

РОССИЙСКАЯ АКАДЕМИЯ НАУК УРАЛЬСКОЕ  
ОТДЕЛЕНИЕ ИНСТИТУТ ПРОМЫШЛЕННОЙ ЭКОЛОГИИ

*Б. А. КАЦНЕЛЬСОН, О. Г. АЛЕКСЕЕВА,  
Л. И. ПРИВАЛОВА, Е. В. ПОЛЗИК*

# ПНЕВМОКОНИОЗЫ: ПАТОГЕНЕЗ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ ПРОФИЛАКТИКА

ЕКАТЕРИНБУРГ

1995

Кацнельсон Б. А., Алексеева О. Г., Привалова Л. И., Ползик Е. В.  
**Пневмокониозы: патогенез и биологическая профилактика.**  
Екатеринбург: УрО РАН, 1995. ISBN 5-7691-0491-0.

Монография посвящена современному состоянию проблемы патогенеза силикоза и других пневмокониозов как основы направленного поиска путей и средств их биологической профилактики и патогенетической терапии. Рассматриваются вопросы механизмов и кинетики отложения, элиминации и задержки пылевых частиц в легких; место повреждения и активизации макрофага в патогенезе пневмокониозов; экспериментальная и клиническая иммунопатология пневмокониозов, их клиническая морфология; роль факторов среды как агонистов или антагонистов пыли; генетические и средовые факторы групповой и индивидуальной предрасположенности к пневмокониозу; роль накопления липидов в легких и перекисного окисления липидов, методология поиска и результаты испытаний некоторых средств патогенетической терапии и биологической профилактики пневмокониозов.

Предназначена для исследователей, работающих над проблемой патогенеза пневмокониозов, профпатологов-клиницистов, специалистов по методам измерения и гигиенической оценке промышленных аэрозолей, практиков санитарного надзора.

Ответственный редактор  
профессор **В. Н. Чуканов**

Рецензент академик РАМН Б. Т.  
**Величковский**

К

51001-163(94)

8116(03)1993

ISBN 5-7691-0491-0

ПВ-1995

© УрО РАН, 1995 © Институт  
промышленной экологии, 1995

## ПРЕДИСЛОВИЕ

Пневмокониозы, т. е. заболевания, наиболее характерной чертой которых является развитие пневмосклероза на почве длительного накопления в легких различных минеральных пылей, отличающихся малой растворимостью и поэтому незначительным резорбтивным действием на организм, по-прежнему занимают одно из ведущих мест в профессиональной патологии рабочих во всем мире. Так, только в США, по оценке J.F. Fraumeni (1986), насчитывается свыше 3 млн человек, подвергающихся профессиональной кварцевой экспозиции, т. е. потенциально могущих заболеть силикозом. Число рабочих, страдающих от воздействия угольной, асбестовой, тальковой и других фиброгенных пылей, не меньше. Достигнутые в технически развитых странах значительные успехи в борьбе с пылеобразованием в соответствующих производствах значительно снизили, но отнюдь не искоренили опасность развития все новых и новых случаев силикоза, асбестоза, карбокониозов и других пневмокониозов. Дальнейшее же снижение профессиональных пылевых экспозиций до уровней, гарантирующих полную безопасность, наталкивается на значительные технические трудности. Еще неблагоприятнее положение в развивающихся странах, где быстро вводятся в строй новые горнодобывающие, обогатительные, строительные и другие предприятия, связанные с высокой пылевой экспозицией, и весьма высока распространенность пневмокониозов (Sprundel, 1990). Этим объясняется неснижающееся внимание науки не только к практическим, но и к теоретическим аспектам борьбы с пневмокониозами, причем особое значение приобретает разработка научных основ биологической профилактики и патогенетической терапии.

Могут быть обозначены два основных направления биологической профилактики любого профессионального заболевания: а) разработка критериев индивидуальной и групповой чувствительности к действию вредного производственного фактора

(в данном случае — фиброгенной пыли), с учетом возможности существенного ограничения занятости в соответствующих профессиях лиц, отличающихся повышенной восприимчивостью; б) разработка безопасных и эффективных методов воздействия на эту индивидуальную чувствительность у работающих с целью снизить вероятность их заболевания (сюда же следует отнести исключение тех вредных сопутствующих факторов, которые ее повышают). Ясно, однако, что оба направления могут развиваться успешно только в том случае, если они исходят из достаточно глубокого знания патогенеза профессионального заболевания, понимания роли и пределов адаптации защитных физиологических механизмов в борьбе организма с его развитием, роли общей и иммунной реактивности и т. д. Те же знания лежат в основе поиска методов и средств патогенетической терапии. Между тем эффективная терапия пневмокониозов остается не до конца решенной задачей, а значительные контингенты больных-хроников, нуждающихся в ней, не только сохраняются, но и продолжают пополняться, причем их судьба при отсутствии такой терапии нередко весьма неблагоприятна.

Наибольшие успехи в разработке проблемы патогенеза пневмокониозов связаны с изучением силикоза, так как это наиболее распространенное и прогностически одно из особенно неблагоприятных заболеваний этой группы, к тому же в наиболее выраженной форме представляющее патогенетические механизмы, которые в той или иной степени вовлечены в развитие других пневмокониозов. Накопление пыли в легочной ткани как необходимая предпосылка любого из них, механизмы и количественные закономерности отложения частиц из вдыхаемого воздуха, их элиминации из дыхательных путей и длительно задержки в легких являются в принципе однотипными для любого промышленного аэрозоля. Понимание этих общих механизмов и особенно физиологической регуляции самоочистки респираторного тракта от отложившихся частиц необходимо для биологической профилактики пневмокониозов. Вместе с тем несомненны и определенные не только количественные, но и качественные различия механизмов первичного повреждающего действия неодинаковых по составу минеральных пылей на клеточном уровне и на уровне ответных реакций организма, в том числе протекающих с вовлечением иммунной системы.

Проблема патогенеза пневмокониозов тесно переплетается со многими активно разрабатываемыми вопросами общей патологии, биохимии, молекулярной биологии и других фундамен-

тальных проблем медицины. К ним относятся, например, функция макрофага в норме и патологии, биосинтез коллагена и его регуляция, роль липопероксидации и других свободно-радикальных процессов, внутри- и межсистемные клеточные кооперации, в частности иммунокомпетентных клеток, и т. п. Не удивительно, что к изучению отдельных сторон патогенеза силикоза, асбестоза и других пневмокониозов обращаются специалисты различных наук, видя в действии минеральной пыли интересную модель либо стремясь внести свой вклад в борьбу с профессиональной заболеваемостью на базе успехов фундаментальных медико-биологических исследований. Столь активная и многоплановая разработка проблемы делает крайне сложной задачу синтеза сегодняшнего ее состояния, слишком быстро оказывающегося вчерашним. Возможно, именно поэтому в данной области сложилось несколько парадоксальное соотношение между потоком научных публикаций в журналах и различных сборниках России, США, Англии, ФРГ, Италии, Чехии и Словакии, Франции, Румынии, КНР и других стран и немногочисленными монографиями, где сделана попытка обобщить накопленные знания. В бывшем СССР за более чем четверть века были изданы лишь две такие монографии (Величковский, Кацнельсон, 1964; Величковский, 1980), а за последние 15 лет — ни одной; крайне редко издаются они и за рубежом. (Следует напомнить, что речь идет лишь о монографиях, посвященных патогенезу пневмокониозов.) Однако именно быстрое развитие исследований по этой проблеме и ее разветвленность делают совершенно необходимым периодическое обобщение полученных результатов и критическое рассмотрение основных теорий и рабочих гипотез, имеющих наиболее актуальное значение на данном этапе разработки.

Одним из неблагоприятных последствий подобных "ножниц" между реальным состоянием проблемы и ее отражением в монографиях является крайне медленное вхождение в нее исследователей, в первую очередь молодых, на которых ложится задача ее дальнейшего развития. В итоге даже углубленная, вполне квалифицированная и проводимая на достаточно высоком методическом уровне разработка некоторых частных вопросов нередко проводится без ясного понимания их места в проблеме патогенеза пневмокониоза в целом, а результаты получают истолкование, игнорирующее современное ее состояние. Это тормозит развитие теории пневмокониозов не в меньшей, если не в большей степени, чем недостаточно современная аппаратурная вооруженность исследователя. Возможно, еще большее отрицательное

значение имеет тот факт, что некоторые рекомендации, относящиеся к биологической профилактике и патогенетической терапии пневмокониоза, публикуются, а иногда и поспешно внедряются в практику не только без должной экспериментальной проверки, методология которой учитывала бы всю сложность моделируемого процесса, но и исходя из тех или иных предпосылок, имеющих мало общего с вышеупомянутой теорией.

Таким образом, считая, что издание очередной отечественной монографии по пневмокониозам необходимо, и понимая всю сложность взятой на себя задачи (практически невозможно осветить в рамках одной книги все, что относится к этой проблеме), авторы вынуждены были ввести некоторые ограничения. Не рассматривая клинические аспекты проблемы пневмокониозов, мы не претендуем и на исчерпывающую полноту обсуждения всех работ, относящихся к патогенезу и к связанным с ним вопросам, сосредоточив свое внимание лишь на тех из них, которые представляются наиболее актуальными.

Дополнительным критерием выбора освещаемых аспектов проблемы являлось собственное участие в ее разработке авторов монографии и их сотрудников (некоторые из них являются соавторами отдельных глав). Материал исследователей из многих стран авторы монографии стремились объективно представить, но при этом критически осмыслив и обобщив. Ограниченный объем монографии позволил отобрать лишь малую часть доступных источников, при этом мы руководствовались не столько тем, насколько свежа та или иная публикация, сколько значимостью приведенных в ней данных. Лишь в исключительных случаях упоминаются работы, имеющие по преимуществу исторический интерес, когда знание истории вопроса существенно для понимания его сегодняшнего состояния и направления развития.

Монография ориентирована прежде всего на исследователей, занимающихся непосредственно вопросами патогенеза, патогенетической терапии и биологической профилактики пневмокониозов, но авторы надеются, что она будет интересна и полезна также клиницистам-профпатологам, практикам санитарного надзора, специалистам по борьбе с пылью, разработчикам методологии гигиенической оценки ее свойств (начиная с измерения концентраций) и т. п. Решение многих практических задач, с которыми повседневно сталкиваются эти специалисты, в отрыве от теории пневмокониозов едва ли может быть успешным.

## Глава 1

### МЕХАНИЗМЫ НАКОПЛЕНИЯ ПЫЛИ В ЛЕГКИХ

Анатомо-функциональные особенности респираторного тракта, выработанные эволюцией в направлении оптимизации условий газообмена между воздухом и кровью, а также строгого "кондиционирования" физических характеристик воздуха, достигающего глубоких дыхательных путей, одновременно делают органы дыхания почти идеальным пылезадерживающим устройством. В результате масса пыли, которая за относительно короткий срок отлагается в них при дыхании даже обычным атмосферным воздухом, могла бы оказаться несовместимой с жизнью, если бы та же эволюция не обеспечила развитие физиологических механизмов самоочистки дыхательных путей от пылевых частиц, отлагающихся на их поверхности, механизмов, способных тонко адаптироваться как к интенсивности отложения, так и к уровню биологической агрессивности этих частиц. Действительно, два основных звена процесса самоочистки — фагоцитоз частиц на свободной поверхности органов дыхания и мукоцилиарный транспорт — обнаруживаются уже в легких земноводных, т. е. на той эволюционной ступени, на которой респираторный тракт как таковой еще только начинает формироваться. Понятно, что иначе переход позвоночных к дыханию воздухом был бы невозможен. Те же механизмы принимают важнейшее участие и в защите дыхательной системы от отлагающихся из воздуха "живых частиц", т. е. микроорганизмов.

Хотя механизмы самоочистки функционируют непрерывно, однако практически непрерывен (варьируя лишь по интенсивности) и процесс отложения частиц из вдыхаемого воздуха. В силу того, что рассматриваемая ниже регуляция указанных механизмов адаптирует их к уровню и характеру пылевой нагрузки с неизбежным запаздыванием (лагом), динамическое равновесие между отложением и элиминацией не достигает полной

чистоты легких, в которых всегда оказывается задержанной та или иная масса пыли. Однако благодаря значительным морфо-функциональным резервам респираторного тракта, и сама по себе эта задержка, и местная тканевая реакция на нее могут заметно сказаться на легочной механике и физиологии только при накоплении и длительном пребывании в легких значительно большего количества пыли, чем то, которое связано с существованием в природной атмосфере и к которому эволюционно приспособлены органы дыхания млекопитающих, в том числе человека.

