаправленной лечебной помощи.

Одним из частых проявлений пневмокониоза горнорабочих рудных и угольных шахт является хронический бронхит. Несколько лет назад в нашей лаборатории впервые было установлено угнетение кислород-зависимой бактерицидной системы лейкоцитов у таких больных. Коэффициент активации лейкоцитов крови, представляющий собой отношение максимальной интенсивности ХЛ активированных клеток к уровню их спонтанного свечения, при хроническом "пылевом" бронхите у 90% больных оказался менее 2,5 ($K_{ХЛ} < 2,5$), напротив, при силикозе или антракозе у 80—75% больных соответственно он был более 3,5 ($K_{ХЛ} > 3,5$) [6,13].

Позднее супрессия свободнорадикального окисления фагоцитирующих лейкоцитов респираторного тракта у больных хроническим бронхитом не пылевой этиологии была показана другими авторами. При этом оказалось, что подавление свободнорадикального окисления лейко-

цитов бронхоальвеолярного смыва тем выраженнее, чем распространеннее атрофические изменения слизистой бронхов [17].

Угнетение свободнорадикального окисления лейкоцитов крови, а также альвеолярных макрофагов и нейтрофилов играет важную роль в развитии необратимой стадии течения хронического бронхита. В легких концентрация аскорбиновой кислоты в 16 раз выше, чем в крови [18]. Она является единственным внеклеточным водорастворимым антиоксидантом нашего организма, защищающим поверхность воздухопроводящих путей от окислительного стресса. При пылевом бронхите роль аскорбиновой кислоты заключается в предохранении легочной ткани от разрушительного влияния АФК, выделяемых гипертрофированными кониофагами, удаляемыми мукоцилиарным эскалатором респираторного тракта. Когда система антиоксидантной защиты (АОЗ) истощается и развиваются атрофические изменения слизистой бронхов, в организме происходит изменение функционального состояния лейкоцитов с целью предотвращения свободнорадикального разрушения легочной паренхимы и формирования шокового легкого в процессе элиминации осевших в органах дыхания пылевых частиц и микробов. Это, однако, ослабляет защиту воздухопроводящих путей от проникновения воздушной инфекции, так как АФК являются основным цитотоксическим и бактерицидным "оружием" клетки. Секретируемые при фагоцитозе лизосомальные гидролазы обладают весьма слабой бактерицидностью и осуществляют в

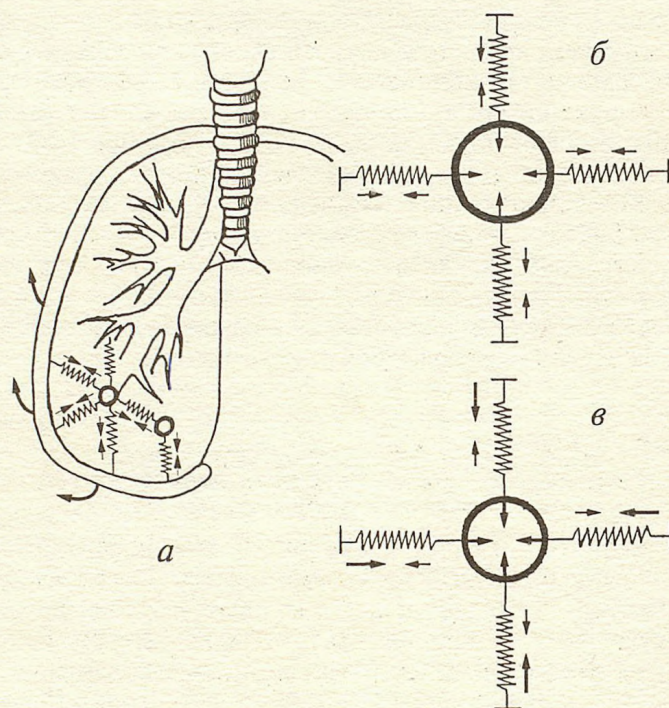


Рис.4. Возникновение обструкции дыхательных путей при нарушении эластического каркаса легких (по В.Ульмеру).

а — схема эластического натяжения легких, б — просвет бронхиолы в норме, в — сужение просвета бронхиолы вследствие нарушения эластического каркаса легких при пылевой перибронхиальной эмфиземе с обструктивным синдромом.