Таким образом, развитие респираторной патологии от задержки пылевых частиц есть прежде всего результат необычно высокого уровня этой задержки, связанной с систематическим присутствием повышенных концентраций частиц во вдыхаемом воздухе (техногенное загрязнение атмосферы и особенно воздуха рабочей зоны) на фоне недостаточной эффективности механизмов самоочищения дыхательных путей. Если первый фактор, т. е. количественная и качественная характеристики пылевой экспозиции, определяет усредненную оценку опасности возникновения этой патологии (в первую очередь пневмокониозов) для определенной профессиональной группы в условиях конкретного производства, то второй, т. е. неодинаковая эффективность самоочищения, в значительной степени объясняет ту варьирующую восприимчивость, благодаря которой в одинаковых условиях экспозиции заболевание у разных индивидуумов или у разных групп развивается в неодинаковые сроки и с неодинаковой вероятностью. Если мероприятия, направленные на снижение пылевой экспозиции, — это основа технической профилактики пневмокониозов, то поиск путей оценки эффективности процесса самоочищения и изыскание средств ее повышения создают основу для разработки некоторых принципов биологической профилактики. Поэтому как для гигиениста, так и для профпатолога необходимо прежде всего достаточно глубокое знакомство с основными закономерностями отложения, элиминации и задержки ингалируемых пылевых частиц. Необходимо оно и для любого исследователя, ставящего перед собой экспериментальные и теоретические задачи, относящиеся к проблеме пневмокониозов и в целом профессиональных заболеваний пылевой этиологии. Недоучет этих закономерностей или даже принципиально неверные представления о них нередко приводят к экспериментальным артефактам и необоснованным выводам.



Иногда возникают недоразумения и в связи с терминологическими неточностями, поэтому имеет смысл дать краткое определение тем основным терминам, которые уже упоминались нами: "отложение", "элиминация" и "задержка" частиц.

Под "отложением" подразумевается выделение частиц из ингалированного воздуха за время полного дыхательного цикла, обусловленное различными причинами контакта этих частиц с поверхностью дыхательных путей на любом уровне последних. Мерой отложения является разность между концентрациями частиц в выдыхаемом и вдыхаемом воздухе. Правда, какое-то их число может остаться в легких и во взвешенном состоянии в результате перемешивания дыхательного воздуха с резервным (Davies et al., 1972), но вклад этого числа в указанную разность невелик, так что она практически полностью связана именно с отложением. При теоретическом описании и моделировании респираторный тракт обычно делится по глубине на три области: назофарингеальную, трахеобронхиальную и пульмонарную, нередко называемую также альвеолярной, хотя в нее включаются не только альвеолы, но и в целом глубокие дыхательные пути ниже верхней трети терминальной бронхиолы. Соответственно, рассматривается суммарное или региональное отложение частиц.

Понятие "элиминации частиц" употребляется наряду с понятиями "легочное самоочищение от пыли", или "клиренс". Различают назофарингеальный, трахеобронхиальный и альвеолярный клиренс, кинетика и механизмы которых различны. Однако в целом под клиренсом понимается освобождение дыхательных путей от частиц, отложившихся в них при ингаляции, независимо от путей, механизмов и скорости этого процесса.

Термин "задержка" обозначает относительно стойкое накопление в легких и в региональных лимфоузлах тех частиц, которые не были элиминированы. Однако элиминация не ограничена во времени, с чем связана недостаточно четкая количественная определенность понятия "задержка" и его оценок. Как будет ясно из дальнейшего, при хронически постоянной пылевой экспозиции со временем может установиться более или менее стойкое равновесие между отложением и элиминацией пыли, т. е. задержанная ее масса более не нарастает. Однако в литературе чаще всего идет речь не о такой равновесной задержке, а о количестве пыли в легких через то или иное время после кратковременной ингаляционной экспозиции.

## ОТЛОЖЕНИЕ ЧАСТИЦ ПРИ ДЫХАНИИ

Не всегда учитывается, что концентрация частиц в окружающем воздухе, даже измеренная непосредственно возле головы рабочего, не эквивалентна концентрации в воздухе, входящем в верхние дыхательные пути, т. е. в ингалированном. Переоценка такой концентрации может обусловить переоценку степени отложения частиц в дыхательных путях и в целом — пылевой экспозиции. Связано это с тем, что аэродинамические характеристики воздушного потока, втягиваемого - в ноздри, обуславливают определенную сепарацию витающих в нем частиц по размерам, форме и плотности или в общем выражении — по аэродинамическим диаметрам (АД)<sup>1</sup>.

Это обуславливает неодинаковую "ингалябельность" частиц разного АД, которая зависит также от объема дыхания и от подвижности окружающего воздуха. Так, ингалируемая фракция аэрозоля при объеме дыхания, соответствующем умеренной физической нагрузке, и ветре не более 8 м/с равна приблизительно 100% для мельчайших частиц, но снижается до 50—55% для частиц с АД 20—30 мкм, более не изменяясь с увеличением АД до 100 мкм (Vincent, Armbruster, 1981).

Следовательно, те относительно крупные частицы, которых в наиболее распространенных полидисперсных промышленных пылях (аэрозолях дезинтеграции) обычно немного, но на которые приходится значительная или преобладающая часть суммарной массы витающей пыли, могут наполовину вообще не попасть в дыхательные пути. Между тем пока практически не решена важнейшая задача создания таких пробоотборников, которые адекватно моделировали бы ингаляцию аэрозолей человеком, т. е. позволяли бы измерять не суммарную концентрацию пыли, а именно "ингалябельную" ее фракцию. (Этот термин не следует путать с понятием "респирабельная" фракция, о котором речь пойдет ниже.) Не разработан теоретически и вопрос о вероятных межвидовых различиях "ингалябельности", т. е. нет

<sup>1</sup> Под АД понимается диаметр такой сферической частицы плотностью 1 г/см<sup>3</sup>, которая в неподвижном воздухе оседала бы со скоростью, равной скорости оседания рассматриваемой реальной частицы (любой формы и плотности). Дисперсность всего множества частиц в реальном аэрозоле может быть охарактеризована медианой распределения массы между частицами разного АД, так называемым масс-медианным аэродинамическим диаметром (ММАД).

пока уверенности в том, что ингалируемая фракция суммарной концентрации аэрозоля для человека и лабораторных животных совпадает даже при одинаковой дисперсометрической характеристике его в производственных условиях и в экспериментальной затравочной камере.

Дальнейшая судьба ингалированных частиц, т. е. вероятность их *отложения*, определяется в основном тремя физическими механизмами: седиментацией, импакцией и диффузией.

Седиментация (осаждение), т. е. равномерное прямолинейное движение частиц книзу при уравнивании силы тяжести силой сопротивления вязкой среды, описывается известным физическим законом Стокса. Скорость такого движения пропорциональна второй степени диаметра сферической частицы и лишь первой степени ее плотности.

Импакция, или инерционное отделение аэрозольной частицы, происходит при резком изменении направления воздушного потока, когда частица продолжает движение в прежнем направлении и ударяется о поверхность слизистой дыхательных путей.

Диффузионный механизм связан с хаотическим (так называемым броуновским) движением мельчайших частиц, размеры которых соизмеримы с длиной свободного пробега газовых молекул и которые поэтому оказываются под неуравновешенными ударами последних. Чем интенсивнее такое хаотическое движение частицы и чем ближе ее среднее положение к поверхности слизистой, тем выше вероятность ее соударения с этой поверхностью и отложения на ней.

Наряду с основными механизмами более или менее важная роль принадлежит электростатическому отложению тех частиц, которые несут электрический заряд. Вклад всех этих механизмов в отложение частиц разного диаметра и на разных уровнях респираторного тракта существенно неодинаков, что и определяет основные закономерности как суммарного, так и регионального отложения аэрозолей при дыхании. Так, вероятность седиментационного отложения возрастает с увеличением АД, т. е. с повышением скорости седиментации и уменьшением среднего расстояния от взвешенной в воздухе частицы до подлежащей поверхности слизистой (т. е. с уменьшением диаметра дыхательной трубки), а также со снижением скорости воздушного потока, "сносящего" эту частицу в направлении своего движения и тем препятствующего ее оседанию (эта скорость тем ниже, чем глубже дыхательные пути). Поэтому, если суммарное отложение нарастает с увеличением АД, то для отложения ре-

тонального зависимость от размера частицы более сложна. Относительно крупные частицы, отлагаясь в вышележащей области респираторного тракта, тем самым не могут проникнуть или только частично проникают в нижележащую, что снижает вероятность их отложения в последней. Например, W. Stahlhofen с соавторами (1980, 1983) нашли, что альвеолярное отложение нарастает с увеличением АД только приблизительно до 4 мкм, а при дальнейшем увеличении АД оно снижается. При этом в альвеолярную (пульмонарную) область вообще не проникают частицы с АД 15 мкм, в то время как частицы до 2—2,5 мкм только здесь и отлагаются, поскольку они практически не успевают осесть в вышележащих областях.

Инерционный механизм отложения действен только для частиц с достаточно большой массой и при этом требует довольно высокой скорости воздушного потока перед изменением его направления. Поэтому вклад этого механизма в трахеобронхиальное отложение невелик, а в пульмонарное — ничтожен, но он существен для назофарингеальной области, где благодаря импакции отлагаются наиболее крупные пылевые частицы. Вместе с тем в этой области существенную роль играет и диффузионный механизм отложения мельчайших частиц (Hounam, 1971; Swift, Shanty, 1974; Gradon, Yu, 1989), по-видимому, в связи с тем, что турбулентность потока воздуха в носовых ходах, глотке и гортани повышает вероятность приближения пылевых частиц к слизистой на такое расстояние, которое делает возможным их удар о слизистую в результате броуновского движения.

Обычно принимается, что ниже верхней части трахеи воздушный поток ламинарен<sup>2</sup>, однако в пульмонарной области рас-стояние даже от оси потока до поверхности слизистой настолько мало, что вероятность диффузионного отложения вновь возрастает. Естественно, что как в назофарингеальной, так и в пульмонарной области этот механизм обуславливает отложение только тех мельчайших частиц, которые способны к броуновскому движению. Большинство исследователей принимает

<sup>2</sup> Вместе с тем имеются косвенные данные о том, что седиментационном; механизму отложения частиц в глубокой трахеобронхиальной и альвеолярной областях может мешать турбулентность потока, особенно при бронхоконстрикции, так что при ингаляции аэрозоля в смеси кислорода и гелия (имеющей в 3,3 раза меньшее число Рейнольдса по сравнению с воздухом) за счет снижения турбулентности отложение частиц диаметром приблизительно 4 мкм существенно повышается (Anderson et al., 1988).

что как общее, так и альвеолярное отложение, достигнув минимума при АД приблизительно 0,2—0,4 мкм (в силу закономерностей седиментации), с дальнейшим уменьшением диаметра частиц резко возрастает за счет диффузионного механизма. Этот теоретический прогноз закладывается во все математические модели отложения аэрозолей, однако, как будет ясно из дальнейшего, он недостаточно подтвержден экспериментальными данными.

Такие математические модели предлагались многими авторами, однако до сих пор задача не решена. Некоторые модели отложения строятся эмпирически, т. е. представляют собой математическую функцию, аппроксимирующую набор конкретных экспериментальных данных, полученных в опытах на добровольцах. Примером подобной модели может служить следующее уравнение, предложенное J. Heyder с соавторами (1980) для расчета так называемого "фактора отложения" ( $X_m$ ):

$$X_m = (\lg Q/Q_0 - 1,43) \cdot \lg \left[ (p/p_0) \cdot (d/d_0)^2 \cdot (t/t_0)^{24/\sqrt{Q/Q_0}} \right],$$

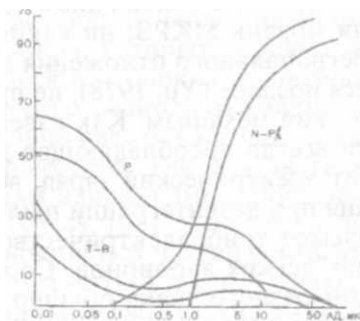
где  $d$  — диаметр частицы (от 0,5 до 8 мкм),  $p$  — ее плотность (от 0,91 до 3,2 г/см<sup>3</sup>), ( $Q$  — средняя объемная скорость дыхания, а  $t$  — длительность дыхательного полуцикла (при  $Q_0 = 1$  мл/с,  $p_0 = 1$  г/см<sup>3</sup>,  $d_0 = 1$  мкм,  $t_0 = 1$  с). При значении  $X_m$  от -1,0 до 0 суммарное отложение составляет всего 5—10%, но с увеличением  $X_m$  от 0 приблизительно до 3,0 нарастает до 90—95%, причем уже при  $X_m > 2,5$  появляется тенденция к выходу отложения на "плато". Заслуживает внимания то, что модель учитывает не только размер и плотность частицы, но и физиологические параметры дыхания. В той или иной форме характеристики дыхания принимаются во внимание и теоретическими моделями, рассматриваемыми ниже, которые обычно прогнозируют снижение степени отложения с повышением частоты дыхания и повышение степени отложения с увеличением дыхательного объема. Однако при реальной физической работе легочная вентиляция до определенного предела возрастает за счет примерно равного вклада обоих названных факторов, а при особо тяжелых нагрузках дальнейшее ее увеличение достигается только благодаря увеличению дыхательного объема. При заданном режиме дыхания, соответствующем именно такой тяжелой работе, в эксперименте на добровольцах показано увеличение степени суммар-

ного отложения частиц по сравнению с произвольным спокойным дыханием (Феоктистов, 1968). Отложение в пульмонарной области, по-видимому, более всего зависит от длительности вдоха (Stahlhofen et al., 1983). Необходимо, однако, не упускать из виду, что речь идет о той или иной зависимости от характеристики дыхания не абсолютного, а относительного отложения (т. е. доли частиц, отлагающихся в дыхательных путях). Между тем в любом случае физическая работа связана с повышением минутного объема дыхания (МОД), т. е. количества ингалированной, а следовательно, и отложившейся пыли; за счет возрастания степени отложения его абсолютное увеличение может оказаться еще более существенным, чем увеличение МОД. В этом одна из наиболее значительных причин того, что при заданной пылевой экспозиции риск заболевания пневмоколизом повышается с увеличением тяжести физического труда.

Возвращаясь к проблеме математического моделирования отложения, перейдем ко второму классу моделей, которые строились теоретически на основе математического описания основных физических механизмов отложения и той или иной геометрической модели респираторного тракта, причем экспериментальные данные на добровольцах использовались не столько для подбора параметров таких моделей, сколько для проверки основанного на них прогноза. В 1966 г. несколько ранее предложенных моделей подобного рода были обобщены специальной Рабочей группой по легочной динамике Международного Комитета радиационной защиты (МКРЗ) первоначально для внутренней дозиметрии радиоактивных аэрозолей (Bates et al., 1966). Вскоре эта модель МКРЗ начала широко использоваться и для решения разнообразных задач, связанных с прогнозированием опасности фиброгенных и токсических аэрозолей. На рис. 1.1 показан пример основанного на этой модели прогноза регионального отложения частиц разного АД при заданных характеристиках дыхания.

Однако более поздние исследования поставили под сомнение некоторые параметры модели МКРЗ, хотя лишь в редких случаях подвергали ревизии ее теоретические основы. Так, судя по модели МКРЗ (см. рис. 1.1), в доверительные границы пульмонарного отложения попадает заметная доля частиц и значительно большего диаметра, чем 15 мкм, отложение которых в этой области не подтверждается упоминавшимися выше экспериментальными данными. Судя по тем же данным, модель МКРЗ несколько переоценивает и трахеобронхиальное отложение час-

Рис. 1. 1: Региональное отложение частиц в респираторном тракте человека при 15 дыханиих в минуту с дыхательным объемом 1450 мл, прогнозируемое на основе модели МКРЗ (по: Brain, Valberg, 1974). По оси абсцисс — АД, мкм, по оси ординат — доля отложившихся частиц, % в назофарингеальной (N-Ph), трахеобронхиальной (Т-В) и пульмонарной (Р) областях



тиц с АД 1—2 мкм (Stahlhofen et al., 1980, 1983). Показано также (Heyder, Davies, 1971; Davies, 1974), что частицы с АД 0,5—1,0 мкм отлагаются всего на 10—15%, т. е. гораздо менее эффективно, чем прогнозирует модель МКРЗ, причем в указанном диапазоне не обнаруживается зависимости отложения от величины АД. Названные авторы полагают, что пульмонарное отложение субмикронных частиц лимитируется не скоростью седиментации, а степенью перемешивания дыхательного и резервного воздуха в мертвом пространстве респираторного тракта. На условной границе пульмонарной области механическое перемешивание воздуха теряет значение, а при диффузионном перемешивании даже мелкие пылевые частицы как более инертные, чем молекулы газа, проникают в эту область лишь в малой степени. По данным Т. В. Chan, М. Lippman (1980), модель МКРЗ резко переоценивает отложение частиц с АД менее 0,5 и более 7 мкм.

По данным D. L. Swift, F. Shanty (1974), суммарное отложение частиц с АД 0,08 мкм равно всего 9% при ротовом и 18% при носовом дыхании, что косвенно подтверждает роль броуновского движения в назофарингеальном отложении, однако в целом этот результат намного ниже прогнозируемого той же моделью. Другие экспериментальные (Reiter et al., 1972) и теоретические (Hochreiner, Zebel, 1974) исследования также склоняют к выводу, что роль диффузионного механизма отложения частиц в пульмонарной области моделью МКРЗ переоценивается. Вместе с тем для более крупных частиц как до, так и после опубликования модели МКРЗ некоторыми исследователями получались достаточно хорошо согласующиеся с нею данные (например, Foord et al., 1978; Gerrity et al., 1983).

Возможно, что расхождение между прогнозируемым и на-

блюдаемым отложением хотя бы отчасти объясняется тем, что ни модель МКРЗ, ни какие-либо другие модели суммарного и регионального отложения аэрозолей, в том числе предлагавшиеся позднее (Yu, 1978), не принимают в расчет электростатистический механизм. Как известно, большая или меньшая, но почти всегда преобладающая доля витающих пылевых частиц несет электрический заряд, возникающий либо в результате трения при дезинтеграции пылеобразующего материала (так называемое трибоэлектричество), либо при сорбции на этих частицах легких аэроионов. Соотношение между частицами с зарядом разного знака обычно близко к симметричному; величина заряда варьирует от нескольких до десятков и даже сотен элементарных зарядов и пропорциональна величине частицы (Johnston, 1985). Еще в 1948 г. И. И. Лифшиц с соавторами нашли, что электростатически заряженные частицы маршалитовой и алюминиевой пылей обладают в несколько раз более высокой способностью отлагаться в легких человека, чем электронейтральные. Математическое описание электростатического отложения предложенное Н. А. Фуком (1955), было значительно позднее подтверждено тщательно проведенными экспериментами с монодисперсными аэрозолями заданного АД, униполярно заряженными пропусканием через коронирующий разряд (Melandr et al., 1983; Prodi, Mularoni, 1985). В частности, показано, что имеет значение не знак, а лишь величина заряда частицы. Те же авторы нашли, что искусственное снятие нормального заряда с частиц асбестовой пыли уменьшает их задержку в крысиных легких в 1,2—2,3 раза. J. M. Davis с соавторами (1988) позднее провели хронический эксперимент на крысах, который подтвердил не только сниженную задержку легкими такой заряженной асбестовой пыли по сравнению с обычной, но и ослабленное развитие фиброза и меньшее число опухолей легких. По данным J. Ferin с соавторами (1983), снятие заряда с частиц пыли двуокиси титана уменьшает их отложение в легких крыс на 21%. Таким образом, электростатическая способность способствует отложению как частиц сферической или неправильной формы, так волокнистых частиц асбеста. Однако в целом закономерности отложения последних при дыхании обладают рядом особенностей. Это имеет немалое значение для теории пневмокониозов связи с расширением сферы применения различных минеральных волокон, в том числе искусственных. Основные геометрические характеристики волокнистой частицы — длина и диаметр — варьируют в весьма широких пределах. Для искусствен-



ных минеральных волокон диаметр витающих частиц пыли определяется диаметром товарного волокна, который нередко задается технологией, а расщепляющиеся на волокна природные минералы могут давать частицы самого разного диаметра. В обоих случаях в воздухе могут длительно витать частицы, длина которых измеряется десятками микрометров. Так, для частицы длиной 100 мкм и диаметром 1,0 мкм аэродинамический диаметр равен приблизительно 3,5 мкм (Gross, 1981). Это определяет и способность весьма длинных волокнистых частиц достигать с воздухом альвеолярной области и отлагаться в ней. Однако в целом альвеолярное отложение волокнистых частиц относительно невелико и существенно уменьшается с увеличением как длины, так и диаметра волокна. Например, даже для тончайших волокнистых частиц амозит-асбеста с диаметром менее 1,0 мкм при длине 5 мкм альвеолярное отложение равно около 18%, при длине 25 мкм — 14%, 50 мкм — 11%, 100 мкм — 6—7%; уже при диаметре 1,2 мкм для тех же длин — соответственно, 12, 9, 6 и 3%, а при диаметре 2,0 мкм — лишь 2, 5, 1, приблизительно 0,7% (Harris, Timbrell, 1977). Наряду с обычными механизмами отложения аэрозолей вероятную роль играет застревание длинных волокнистых частиц в местах бифуркации (Timbrell, 1976). Возможно, это одна из причин повышенной способности отложившихся волокнистых частиц к задержке в легочной ткани наряду с другими причинами, которые будут рассмотрены ниже.

Особые сложности возникают при прогнозировании отложения гигроскопичных частиц, способных к увеличению диаметра по мере прохождения респираторного тракта и насыщения воздуха водяными парами, за счет чего существенно увеличивается их суммарное и изменяется региональное отложение (Hanel, Heyder, 1980; Ferron et al., 1986).

Все модели отложения являются гомогенными, т. е. рассматривают как аэродинамически эквивалентные дыхательные пути одного порядка, независимо от их расположения по вертикальной оси. Вместе с тем анализ, учитывающий неравномерность вентиляции разных отделов легких, указывает на то, что наибольшая часть отложения ингалируемых частиц приходится на базальные, наименьшая — на апикальные отделы легких, причем эта неравномерность уменьшается с увеличением дыхательного объема (Scott, Taulbee, 1985).

Как бы ни уточнялись математические модели отложения частиц в легких, они в состоянии дать лишь усредненную его оценку и сами по себе недостаточны для индивидуального про-

гнозирования опасности аэрозольной экспозиции, поскольку широкая межиндивидуальная вариабельность отложения неоднократно демонстрировалась в экспериментах даже на численно ограниченных группах испытуемых. Укажем лишь на два подобных исследования. J. Tarron с соавторами (1980) показали, что суммарное отложение негигроскопических сферических частиц плотностью  $1 \text{ г/см}^3$  и диаметром  $0,3 \text{ мкм}$  варьирует у разных здоровых испытуемых от  $8,7$  до  $21,4\%$ ; у них же широка межиндивидуальная вариабельность отложения частиц диаметром  $0,6 \text{ мкм}$ , причем для этих частиц найдена корреляция отложения с резервным объемом выдоха. По данным W. Stahlhofen с соавторами (1981), для разных аэрозолей и разных режимов дыхания степень межиндивидуальной вариабельности отложения различна, но всегда достаточно велика; коэффициент вариации от  $14,3$  до  $60\%$  для альвеолярного отложения и примерно в тех же пределах для трахеобронхиального и назофарингеального. Возможно, что эта вариабельность связана с индивидуальными особенностями геометрии дыхательных путей.

Наряду с этим показано, что суммарное отложение в легких частиц диаметром  $1,0 \text{ мкм}$  усиливается с нарастанием патологии обструктивного типа и даже у бессимптомных курильщиков выше, чем у некурящих здоровых испытуемых (Kim et al., 1988). Это объясняется повышением эффективности седиментационного отложения в связи с уменьшением диаметра мелких и мельчайших бронхов и замедлением тока воздуха (усиление отложения сильно коррелировано с ФЖЕЛ). Наконец, важно отметить, что при математическом моделировании отложения тонкодисперсных аэрозолей с учетом возрастных морфометрических и функциональных особенностей респираторного тракта прогнозируется более высокая степень отложения у детей, особенно при расчете дозы отложившихся частиц на единицу поверхности дыхательных путей, причем во всех областях (за исключением альвеолярного отложения у новорожденных) (Yu, Xu, 1987). При экстраполяции же на человека данных экспериментального моделирования пневмокониозов или аэрозольных интоксикаций у животных исследователи нередко принимают как безусловно адекватные соответствующие ингаляционные модели, не уделяя должного внимания вопросу о межвидовых различиях отложения ингалируемых частиц. Излишне говорить о важности этого вопроса прежде всего для совершенствования методологии гигиенической регламентации промышленных аэрозолей. Между тем, если межвидовые различия "ингалябель-

ности", как было отмечено выше, практически не изучены, то межвидовые различия отложения несомненны. Согласно теоретическим соображениям и согласующимся с ними экспериментальным данным, полученным на мышах, крысах, хомячках, кроликах и собаках, оно в целом пропорционально (при эквивалентных физиологических условиях) величине легочной вентиляции в расчете на единицу массы тела (McMahon et al., 1977). Экстраполируя эту зависимость, можно заключить, что у человека отложение частиц относительно ниже, чем у мелких лабораторных животных. Иными словами, при равных концентрациях частиц в ингалированном воздухе дозовая нагрузка на легкие подопытной крысы (чаще всего используемой для экспериментального изучения пневмокониозов) заведомо выше, чем на лег-кие человека. Однако задача экстраполяции, как будет показано далее, значительно усложняется тем, что у этих видов существенно различны кинетические параметры элиминации, а следовательно, и задержки пыли в легких, которые у мелких животных (особенно у крыс) самоочищаются значительно быстрее.