Современный подход к лечению бронхиальной астмы

Компания Файсонс Фармасьютикалс разработала ряд высокоэффективных и хорошо переносимых препаратов для лечения бронхиальной астмы. Международный Консенсус по бронхиальной астме рекомендует применять Интал™ как препарат первого ряда для лечения астмы у детей, в то время как Тайлед™ является средством первого ряда для лечения бронхиальной астмы легкого и средне-тяжелого течения в юношеском и зрелом возрасте.



улучшение качества жизни

FISON'S
Pharmaceuticals

Для получения дополнительной информации, а также бесплатных учебных пособий для Вашей больницы или поликлиники просим обращаться по адресу:

В России:

Представительство Файсонс Фармасьютикалс
Российская Федерация, 107078 Москва,
Большая Спасская ул. 4, гостиница "Волга",
этаж 12, офикс: 1287
Тел: (095) 2808810 Факс: (095) 2808810

**УЧЕБНЫЕ
ПОСОБИЯ
БЕСПЛАТНО**

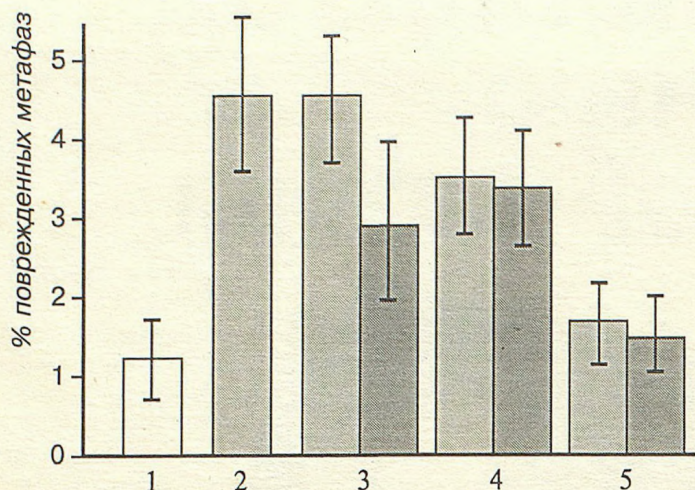


Рис.5. Влияние различных препаратов на уровень хромосомных aberrаций в клетках костного мозга линейных мышей А57В1/6, интактных и запыленных хризотил-асбестом.

1 — интактный контроль, 2 — асбест, 3 — асбест + аскорбат и один аскорбат, 4 — асбест + рутин и один рутин, 5 — асбест + бемитил и один бемитил.

основном деградацию нежизнеспособных объектов. Таким образом, замыкается порочный круг, лежащий в основе развития хронического бронхита: открываются "входные ворота" респираторной инфекции и процесс становится необратимым.

В заключение рассмотрим механизм мутагенного влияния фиброгенной пыли и связь указанных эффектов с АФК. В последнее время по этому поводу получены важные данные. Показано, что частицы хризотил-асбеста, цеолита, кремнезема и ряда других материалов, в частности латекса, индуцируют хромосомные aberrации в культуре цельной крови человека. СОД предупреждает эффект хризотил-асбеста, кварца и латекса, каталаза — цеолитов. Это позволяет заключить, что мутагенный эффект пылевых частиц опосредован через образование АФК. В эксперименте на линейных мышах (А57В1/6) установлено, что внутрибрюшинное введение хризотил-асбеста и цеолитов приводит к зависимому от времени экспозиции увеличению уровня клеток с хромосомными aberrациями в перитонеальном экссудате и клетках мозга мышей. Таким образом, в организме хризотил-асбест и цеолиты оказывают не только местное, но и дистанционное мутагенное воздействие, то есть указанный эффект носит генерализованный характер. По-видимому, мутагенные изменения в организме реализуются через индукцию пылевыми частицами АФК и ПОЛ клеточных мембран, в результате чего образуются и накапливаются эндогенные мутагены — малоновый диальдегид и гидроперекиси липидов. В культуре цельной крови человека препараты, обладающие способностью инактивировать АФК, отчетливо снижают или полностью устраняют мутагенное действие фиброгенной пыли. Однако возможностью предупреждать мутагенный эффект хризотил-асбеста *in vitro* из всех испытанных нами препаратов обладает только бемитил (рис.5). Это было показано методом учета хромосомных aberrаций в клетках костного мозга линейных мышей

[7,15]. Таким образом, не только по-новому встает вопрос о генерализованном мутагенном, а, значит, и канцерогенном эффекте фиброгенных видов пыли, но и найден препарат, способный предупреждать действие присутствующих корпускулярных загрязнителей на генетические структуры целого организма.