Завершая рассмотрение проблемы отложения частиц, нельзя не затронуть вопрос о том, насколько обоснованно понятие "респираторная фракция пыли" (или "респираторная пыль"). В ряде стран широко практикуется измерение только той фракции массы витающей пыли (аэрозоля), которая принимается способной отложиться в пульмонарной области. Нередко именно концентрация этой "респираторной фракции" регламентируется соответствующими официальными актами, устанавливающими допустимые пределы загрязнения воздуха фиброгенными пылями. Достигается такое измерение установкой предварительного отделителя "нереспираторных" частиц с заданной характеристикой степени улавливания им частиц разного АД. Однако даже усредненная (т. е. не учитывающая ни межиндивидуальной вариабельности, ни существенной зависимости от характера дыхания) математическая характеристика процесса отложения в зависимости от АД частиц все еще далека от того, чтобы служить надежной основой различения "респираторной" и "нереспираторной" фракции аэрозоля, тем более в целях санитарной регламентации. Кроме того, частицы, отлагающиеся в трахеобронхиальной и назофарингеальной областях, если и менее существенны, с позиций этиологии пневмокониоза, то отнюдь не безвредны для организма. Они оказывают повреждающее действие на слизистую дыхательных путей и желудочно-кишечного тракта, а их растворение, даже частичное, дает существ-

венный вклад в резорбированную дозу токсических веществ. Именно эта фракция ответственна за развитие хронического "пылевого" бронхита, а хронический бронхит в свою очередь оказывается одним из ведущих факторов индивидуальной предрасположенности к силикозу (см. главу 6).

Необходимо при этом учесть, что все приводившиеся выше количественные оценки отложения были выражены в процентном отношении к числу частиц, а не к массе пыли, наибольшая часть которой приходится именно на те относительно крупные фракции, которые отлагаются практически нацело. При сопоставлении же гравиметрических концентраций ингалированного и выдохнутого воздуха у человека находят, что суммарное отложение составляет 96% при носовом и 93% при ротовом дыхании; даже при ограничении размера ингалируемых частиц верхним пределом 5 мкм оно достигает 91% (Drasche, 1967). Близкое к 100% по массе суммарное отложение пыли в респираторном тракте получено также в другом эксперименте на добровольцах (Феоктистов, 1968). Таким образом, практически вся попадающая в дыхательные пути масса пыли отлагается на том или ином их уровне, т. е. способна оказать вредное действие на организм. При измерении же и регламентации только "респирабельной" фракции учитывается лишь некоторая часть этой массы, иногда всего 10—15%.

Однако сомнения, высказываемые здесь по поводу обоснованности самого понятия "респирабельная пыль" и, главное, ограничения ею задач пылевого контроля, не означают, что мы полагаем удовлетворительной сложившуюся в нашей стране традицию измерения только суммарной массовой концентрации витающей пыли. Если такое измерение представляется адекватным для регламентации, то в исследовательских целях измерение концентраций по фракциям с различием по ММАД дало бы ценную информацию для оценок не только отложения, но и последующей судьбы отложившихся частиц.

## **ЗАДЕРЖКА ОТЛОЖИВШЕЙСЯ ПЫЛИ В ЛЕГКИХ**

Частицы хорошо растворимых веществ либо превращаются (в силу своей гигроскопичности) в капельки соответствующих растворов еще в насыщенном водяными парами воздухе дыхательных путей, либо растворяются вскоре после отложения в них. Для таких частиц резорбция в кровь и отчасти в лимфу яв-

ляется основным механизмом элиминации из респираторных органов, но одновременно и механизмом пульмонотоксического, а также общетоксического действия. Если же речь идет о пневмокониозе — патологическом процессе, причина которого заключается в длительной задержке пыли в легочной паренхиме, то само собой разумеется, что должны рассматриваться лишь способные к такой задержке крайне мало растворимые пыли. Тем не менее и в рамках этой проблемы вклад растворения частиц в кинетику легочного клиренса не всегда может быть сброшен со счетов. В частности, его следует принимать во внимание для объяснения весьма заметных различий задержки диоксида кремния в легких при хронической ингаляционной экспозиции к кварцу и к аморфным частицам. Аморфный диоксид кремния всегда более растворим, чем кристаллический, даже при одинаковой дисперсности пылей, а тем более — при той высокой удельной поверхности, которая присуща высокодисперсным аэрозолям конденсации первого. Именно поэтому, несмотря на более выраженное повреждение им рассматриваемых ниже физиологических механизмов самоочищения легких от пыли, задержка его в легких крыс оказывается существенно меньшей, чем при кварцевой экспозиции.

Однако даже для практически не растворимой минеральной пыли сопоставление той ее массы, которая обнаруживается посмертно в легких человека после многолетней профессиональной экспозиции, с расчетным отложением за тот же период свидетельствует о том, что 98—99% отложившейся пыли по массе было элиминировано (Gross, 1964). Это хорошо согласуется с прогнозом, основанным на математических моделях отложения и клиренса, согласно которому к концу 25-летнего периода работы в пыльной атмосфере в легких должно остаться лишь 1,5% всей той массы пыли, которая вошла в них за весь этот период (Gerrity et al., 1983).

Все подобные оценки свидетельствуют не только о высокой эффективности физиологических механизмов клиренса, но тем самым и о чрезвычайном значении даже небольших различий этой эффективности. Действительно, снижение ее с 99 всего до 98% означает удвоение задержавшейся массы пыли, а ведь именно эта масса, составляющая только 1 или 2% отложившейся, и оказывает на легкие то длительное вредное действие, которое приводит к развитию пневмокониоза. Естественно поэтому видеть в межиндивидуальных различиях функционирования механизмов элиминации частиц из респираторного тракта одну

из наиболее важных ближайших причин межиндивидуальной варибельности восприимчивости к пневмокониозу. Многочисленные эксперименты на добровольцах, ингалировавших меченные монодисперсные тест-аэрозоли, с последующей регистрацией внешнего гамма-излучения грудной клетки дают непосредственную оценку индивидуальной эффективности легочного клиренса за то или иное (обычно не превышающее несколько дней) время после разовой экспозиции. По данным этих экспериментов, задержка частиц к концу фиксированного отрезка времени является весьма стабильной характеристикой каждого испытуемого, но у разных лиц различается до 2—5 раз. В качестве примера можно привести результаты одного из экспериментов с частицами, имевшими АД 2 мкм: через 2 ч после первичного отложения задержавшаяся активность варьировала от 20 до 75% (Albert et al., 1973).

Эксперименты на добровольцах и животных свидетельствуют о том, что раньше и полнее всего выводятся более крупные частицы (Holma, 1967; Sanchis et al., 1972; Tomenius, 1973; J Albert et al., 1973; и др.). Наиболее просто это объясняется следующим: чем больше АД частицы, тем на более высоком уровне дыхательных путей находится максимум ее отложения, а следовательно, тем короче путь ее транспорта из респираторного тракта в глотку. В свою очередь, этим может быть объяснено то, что задержавшаяся в легочной ткани пыль как у животных, так и у человека характеризуется значительно более высоким относительным содержанием тонких и ультратонких фракций и менее высоким верхним пределом величины частиц, чем первично отлагающаяся (Leiteritz et al., 1966; Nagelschmidt et al., 1957; и др.) Иначе обстоит дело с минеральными волокнистыми пылями, длинные частицы которых способны проникать вплоть до альвеолярной области и длительно в ней задерживаться. По этому из легочной ткани как рабочих асбестовых производств так и подопытных животных извлекается пыль с высокой долей волокнистых частиц, измеряемых десятками микрометров (Holt Young, 1967; Timbrell, Skidmore, 1968).

Противоречивы экспериментальные данные, полученные на добровольцах (среднегрупповые), по сравнительной эффективности клиренса у здоровых испытуемых и больных различными респираторными заболеваниями, у курящих и некурящих, у жителей чистых и промышленно загрязненных зон. О существенных межвидовых различиях говорят многие факты: например, одном эксперименте период полывыведения частиц  $^{59}\text{Fe}$  из аль-

веолярной области был найден равным 16 дням у кошки, 28 дням у крысы, 280 дням у обезьяны и 300 дням у человека (Le Bouffant et al., 1977). По данным К. А. Strom с соавторами (1986), самоочищение легких от ингалированных частиц дизельного выхлопа у крыс значительно эффективнее, чем у морских свинок, причем только у первых заметно снижение накопленной массы этих частиц за время длительного постэкспозиционного периода. Некоторые дополнительные сведения для сравнения кинетики самоочищения легких у человека и животных будут приведены при рассмотрении проблемы математического моделирования задержки пыли в легких.

Отличительной особенностью кинетики самоочищения легких, регистрируемой в описанных выше экспериментах на людях и животных, является невозможность выразить ее одной экспоненциальной функцией, но кривая элиминации частиц обычно легко разлагается как минимум на две такие функции вида  $y = x_0 e^{-kt}$  где  $x_0$  — количество вещества, первично отложившегося при разовой ингаляционной экспозиции, а  $t$  — прошедшее после нее время. Значения константы скорости элиминации  $k$  для каждой функции существенно различны, и поэтому в течение какого-то времени кинетика самоочищения практически определяется тем процессом, который характеризуется наибольшим значением  $k$ , а потом резко замедляется. Первая, так называемая "быстрая фаза" клиренса связывается преимущественно с элиминацией частиц, первично отложившихся в трахеобронхиальной области, "медленная фаза" — с элиминацией из пульмонарной области. Период полувыведения ( $T_{1/2}$ ) зависит от величины и других особенностей частиц, но если для первой фазы он может измеряться часами, то для второй — днями и неделями. Вместе с тем при более длительных постэкспозиционных наблюдениях обнаруживается и третья, еще более медленная фаза, для которой  $T_{1/2}$  измеряется многими месяцами, а то и годами. Если кинетика второй фазы определяется элиминацией частиц преимущественно со свободной поверхности легочного ацинуса (морфологической единицы, примерно соответствующей понятию "пульмонарная область"), то третью, замедленную фазу связывают с выведением из легких тех частиц, которые проникли в интерстициальную ткань или иным образом оказались "фиксированными" в легких (Brain, 1985; Heyder, 1984).

Необходимо подчеркнуть, что самоочищение всех областей респираторного тракта начинается одновременно и протекает параллельно. Тем не менее за первой фазой утвердилось услов-

ное наименование "трахеобронхиальный", а за второй — "пульмонарный", или "альвеолярный" клиренс.

## ТРАХЕОБРОНХИАЛЬНЫЙ КЛИРЕНС

Клиренс частиц, первично отложившихся в трахеобронхиальной области либо попавших в нее в результате перемещения из пульмонарной, осуществляется вместе с транспортом слизи, побуждаемым мерцательной активностью клеток реснитчатого эпителия. Таков же основной механизм самоочищения назофарингеальной области. Нередко поэтому говорят о "мукоцилиарном клиренсе" или "мукоцилиарном эскалаторе". Слизь движется дискретными порциями в виде капелек диаметром 0,5—10 мкм или более крупных "бляшек", образовавшихся в результате их слияния (Van As, Webster, 1972). Участки однонаправленного и одновременного биения ресничек охватывают от нескольких единиц до нескольких сотен рядом расположенных клеток. Между отдельными такими участками нет ни синхронизации, ни даже строгой однонаправленности биения, но тем не менее ими обеспечивается общее краниальное направление мерцательной активности в бронхах, трахее и гортани и общее каудальное направление в носовых ходах. Скорость перемещения слизи постепенно нарастает, и, по некоторым оценкам, в трахее она в 20—40 раз выше, чем в терминальных бронхиолах. Надежные результаты непосредственного измерения этой скорости имеются только для трахеи. Например, у крыс она равна  $7,4 \pm 2,6$  мм/мин (Berke, Roslinski, 1971), у собак — от 4,1 до 15,6 мм/мин, у некурящих испытуемых —  $18,5 \pm 6,0$  мм/мин (Тоomes et al., 1981). Учитывая значительно более существенные различия линейных размеров респираторного тракта, легко увидеть, что, несмотря на меньшую скорость мукоцилиарного транспорта у мелких животных по сравнению с человеком, он обеспечивает более быстрое самоочищение трахеобронхиальной области.

Физиологическая регуляция мукоцилиарного механизма клиренса изучена недостаточно глубоко. Судя по результатам экспериментов на изолированных участках слизистой трахеи кроликов, мерцательная активность изменяется под влияние некоторых биогенных аминов, но не гистамина или ацетилхолина и, по-видимому, не зависит от нейровегетативных влияний (Lamblin et al., 1972). Однако последние все же могут изменить



скорость мукоцилиарного транспорта частиц, которая повышается при холинергических воздействиях (Camner et al., 1976, 1978). Дело в том, что эта скорость зависит не только от активности реснитчатых клеток, но и от физических (реологических) характеристик слизи, представляющей собой мукопротеидный гель. Мукоцилиарный "эскалатор" рассматривается как единый механизм, в котором реснички мерцательного эпителия сопряжены с этим гелем. Изменения вязкости, липкости, текучести слизи и ее количества, ее чрезмерное сгущение, как и чрезмерное разжижение, могут нарушить нормальное функционирование этого механизма. В свою очередь, секреция слизи как количественно, так и качественно зависит от нейровегетативной регуляции; помимо "классических" медиаторов (в особенности ацетилхолина) на нее, по-видимому, влияют и нейропептиды (Uddman, Sundler, 1987). Кроме того, на нее влияют различные нейротоксические воздействия, и в частности курение. Поэтому не удивительно, что средняя скорость движения слизи у курильщиков оказалась сниженной по сравнению с некурящими (Toomes et al., 1981).

Вместе с тем позднее Р. Camner с соавторами (1976) нашли, что мукоцилиарный транспорт может быть ускорен под влиянием бета-адреностимулятора; предполагается, что повышение уровня катехоламинов в крови активизировало мерцательную активность. Наконец, нельзя исключить, что гормонопродуцирующие клетки эпителия дыхательных путей, являющихся частью так называемой диффузной эндокринной системы (Яглов, Лоцилов, 1988), имеют определенное отношение к регуляции мукоцилиарной активности, непосредственно воспринимая раздражение отлагающимися частицами и оказывая местное (паракринное) влияние на соседние мерцательные и бокаловидные клетки.

Из глотки, куда частицы выносятся мукоцилиарным транспортом, они заглатываются с пищей или со слюной, т. е. попадают в желудочно-кишечный тракт. Малорастворимые пыли, не успевающие раствориться в респираторном тракте, и особенно те частицы, которые имеют наибольший АД, т. е. выводятся быстрее всего (и в то же время несут наибольшую часть отложившейся при дыхании массы пыли), создают таким образом значительную "пылевую нагрузку" не только на органы дыхания, но и на ЖКТ. Если в такой пыли содержатся какие-либо токсичные компоненты, то даже частичное их растворение и всасывание в ЖКТ обеспечивает заметный вклад в резорбированную дозу, не менее, а иногда и более существенный, чем

вклад легочной резорбции. Местное действие элиминированной из легких пыли на слизистую ЖКТ может способствовать развитию хронических воспалительных процессов, чем и объяснима нередко повышенная распространенность их в контингентах, занятых на "пыльных" работах. Когда же пыль обладает канцерогенностью (например, асбестовые пыли) или несет на своих частицах сорбированные канцерогены, эпидемиологический анализ всегда показывает, что по соотношению со стандартизированными параметрами онкологической заболеваемости контрольных контингентов повышенный относительный риск развития рака желудка и в целом раков ЖКТ близок к риску развития рака бронхов и легких, а иногда и превышает его.

При неадекватности мукоцилиарного транспорта величине пылевой нагрузки на назофарингеальную и трахеобронхиальную области дополнительное удаление слизи и отложившихся на ней частиц обеспечивается соответственно чиханием и кашлем (или сморканием и отхаркиванием мокроты). Однако количественный вклад этих рефлекторных и поведенческих реакций в освобождение органов дыхания от пыли пока не оценен.

## ПУЛЬМОНАРНЫЙ КЛИРЕНС

С позиций изучения патогенеза пневмокозиозов, механизм самоочищения так называемой пульмонарной области представляет наибольший интерес, поскольку именно здесь происходит наиболее длительная задержка неэлиминированных частиц, приводящая к развитию самых характерных патологических реакций. Между тем механизмы эти выяснены далеко не полностью, что объясняется практической невозможностью непосредственного наблюдения за процессом. Однако ряд взаимно согласующихся косвенных аргументов позволяет составить о нем достаточно обоснованное представление.

Несомненно, что частицы, отложившиеся на свободной поверхности легочного ацинуса, в норме довольно быстро начинают переноситься в зону действия "мукоцилиарного эскалатора", начинающуюся выше границы между средней и верхней третями терминальной бронхиолы, причем попадают сюда как свободно лежащие пылинки, так и содержащие их фагоциты. Именно причины этого переноса остаются предметом догадок и косвенных умозаключений. Так, предполагается, что дыхательные экскурсии альвеол обуславливают своего рода "прибойное

движение" жидкой выстилки, содержащей особый поверхностно-активный фосфолипид (легочный сурфактант), который выносит частицы и клетки к устью ацинуса, подобно тому как морской прибой выносит на берег плавающий в воде мусор. По мнению ряда авторов, играет роль также присасывание этой жидкости на границе со слизью благодаря продвижению последней под действием дистальных реснитчатых клеток. Точнее, вероятно, следует говорить не о слизи, а об особом белковом или, возможно, липопротеидном секрете, продуцируемом так называемыми клетками Клары — безреснитчатыми эпителиальными клетками, которые вместе с реснитчатыми составляют подавляющее большинство клеток бронхиолярного эпителия и имеют ряд ультраструктурных признаков высокой секреторной активности (Breeze, Turk, 1984). Показано, что избирательное токсическое повреждение обоих типов клеток в бронхиолах внутрибрюшинным введением 4-ипомеанола, приводящим к их некрозу, но совершенно не затрагивающим альвеолярный эпителий, существенно тормозит удаление меченых частиц полистирольного латекса (ММАД = 1,6 мкм) из пульмонарной области (Newton et al., 1985). Независимо от того, связан этот эффект с прекращением указанного "подсасывающего действия" секрета, выстилающего бронхиолы, с обструктивным влиянием клеточных обрывков или с другими возможными причинами, обсуждаемыми авторами этой работы, ясно лишь то, что нормальные морфофункциональные соотношения на границе "пульмонарной" и "трахеобронхиальной" областей действительно необходимы для нормального клиренса первой.

Частицы, не выведенные из альвеолярной области по ее свободной поверхности с помощью рассмотренных или иных физических механизмов, оказываются в состоянии проникнуть (пенетрировать) через альвеолярную стенку в тканевую жидкость подлежащей интерстициальной ткани, т. е. в зону лимфатического дренажа легких. По-видимому, короткие лимфатические пути, открывающиеся устьями в бронхиолах, либо особые так называемые "жидкостные вены" в альвеолярной стенке приводят значительную часть этой пенетрировавшей пыли опять-таки в зону действия мукоцилиарного транспорта — по мнению одних авторов, преимущественно в свободном, по мнению других, — также в фагоцитированном состоянии (Tucker et al., 1973; Green, 1973; Smart, 1984). Надо сказать, что ни силы, заставляющие частицу пенетрировать, ни пути, по которым эта пенетрация происходит, не выяснены. Не ясно, является она результа-

том эндоцитоза частиц клетками альвеолярного эпителия либо связана с их проникновением в межклеточные поры Кона. Продвижению частиц по лимфатическим путям или по указанным "жидкостным венам", дренирующим альвеолы (Green, 1973), как предполагается, способствует "выжимающее действие" дыхательных экскурсий легочной паренхимы, уподобляемой стабильной пене или губке (Tucker et al., 1973).

Наряду с этим какая-то часть пенетрировавших частиц неизбежно остается в ткани межальвеолярных перегородок или переносится по длинным лимфатическим путям в периваскулярную и перибронхиальную ткань, под плевру, во внутрелегочные лимфоидные образования, во внелегочные (региональные и отдаленные) лимфоузлы, а с дальнейшим лимфотоком — и в кровь, причем на всех этапах движения частицы накапливаются в том или ином количестве и могут быть фагоцитированы. По этому именно пенетрация частиц создает основную предпосылку к длительной задержке их в организме, прежде всего в легких и лимфоузлах. Способны ли к этой пенетрации и дальнейшей транслокации только свободные (т. е. не успевшие фагоцитироваться либо вновь освободившиеся после распада кониофага) пылевые частицы? Мнения исследователей по этому поводу до сих пор довольно противоречивы, однако косвенные аргументы в совокупности указывают на преимущественную роль свободных частиц. Хорошо известно, например, что чем цито-токсичнее пыль, т. е. чем интенсивнее вызываемый ее частицами распад макрофага, тем больше ее обнаруживается в региональных лимфатических узлах (Кацнельсон, Бабушкина, 1968; и др.), а это накопление, как ясно из сказанного выше, служит своего рода маркером пенетрации частиц в альвеолах. Напротив, защита макрофага от цитотоксического повреждения пылью, например, поливинилпиридин-N-оксидом (PVPNO) или глутаминатом натрия, приводит к снижению задержки цитотоксичной кварцевой пыли в лимфоузлах всегда в еще большей степени, чем снижает задержку ее в легких. Таковы, например, экспериментальные данные К. И. Морозовой, детальнее рассматриваемые в главе 8. Хроническая ингаляционная кварцевая экспозиция крыс на фоне потребления в питье глутамината натрия вызывала у них резко ослабленное повреждение альвеолярных макрофагов по сравнению с крысами, подвергавшимися такой же экспозиции при обычном питьевом рационе. Содержание пыли в легких у первых было к концу 3-месячного экспозиционного периода в 1,25, а к концу 6-месячного — в 2,76

раза ниже, чем у вторых, а содержание пыли в лимфоузлах-соответственно в 7,57 и 4,35 раза. L. Vrtna (1975) при интратрахеальном введении крысам кварцевой пыли не отметил влияния PVPNO на задержку ее в легких, но накопление кварца в лимфоузлах было существенно снижено.

Фагоцитоспособные клетки выходят на свободную поверхность ацинуса в результате хемотаксиса, т. е. по направлению к образованию тех или иных аттрактантов (см. ниже). Нет никаких оснований предполагать, что те же клетки, фагоцитировавшие здесь пылевые частицы, но еще сохранившие целостность и жизнеспособность (т. е. и способность к активному передвижению), почему-то перестают подчиняться той же аттракции и испытывают на себе преобладающее действие какого-то обратного стимула, заставляющего их мигрировать вновь в легочную интерстициальную ткань. И, действительно, никому ещё не удалось сколько-нибудь убедительно продемонстрировать эту обратную миграцию, поскольку любой кониофаг, обнаруживаемый в интерстициальной ткани вблизи альвеол, вполне может быть истолкован как тканевой макрофаг, фагоцитировавший частицы после их пенетрации. Напротив, картины пенетрации свободных частиц наблюдались рядом исследователей (Levis, 1956; Gross, 1964).

С этих позиций роль фагоцитоза частиц на свободной поверхности ацинуса в пульмонарном клиренсе пыли легче всего может быть объяснена именно тем, что для поглощенных частиц исчезает или, во всяком случае, сводится к минимуму возможность пенетрации, а следовательно — стойкой задержки, и тем самым повышается вероятность пассивного перемещения их в как бы "упакованном" клеткой состоянии по свободной поверхности в сторону трахеобронхиальной области легких. Следует лишь учесть, что при очень большом выходе фагоцитов создается опасность задержки этого перемещения в устье ацинуса, которое, как неоднократно подчеркивается (например, Gross, 1964—1972), имеет значительно меньшую площадь, чем вся дренируемая им поверхность. Этот клеточный стаз, в экстремальных случаях завершающийся заполнением всего альвеолярного пространства клетками, клеточным детритом, легочным сурфактантом и неэлиминированными частицами пыли, не только приводит к формированию одного из начальных элементов морфогенеза пневмокониоза, но и, естественно, нарушает самоочищение легких. Таким образом, избыточная мобилизация фагоцитирующих клеток может из механизма клиренса пыли пре-

вернуться в дополнительный механизм ее задержки. Риск подобного неблагоприятного варианта особенно велик при воздействии высокоцитотоксичных (в частности кремнеземсодержащих) пылей, которые в силу причин, рассматриваемых далее, вызывают особо активную мобилизацию кониофагов. Не случайно дополнительное усиление этой мобилизации, наблюдаемое в экспериментах на акклиматизированных к холоду крысах, всегда повышает задержку кварца в легких при хронической ингаляционной экспозиции (Кацнельсон, 1972; Флоренцев и др., 1980). Однако такая же акклиматизация крыс к холоду, усиливающая умеренную мобилизацию кониофагов при воздействии малоцитотоксичной сланцевой пыли, снижает ее задержку в легких (Шмидт, 1979). В эксперименте Л. И. Приваловой и Б. А. Кацнельсона (1977) проводилось ингаляционное воздействие другой малоцитотоксичной пыли — диоксида титана, а усиление мобилизации фагоцитирующих клеток (приблизительно двукратное) вызывалось повторными интратрахеальными введениями продуктов разрушения макрофагов. В результате задержка оксида титана в легочной ткани существенно снизилась. Таким образом, важнейшее значение фагоцитоза отложившихся частиц в качестве защитного механизма, обеспечивающего эффективность пульмонарного клиренса, сомнений не вызывает. Об этом же свидетельствуют и приведенные выше данные о снижении задержки кварцевой пыли в легких при повышении резистентности альвеолярных макрофагов к повреждению и распаду. Однако важно подчеркнуть, что в подобных случаях организм обеспечивает эффективное самоочищение легких не только без увеличения, но даже при снижении числа участвующих в нем клеток. Это важное обстоятельство является одним из фактов, свидетельствующих о наличии регуляторного процесса, связывающего мобилизацию фагоцитирующих пылевых клеток с интенсивностью их повреждения этой пылью.