ЛИТЕРАТУРА

1. Арчаков А.И. Оксигеназы биологических мембран. — М.: Наука, 1983. — С.55.
2. Бейлина В.Б., Шевелев В.И., Андросов В.В., Вешкина А.И. Роль супрессии фагоцитирующих лейкоцитов респираторного тракта в патогенезе хронического бронхита // Пульмонология. — 1992. — № 1. — С.49—52.
3. Величковский Б.Т., Владимиров Ю.А., Коркина Л.Г., Суслова Т.Б. Физико-химический механизм взаимодействия фагоцитирующих клеток с фиброгенными пылями // Вестн. АМН СССР. — 1982. — № 10. — С.45—51.
4. Величковский Б.Т., Коркина Л.Г., Черемисина З.П., Суслова Т.Б. Механизм иницирования и роль свободных радикалов в цитологическом воздействии фиброгенных пылей на макрофаги // Борьба с силикозом. — М.: Наука, 1986. — Т.12. — С.174—187.
5. Величковский Б.Т., Коркина Л.Г., Суслова Т.Б. и др. Основные молекулярные механизмы цитотоксического действия фиброгенных пылей // Там же. — 1988. — № 1. — С.7—14.
6. Величковский Б.Т., Черемисина З.П., Коркина Л.Г. и др. Хемилюминесцентный анализ функционального состояния фагоцитов крови при силикозе и хроническом пылевом бронхите // Сов. мед. — 1990. — № 4. — С.14—16.
7. Даугель-Дауге Н.О. Исследование мутагенеза, индуцированного минеральными пылями: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 1992.
8. Ковальчук Л.В., Чередеев А.Н. Иммунорегуляторная роль моноцитов в норме и при иммунопатологии. (Итоги науки и техники. Иммунология. Т.27.) — М., 1991.
9. Коркина Л.Г., Ильинская О.П., Величковский Б.Т. Биологическое определение АТФ в перитонеальных макрофагах, фагоцитирующих пылевые частицы // Гиг. труда. — 1983. — № 3. — С.22—26.
10. Кругликов Г.Г., Величковский Б.Т. Структурно-функциональные изменения макрофагов при фагоцитозе частиц каменного угля // Гиг. труда. — 1986. — № 10. — С.720—724.
11. Свободные радикалы в живых системах / Владимиров Ю.А., Азизова О.А., Деев А.И. и др. (итоги науки и техники. Биофизика Т.29.) — М.: ВИНТИ, 1991.
12. Соодаева С.К., Коркина Л.Г., Величковский Б.Т., Клегерис А.И. Образование активных форм кислорода перитонеальными макрофагами крыс под влиянием цитотоксических пылей // Бюл. exper. биол. — 1991. — № 9. — С.252—254.
13. Черемисова З.П., Суслова Т.Б., Коркина Л.Г. и др. Хемилюминесцентное исследование окислительного метаболизма лейкоцитов крови при пылевых заболеваниях органов дыхания // Гиг. и сан. — 1992. — № 2. — С.25—27.
14. Beatty K., Bieth I., Travis I. // J. Biol. Chem. — 1980. — Vol.259, № 9. — P.3931—3934.
15. Durnev A.D., Daugel-Dauge N.O., Korkina L.G. et al. Distant effects of a clastogenic action of zeolite particles and chrysotile-asbestos fibers // European Environmental Mutagen Society. Annual Meeting, 23-rd: Abstracts. — Barcelona, 1993. — P.247.
16. Gusev V.A., Dandovskaja Ye.V., Votolkina O.Y. Effect of quartz and alumina dust on generation of superoxide radicals and hydrogen peroxide by alveolar macrophages, granulocytes and monocytes // Br. J. Industr. Med. — 1993. — Vol.50. — P.732—735.
17. Korkina L.G., Suslova T.B., Cheremisina L.P., Valichkovski B.T. Catalytic properties of asbestos fibers and their biological activity // Stud. Biophys. — 1988. — Vol.126, № 2. — P.99—104.
18. Levin S.A., Kidd P.M. Antioxidant Adaptation its Role in Free Radical Pathologies. — San Leandro, 1986.
19. Weitzmann S.A., Graceffa P. Asbestos catalyzes hydroxyl and superoxide radical generation from hydrogen peroxide // Arch. Biochem. Biophys. — 1984. — Vol.228. — P.373—376.