## **РЕАКЦИЯ АЛЬВЕОЛЯРНОГО ФАГОЦИТОЗА И ЕЕ АУТОРЕГУЛЯЦИЯ**

Поглощение пылевых частиц и микроорганизмов, отложившихся из воздуха на поверхности альвеол, высланной жидкостью и легочным сурфактантом осуществляется лежащими в этой выстилке многочисленными свободными (т. е. не смыкающимися с клетками альвеолярного эпителия) фагоцитоспособ-

ными клетками. При дыхании фильтрованным воздухом у животных-абионтов эта клеточная популяция на 98—99% состоит из макрофагов с небольшой примесью лимфоцитов и полиморфоядерных лейкоцитов. В обычных условиях содержания и особенно при наличии обычных для лабораторных крыс воспалительных явлений в легких доля полинуклеаров — преимущественно за счет нейтрофильных лейкоцитов (НЛ) — заметно возрастает; присутствуют они в составе популяции свободных альвеолярных клеток и у людей, особенно у курильщиков.

Так называемые альвеолярные макрофаги (АМ) относятся, подобно макрофагам других органов и моноцитам крови, к системе фагоцитирующих мононуклеаров (СФМ) и подобно всем клеткам СФМ имеют костномозговое происхождение. Однако наряду с транспортом этих клеток из костного мозга с кровью (в форме моноцита) в некоторых органах существует местный самоподдерживающийся пул макрофагов-резидентов, который позволяет организму наиболее оперативно и без лишней системной реакции кроветворения восполнять местный расход макрофагов и отвечать на умеренные локальные потребности в повышении их числа. В частности, экспериментами канадских исследователей (Bowden, Adamson, 1971; Bovvden, 1984; и др.) убедительно показано, что подобным источником АМ служит пул интерстициальных легочных макрофагов (нередко обозначаемых как гистиоциты). Особая роль этого пула состоит в том, что помимо пролиферации в нем происходит постепенная морфофункциональная перестройка клетки, придающая ей те особенности, которые отличают АМ от всех других клеток СФМ и в целом соответствуют особым условиям функционирования АМ (Bowden, 1984). Так, известно, что в отличие от моноцитов крови и других макрофагов, для которых основным источником энергии служит анаэробный гликолиз, АМ являются аэробами даже вне акта фагоцитоза, а энергию фагоцитирования получают в основном от окислительного фосфорилирования и поэтому способны к фагоцитозу лишь при  $pO_2$  не менее 25 мм рт.ст. (Cohen, Cime, 1971; Cline, 1971, 1975; и др.). Морфологическими и биохимическими коррелятами этого преимущественно аэробного метаболизма являются более высокая активность различных окислительных ферментов и более обильные митохондрии (Dannenberget al., 1963; Cohen, Cline, 1971; Cline, Golde, 1977). Наряду с этим АМ богаче кислой фосфатазой, липазой, лизоцимом. Зрелые АМ в среднем крупнее других клеток СФМ.

Однако популяция АМ, особенно в условиях более или ме-

нее выраженной агрессии, характеризуется широкой вариабельностью клеток по величине и функциональной активности, в частности, неоднократно отмечалось, что при пылевых экспозициях или при курении значительно возрастает доля более мелких и функционально менее зрелых АМ. По-видимому, наряду с рассмотренным только что местным источником мобилизации макрофагов на свободную поверхность альвеолярной области (из которого к тому же могут при повышенном запросе поступать не только полностью созревшие АМ, но и клетки, не приобретшие всех описанных выше особенностей) популяция свободных АМ может пополняться также за счет прямой мобилизации моноцитов из крови, а отчасти и благодаря сохранившейся способности АМ к делению (Brain, 1985). С представлением о различных источниках и механизмах выхода АМ на свободную поверхность согласуются и наши данные о ступенчатой дозовой зависимости этой реакции. Поскольку макрофаги интерстициального легочного пула безусловно фагоцитируют часть пылинок, пенетрировавших в интерстициум в свободном состоянии, они так же, как и АМ, могут подвергаться более или менее выраженному повреждающему действию поглощенных частиц вплоть до потери жизнеспособности и разрушения. Однако те интерстициальные макрофаги, которые при определенной пылевой нагрузке все еще сохранили активную подвижность, могут вынести эту пыль из интерстициума на свободную поверхность пульмонарной области при их мобилизации в качестве АМ. Этот механизм является наиболее вероятной причиной того, что после прекращения пылевых экспозиций в легких у животных сравнительно быстро снижается задержанная масса пыли, а на фоне продолжающихся экспозиций — причиной упоминавшегося выше постепенного достижения "плато" задержки (Кацнельсон и др., 1991, 1992).

Основным методом количественного изучения свободной клеточной популяции респираторного тракта является подсчет и цитологическая характеристика клеток в осадке промывной жидкости — так называемого бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ). Несмотря на то, что эти клетки "свободны", полное вымывание их из легких представляет собой непростую методическую задачу, требуя многократных лаважей, использования специальных составов промывного раствора, дополнительного "массажа" легких, извлеченных из тела животного (Brain et al. 1977). Однако при этом обнаруживается, что наибольший выход клеток дает все же самый первый лаваж. Выявленные по дан-



ным первого лаважа различия реакции на те или иные пылевые воздействия подтверждаются и по суммарным данным 12 последовательных лаважей. Максимум этой реакции обычно приходится на срок, равный приблизительно 24 ч после однократного пылевого воздействия. Поэтому для изучения основных закономерностей мобилизации фагоцитоспособных клеток на свободную поверхность альвеолярной области в ответ на отложение пыли или в экспериментах, моделирующих его эффекты, мы используем однократный БАЛ, проводимый в указанный срок после интратрахеального введения или последней из серии пылевых ингаляций. Далее эта мобилизация для краткости именуется "реакцией альвеолярного фагоцитоза" (РАФ).

Резкое увеличение числа АМ в БАЛ после пылевого воздействия с последующим постепенным возвращением к исходному уровню, происходящим параллельно пульмонарному клиренсу, отмечено довольно давно (LaBelle, Brieger, 1960), что послужило важным аргументом в пользу гипотезы о ключевой роли РАФ в качестве механизма этого клиренса. Увеличение числа АМ в БАЛ зависит не столько от массы, сколько от числа введенных пылевых частиц и при равной дозе по массе тем выше, чем меньше диаметр частиц (Brain *et al.*, 1977; Bowden, 1984). Если учесть, что вероятность встречи АМ с отложившейся в альвеолярной области частицей не зависит от массы последней, то такое приспособление реакции именно к числу частиц биологически целесообразно. К тому же повреждающее действие практически не растворимых минеральных частиц на АМ, связанное с взаимодействием клеточных мембран и поверхности этих частиц (см. главу 2), тем самым определяется суммарной поверхностью фагоцитированной пыли. Следует отметить лишь, что на число АМ влияют два противонаправленных процесса: не только мобилизация новых клеток, но и разрушение части АМ. В зависимости от дозы пыли, интенсивности ее повреждающего действия и времени, прошедшего после отложения частиц, соотношение между этими влияниями может быть различным. Хотя безусловно доказано, что чем цитотоксичнее пыль и выше ее доза, тем больше мобилизуется АМ, однако при определенных дозах высоко цитотоксичных пылей (в частности кварцевой) нередко улавливается начальная фаза снижения числа АМ в БАЛ.

Вместе с тем при любом пылевом воздействии всегда еще более резко повышается число НЛ в БАЛ, причем возрастает численное соотношение между НЛ и АМ (Привалова, 1978—1989; Привалова и др., 1980; Кацнельсон, Привалова, 1984;

Sykes et al., 1982; Nemenway et al., 1986). Такая усиленная мобилизация НЛ тем более выражена, чем цитотоксичнее пыль, так что число НЛ в жидкости БАЛ и показатель отношения НЛ/АМ были предложены нами и широко используются в качестве критериев сравнительной цитотоксичности пылей *in vivo*. Например, в одном эксперименте при интратрахеальном введении крысам кварцевой пыли отношение НЛ/АМ равнялось  $1,71 \pm 0,15$ , а пыли диоксида титана  $0,28 \pm 0,07$ ; о неодинаковой цитотоксичности этих материалов можно судить по доле явно дегенерированных АМ в клеточном осадке БАЛ: соответственно  $54,2 \pm 30$  и  $18,1 \pm 0,7\%$ . Менее резкие различия цитотоксичности также улавливаются названными показателями. Вместе с тем мобилизация НЛ зависит и от дозы пыли, нарастая с ее увеличением не ступенчато, как мобилизация АМ, а непрерывно, что, по-видимому, соответствует единственному источнику мобилизации НЛ в легкие (из циркулирующих НЛ крови).

При одном и том же пылевом воздействии мобилизация НЛ тем менее выражена, чем выше групповая или индивидуальная резистентность АМ к цитотоксическому действию. Например, в уже упоминавшемся хроническом эксперименте с крысами по ингаляционному воздействию кварцевой пыли на фоне перорального потребления глутамината натрия снижение доли явно дегенерированных макрофагов в БАЛ по сравнению с крысами, подвергавшимися той же экспозиции, но не получавшими глутаминат, сопровождалось значимым ослаблением мобилизации АМ, но в еще большей мере — НЛ, т. е. снижением отношения НЛ/АМ. Корреляционно-регрессионный анализ зависимости между числом НЛ и долей явно дегенерированных АМ в БАЛ как ингалировавших кварцевую пыль, так и контрольных крыс показал, что эти два параметра связаны между собой количественно, причем в обеих группах связь наиболее адекватно описывается уравнениями кубической параболы (Привалова и др., 1980).

Связь между количеством и соотношением клеток БАЛ одной стороны, и интенсивностью повреждения макрофагов -с другой (интенсивностью, зависящей либо от свойств пыли, либо от ее дозы, либо от резистентности макрофагов к ее повреждающему действию), навела на мысль, что продукты разрушения макрофага (ПРМ) могут играть роль естественного регулятора РАФ, которая и адаптируется к указанному повреждению в соответствии с количеством образующихся ПРМ. Эта гипотеза придает особую роль компенсаторного механизма именно

мобилизации НЛ, которая таким образом рассматривается нами как важный вспомогательный механизм альвеолярного клиренса. И действительно, несмотря на то, что единичный НЛ поглощает в среднем значительно меньше пылевых частиц, чем может поглотить единичный АМ, за счет резко возросшего числа НЛ суммарное число фагоцитированных пылинок в обоих клеточных пулах может оказаться вполне соизмеримым. Это в особенности справедливо для высокоцитотоксичных (например кварцевых) пылевых частиц, которые не могут оказаться в большом числе и внутри единичного АМ, поскольку верхний предел этого числа ограничивается повреждением и гибелью клетки. Ограниченная же фагоцитарная активность единичного НЛ как бы предохраняет его от цитотоксического повреждения. Перенос части пылевой нагрузки на пул НЛ (наряду с увеличением числа АМ) снижает вероятность "перегрузки" единичного АМ и тем самым — вероятность его гибели, т. е. в конечном счете способствует повышению эффективности клиренса.

В пользу того, что при заданном числе цитотоксичных пылевых частиц вероятность гибели макрофага действительно тем ниже, чем выше число клеток, говорят эксперименты *in vitro*, показавшие, что доля погибших клеток определяется не абсолютной концентрацией частиц, а ее отношением к концентрации макрофагов (Привалова, 1989). Очевидно, ограничению той "жадности", с которой АМ фагоцитируют высокоцитотоксичные частицы, в определенной мере способствует и то, что резкое возрастание общего числа АМ при отложении в легких таких частиц происходит не только благодаря миграции зрелых клеток из легочного интерстициального пула макрофагов, но и за счет тех клеток, которые еще не полностью адаптировались к условиям функционирования на свободной поверхности альвеол, а также за счет моноцитов крови. Эффективный клиренс, с одной стороны, требует такого ограничения (во всяком случае, когда речь идет о цитотоксичной пыли), а с другой — невозможен без фагоцитирования частиц, переводящего их из свободного, т. е. создающего условия для пенетрации, во внутриклеточное положение. Поддержание близкого к оптимуму соотношения между этими противонаправленными запросами выступает в качестве одной из задач адаптации фагоцитарного механизма клиренса к степени цитотоксичности пыли.

В целом роль ПРМ в адаптации РАФ к количеству и степени агрессивности отложившихся пылевых частиц была подтверждена большим числом экспериментов, которыми было показа-

но, что практически все особенности реагирования на эти частицы могут быть моделированы дозозависимой реакцией на продукты, полученные разрушением сингенных альвеолярных или перитонеальных макрофагов путем повторного замораживания-оттаивания или ультразвуочивания без какого-либо участия пыли. В частности, было найдено, что с увеличением дозы ПРМ, вводимой интратрахеально, происходит ступенчатое нарастание числа АМ и непрерывное нарастание числа НЛ в БАЛ, полученном спустя 24 ч, причем второй сдвиг идет с опережением (т. е. увеличивается отношение НЛ/АМ). Это аттрактантное действие ПРМ может быть объяснено показанным *in vitro* стимулирующим влиянием на миграционную активность как НЛ, так и АМ, а также тем, что активированный под влиянием ПРМ жизнеспособный макрофаг продуцирует особый фактор, служащий специфическим аттрактантом для НЛ. Активирующее влияние ПРМ на жизнеспособные макрофаги проявляется и по другим эффектам (в частности, повышается фагоцитарная активность *in vitro*, усиливается способность к кооперации с Т-лимфоцитами, повышается потребление кислорода и эффективность его использования, стимулируются синтез АТФ, суммарная дегидрогеназная активность, перекисное окисление липидов). При интратрахеальном (в/б) введении ПРМ, как и при таком же введении кварца, развиваются вначале перераспределительный нейтрофильный и моноцитарный лейкоцитоз, связанный с мобилизацией соответствующих депо, а затем и стимуляция костномозгового гранулоцито-моноцитопоэза (вплоть до направленной стимуляции пролиферации и дифференцировки плюрипотентной стволовой клетки). Наконец, при интратрахеальном (и/т) введении ПРМ стимулируется пролифация упоминавшегося выше местного пула макрофагов-предшественников АМ, а также самих АМ (Привалова, 1978—1989; Привалова и др., 1980; Кацнельсон, Привалова, 1984).

Интратрахеальное введение ПРМ стимулировало самоочистление легких от малоцитотоксичных частиц диоксида титана. Этот эксперимент моделирует ситуацию, складывающуюся при отложении в легких высоко цитотоксичных частиц с эндогенным образованием ПРМ, и показывает, что последнее действительно включает механизмы, способные отчасти компенсировать повреждение клиренса такими частицами. При этом увеличивалось число АМ, более резко — число НЛ, и (что важно подчеркнуть) снижалось среднее число фагоцитированных пылевых частиц в единичном АМ, т. е. имели место все прогнозируемые

эффекты усиленной мобилизации фагоцитоспособных клеток. Показано было также, что экстрагирование липидов из ПРМ заметно ослабляет мобилизацию, вызываемую этими продуктами, а введение в легкие ресуспендированной липидной фракции ПРМ дает еще более резкое увеличение числа АМ, числа НЛ и особенно отношения НЛ/АМ, чем введение цельных ПРМ. Таким образом, аттрактантное действие ПРМ, по-видимому, обусловлено прежде всего содержанием в них липидов<sup>3</sup>.

С другой стороны, это содержание при действии кварцевой пыли на легкие должно быть повышено в связи с повышенным содержанием липидов в легочных макрофагах, разрушение которых и приводит к эндогенному образованию ПРМ. Поскольку нарастание числа суданофильных гранул в АМ вызывается не только действием кварца, но и интратрахеальным введением ПРМ, а на содержание липидов в перитонеальных макрофагах внутрибрюшинное введение кварца не влияет, логично предположить, что одним из результатов усиления фагоцитарной активности макрофагов интерстициального пула является стимуляция их липопектической функции, т. е. усиленный захват жира, поступающего с кровью малого круга кровообращения (подробнее см. главу 5). Мобилизуясь в качестве АМ уже с повышенным содержанием жира, такие клетки дополнительно поглощают фосфолипидный сурфактант, а при вызванном цитотоксичной пылью разрушении их дают образование ПРМ с повышенной липид-обусловленной аттрактантной активностью.

В целом все эти экспериментальные данные позволили обосновать представления о РАФ как саморегулируемой защитной реакции, управляемой образованием ПРМ. По мере освобождения альвеолярной области от пылевых частиц, а также в связи с ослаблением цитотоксического действия еще не выведенных частиц (обусловленным как перераспределением их, так и некоторыми другими далее рассматриваемыми причинами), естественно, ослабевает образование новых количеств ПРМ, что играет роль отрицательных обратных связей, не допускающих чрезмерного "раскручивания" процесса и обуславливаю-

<sup>3</sup>Липидная природа основного действующего начала ПРМ существенно отличает его от различных медиаторов и активных факторов, продуцируемых жизнеспособными макрофагами в состоянии активации. В частности, под влиянием пыли (например асбестовой) макрофаги и макрофагоподобные клетки продуцируют фактор белковой природы, служащий НЛ- аттрактантом (Anthony et al., 1989).

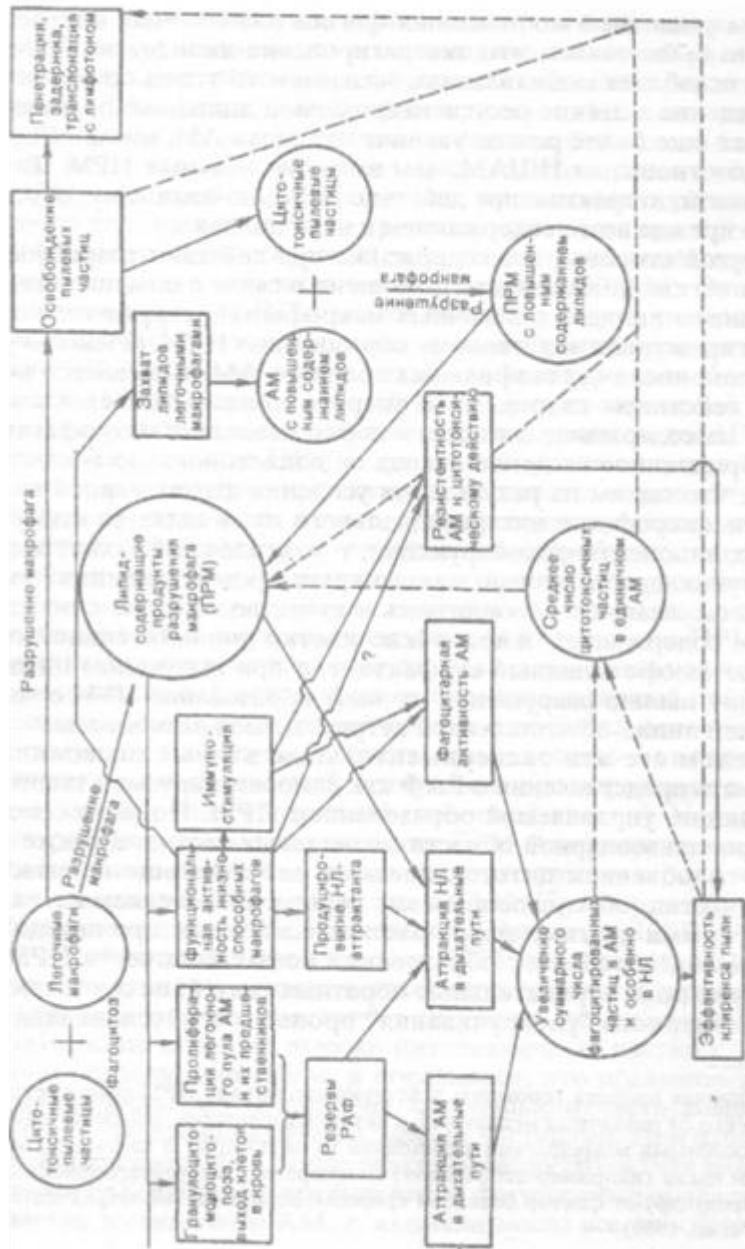


Рис. 1. 2. Схема авторегуляторного управления самоочищением альвеолярной области, контролируемого продуктами разрушения макрофага (ЛРМ).

Круглыми обозначены факторы, при мутации которых — эффекты, противоположные — эффекту, обозначенному стрелками — усилению эффекта или повышению количества фактора, штриховыми структурами — ослаблению эффекта или снижению количества фактора

щих его постепенное свертывание. В схематическом виде эти закономерности ауторегуляции РАФ представлены на рис. 1.2.

Схема демонстрирует как механизмы адаптации РАФ к разрушению АМ, вызванному цитотоксическим действием пылевых частиц, так и связанные с этим разрушением и с этой адаптацией кинетические эффекты, относящиеся к судьбе частиц, т. е. с одной стороны, их пенетрацию через стенку альвеолы, задержку в легочной ткани и перемещение с током лимфы (эффекты, вероятность которых повышается с разрушением АМ), а с другой — повышение эффективности альвеолярного клиренса, ограничивающее эту вероятность. В свою очередь, повышение эффективности клиренса связано с двумя тесно переплетающимися причинами. Одна из них — увеличение общего числа фагоцитируемых пылинок, которое обуславливается как усиленной мобилизацией АМ и особенно НЛ, так и стимуляцией фагоцитарной активности АМ; другая — ослабление цитотоксического повреждения АМ частицами пыли, которое обусловлено не только рассмотренным распределением их на повышенное число АМ и особенно НЛ, т. е. снижением числа частиц в единичном АМ, но и повышением резистентности АМ к действию цитотоксичных частиц.

В схеме отражены все доказанные экспериментально механизмы усиленной мобилизации АМ и НЛ в глубокие дыхательные пути. С одной стороны, это происходящее под влиянием ПРМ нарастание резервов РАФ за счет мобилизации клеток-предшественников в кровь, стимуляции гранулоцито-моноцитопоза и усиленной пролиферации местных легочных пулов (интерстициальных макрофагов и самих АМ). С другой стороны — усиленная аттракция АМ и особенно НЛ за счет как прямого влияния ПРМ, так и образования НЛ-аттрактанта активированными АМ.

О том, что фагоцитарная активность АМ может быть повышена под непосредственным влиянием ПРМ как одно из проявлений активации макрофага, уже упоминалось. Однако наряду с этим схема предполагает усиление макрофагального фагоцитоза и в качестве эффекта, опосредованного через действие ПРМ на иммунную систему. Экспериментальные данные, на которых основана эта часть схемы, будут рассмотрены в главе 5, как и факты, свидетельствующие о том, что еще одним эффектом, опосредованным через иммунную систему, может быть повышение резистентности АМ к цитотоксическому действию поглощенных частиц. Поставленная под знаком вопроса дополни-

тельная прямая связь между общей функциональной активацией макрофага и этой резистентностью имеет в виду доказанный эффект усиления синтеза и фосфорилирования адениловых нуклеотидов жизнеспособными макрофагами под влиянием ПРМ (Морозова и др., 1982). Как известно, такое усиление обычно является важным механизмом стабилизации мембран, в частности, наиболее вероятным механизмом противокварцевого антицитотоксического действия глутаминовой кислоты (см. главу 8). Поэтому возможность мембраностабилизирующего противокварцевого влияния ПРМ вполне может быть допущена.

На рис. 1.2. показана также петля положительной обратной связи, усиливающей действие ПРМ посредством более активного захвата липидов макрофагами.

Придавая продуктам макрофагального разрушения пылью роль основного регулятора мобилизации АМ и НЛ в процессе развертывания и свертывания РАФ, мы не считаем его единственным. В частности, показано, что различные пылевые частицы (особенно волокнистые) активируют комплемент с образованием хемоаттрактанта для АМ (Warheit et al., 1986). По мнению этих авторов, такой комплемент-зависимый аттрактант и создает первичный сигнал, благодаря которому АМ распознают отложившиеся из воздуха частицы, мигрируют к ним и фагоцитируют их. Возможно, что этот механизм особенно важен для запуска РАФ с участием тех "макрофагов-стражников", которые всегда есть на свободной поверхности ацинуса даже в совершенно "чистых" легких. Пылевое повреждение и разрушение их, приводя к образованию ПРМ, включает те дополнительные мощные механизмы аттракции АМ и особенно НЛ, которые описаны нами, причем именно они, судя по имеющимся данным, играют роль в последующей регуляции альвеолярного фагоцитоза.

Рассматривая ауторегуляцию фагоцитарного механизма самоочистения альвеолярной области от пыли как управление этим процессом, обеспечивающее его адаптацию к количеству и свойствам этой пыли, мы в то же время видим в усиленной под влиянием ПРМ мобилизации фагоцитирующих клеток сдвиг, компенсирующий пылевое повреждение данного механизма. Во избежание терминологической путаницы, нередко встречаемой в токсикологической и гигиенической литературе, когда речь идет о процессах адаптации и компенсации, имеет смысл уточнить, о каком же из этих процессов идет речь. Особенно четко н в наибольшем соответствии с фундаментальными понятиями



общей патологии качественное разграничение между ними применительно к предмету токсикологии дано С. Н. Голиковым с соавторами (1986): "В отличие от адаптации, которая при пороговых химических воздействиях обеспечивает сохранность реакций в пределах физиологических колебаний, компенсация направлена на временное возмещение функции поврежденных структур в процессе интоксикации". Иными словами, если адаптация рассматривается как приспособление здорового организма к изменяющимся условиям окружающей среды, то компенсация — как возмещение уже вызванного этими условиями патологического процесса, обуславливающее временную скрытость патологии. При этом непосредственно функциональные механизмы адаптации и компенсации могут не только различаться, но и совпадать, а процессы, вначале носящие адаптивный характер, могут переходить в компенсаторные, если резервов адаптации недостаточно для предупреждения развития патологии. Хотя в приведенной цитате речь идет об интоксикации и вызывающих ее химических воздействиях, сказанное полностью применимо и к воздействию аэрозолей преимущественно местного (в том числе фиброгенного) действия.

Действительно, самоочищение глубоких дыхательных путей от отлагающихся частиц есть нормальный физиологический процесс, без которого жизнь при дыхании воздухом была бы невозможна. В зависимости от неизбежных колебаний количества и качества аэрозольного загрязнения воздуха изменяется потребность в этом процессе, а в соответствии с такой потребностью варьируют количество клеток, осуществляющих этот процесс, соотношение между ними и их функциональная активность. Такое тонкое приспособление механизма клиренса к числу и агрессивности ингалированных частиц, осуществляемое благодаря сложной системе положительных и отрицательных обратных связей, является истинной адаптацией. Однако именно потому, что это приспособление управляется продуктами разрушения макрофагов, т. е. осуществляется в известном смысле "постфактум", самоочищение легких от пыли в принципе не может быть стопроцентным, и какое-то ее количество всегда обнаруживается задержанным в легких и региональных лимфоузлах.

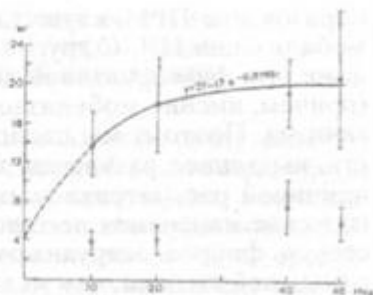
До определенного предела эта задержка еще не приводит к повреждению легких как целостно функционирующего органа. Не повреждается при этом и их способность к самоочищению, т. е. сохраняется действенным механизм клиренса пыли как

функциональное целое. Однако в зависимости от агрессивности пыли и чувствительности организма раньше или позже, при большей или меньшей массе задержанной пыли может развиваться патология — пневмокониоз. Эта патология может, как хорошо известно, еще длительное время носить скрытый характер благодаря действию различных механизмов, компенсирующих нарушения газообмена, циркуляции и легочной механики. Значительно реже обращается внимание на то, что эта же патология проявляется серьезной "поломкой" нормального механизма легочного клиренса пыли и что такая "поломка" может опять-таки достаточно длительное время оставаться скрытой благодаря ее компенсации.

Так, в экспериментах с хронической асбестовой ингаляцией было показано, что начиная с определенного момента задержка асбеста в легких нарастает значительно быстрее, чем это происходило в начальный период пылевой экспозиции. По предположению R. E. Bolton с соавторами (1983), "перегрузка" легких пылью асбеста может привести к повреждению макрофагального механизма клиренса. Нами в хроническом эксперименте на крысах, ингалировавших кварцевую пыль, было показано, что подобная поломка действительно может иметь место, но определяется она не задержанной в легких массой пыли как таковой, а уровнем вызванных ею силикотических изменений (в свою очередь, последний зависит не только от этой массы, но и от времени ее пребывания в легочной ткани). При достижении такого уровня механизм усиленной мобилизации АМ настолько отказывает, что по числу этих клеток в БАЛ через 24 ч после очередной пылевой экспозиции подопытные крысы больше не отличаются от контрольных. Между тем в начале ингаляционного периода (после 10 или 20 нед ежедневных экспозиций) число АМ было в 2—3 раза и статистически высоко значимо больше, чем в контроле.

Однако и в течение первых 20 и в течение последующих 28 нед ингаляционного периода, когда указанное резкое повреждение мобилизации АМ уже произошло, кинетика задержки пыли в легких (рис. 1.3.) описывалась уравнением с постоянным коэффициентом скорости элиминации, которая, следовательно, не замедлилась, несмотря на "поломку" ее макрофагального механизма. Это объясняется тем, что последняя компенсировалась нарастающим усилением резервного, т. е. нейтрофильного механизма клиренса. Действительно, если после 10 нед экспозиции отношение НЛ/АМ у запылявшихся крыс было

Рис. 1. 3. Кинетика задержки пыли в легких крыс при хронической ингаляции (пыль кварцита, средняя концентрация 88 мг/м<sup>3</sup>; 6 ч в день, 5 раз в неделю). Верхние точки с 95%-ми доверительными границами — опыт, нижние — контроль. Теоретическая кривая соответствует написанному над ней уравнению



приблизительно втрое выше, чем у контрольных, а после 20 нед — впятеро, то после 40 нед — в 10, а после 48 нед ;— в ,5 раз. Абсолютное число НЛ у подопытных крыс между 20-й 40-й неделями утроилось. У крыс, экспозиция которых прекратилась после 40 нед, за последующие 8 нед задержанная масса пыли в легких уменьшилась в соответствии с математическим прогнозом, основанным на той же константе скорости эли-нации, что дополнительно подтверждает высокую компенсарную эффективность резко возросшего количества НЛ. Если эксперименте английских авторов с асбестовой пылью клиренс замедлился, то вероятнее всего это можно связать с тем, о малый по сравнению с АМ диаметр НЛ делает невозможно эффективное поглощение даже тех волокон средней длины, которые в состоянии фагоцитировать макрофаг, и таким образом в принципе невозможна достаточная компенсация поломки" макрофагального механизма за счет нейтрофильного. Отметим попутно, что наиболее длинные из тех волокон, которые способны отложиться в альвеолярной области, намного превосходят даже диаметр АМ; это и является одним из наиболее вероятных объяснений особой способности таких волокон к стойкой задержке в легочной ткани.

Ретроспективно оценив результаты нескольких ранее проведенных хронических ингаляционных экспериментов с кварцевой шью и с аэрозолем коллоидной кремнекислоты, мы убедились в том, что нарастание отношения НЛ/АМ в ходе развития силикоза закономерно. Одновременно отмечалось нарастание ли явно дегенерированных АМ в БАЛ. Возможно, часть этих клеток выходят уже несколько поврежденными из интерстициального пула, где они подвергались воздействию пенетрировавших и затем фагоцитированных цитотоксичных частиц, а усиленное повреждение и разрушение макрофагов (т. е. усиленное

образование ПРМ) служит, в свою очередь, причиной усиления мобилизации НЛ. С другой стороны, ниже будет показано, что даже при фиксированной дозе ПРМ уровень ответной реакции (причем, именно мобилизации НЛ) зависит от реактивности организма. Поэтому мы полагаем, что изменение этой реактивности, вызванное развитием заболевания, может быть еще одной причиной рассматриваемых сдвигов. Возможно, что морфологические изменения легочной ткани (утолщение альвеолярной стенки, фиброз) затрудняют миграцию крупных мононуклеаров в большей степени, чем мелких сегментоядерных клеток.

К. Donaldson с соавторами (1990) нашли, что миграционная активность клеток бронхо-альвеолярного лаважа, оцененная в опытах *in vitro* (хемотаксис по направлению к сыворотке, активированной зимозаном), снижена, если эти клетки получены у крыс, подвергавшихся субхроническому ингаляционному воздействию пыли. При этом запыление кварцем более неблагоприятно, чем асбестом или углем. Чем выше доля НЛ в клеточной популяции, тем в большей степени угнетен хемотаксис.

Так или иначе, но дополнительно усиленная в ходе развития силикоза мобилизация нейтрофильных лейкоцитов — это в прямом смысле механизм компенсации того нарушения процесса нормального самоочищения легких от пыли, которое вызывается развитием патологического процесса.

Следует оговориться, что все сказанное выше касается лишь роли НЛ в составе свободной клеточной популяции глубоких дыхательных путей, т. е. в реализации РАФ. Между тем даже после небольшого числа ингаляций кварцевой пыли при невысокой концентрации повышенное число полиморфоядерных I лейкоцитов обнаруживается при гистологическом исследовании не только в просвете альвеол, но и в легочной ткани (Behrendt, Friedrichs, 1986), причем нередко в тесном контакте с фибробластами, имеющими ультраструктурные признаки активации. По мнению авторов этой работы, в патогенезе силикоза играет роль не только кооперация макрофаг—фибробласт, которой, будет посвящена глава 2, но и кооперация фибробласта с лейкоцитами. Поскольку в той же ткани было видно множество на груженных пылью макрофагов, можно предположить, что повреждение цитотоксичными частицами макрофага интерстициального пула с образованием тех же ПРМ обуславливает аттракцию НЛ, которая в данном случае, однако, играет роль скорее патогенетическую, чем защитно-компенсаторную.

## **ЗАВИСИМОСТЬ РАФ ОТ ДЕЙСТВИЯ ФАКТОРОВ, СОПУТСТВУЮЩИХ ПЫЛЕВОЙ ЭКСПОЗИЦИИ, И ОТ НЕЙРОГОРМОНАЛЬНОЙ РЕГУЛЯЦИИ**

Имеется немало экспериментальных данных, свидетельствующих о том, что при одной и той же пылевой экспозиции общая клеточность БАЛ и соотношение между клеточными элементами не только подвержены широкой межиндивидуальной вариабельности, но и статистически значимо различаются по среднегрупповым величинам в зависимости от сопутствующего действия тех или иных "внепылевых" факторов: мышечной тренировки, холодовой акклиматизации, хронического воздействия малых концентраций сернистого газа, общей вибрации, жировой пероральной нагрузки (Старикова, Кацнельсон, 1970; Кацнельсон, 1972; Флоренцев и др., 1980; Смирнова и др., 1982, 1989; Русяева и др., 1977). Во многих таких случаях закономерно наблюдается также различие между соответствующими группами по доле явно дегенерированных альвеолярных макрофагов в БАЛ, причем факторы, известные своей способностью вызывать развитие состояния неспецифически повышенной сопротивляемости (СНПС) организма, по Н. В. Лазареву, снижают этот показатель, т. е. повышают резистентность АМ к цитотоксическому действию пыли. Напротив, она снижается при сопутствующей жировой нагрузке или вибрации. Соответственно этому, как правило, снижается или повышается общая клеточность БАЛ, что вполне объяснимо с позиций изложенной выше теории ауторегуляторного управления РАФ. Вместе с тем, по этой теории, межгрупповые различия по отношению НЛ/АМ нередко не соответствуют ожидаемым. В случае же холодовой акклиматизации, как неоднократно подтверждалось, снижение доли дегенерированных макрофагов вообще сопровождалось не ожидаемым снижением, а повышением клеточности БАЛ.

Подобные факты указывают, что та или иная перенастройка РАФ в ответ на разрушение макрофагов в альвеолярной области, управляемая через ПРМ интенсивностью этого разрушения, зависит и от реактивности организма. Сдвиги последней не только влияют на чувствительность АМ к повреждению (а тем самым на клиренс пыли и характеристики РАФ), но и на протекание клеточной реакции, вызванной определенным уровнем такого повреждения. Подтверждением этого являются наши эксперименты, в которых стандартная доза ПРМ, соответствующая определенному количеству разрушенных макрофагов,

вводилась интратрахеально крысам разного пола или разного возраста либо крысам, предварительно подвергавшимся или не подвергавшимся повторным воздействиям умеренного охлаждения, общей вибрации или мышечной тренировке. Наблюдавшиеся при этом межгрупповые различия РАФ хорошо соответствуют тем, которые имеют место при действии кварцевой или иной цитотоксичной пыли на крыс аналогичных групп. Например, при введении ПРМ животным, акклиматизированным к охлаждениям, по сравнению с контрольными была увеличена в 1,3 раза общая клеточность БАЛ, в 1,9 раза — число АМ, в 1,5 раза — число НЛ, т. е. снижено отношение НЛ/АМ (все статистически значимо). В то же время клеточная характеристика БАЛ у акклиматизированных и неакклиматизированных крыс после интратрахеального введения изотонического раствора NaCl практически совпала. Таким образом, как и в случае действия пыли, речь идет не о прямом влиянии холодовой акклиматизации на свободную клеточную популяцию дыхательных путей, а именно об изменении чувствительности системы, регулирующей эту популяцию, к действию ПРМ, введенных извне или образовавшихся эндогенно в результате пылевой экспозиции.

Подобное же соответствие измененной реакции на ПРМ изменениям РАФ при пылевой экспозиции на фоне действия ряда средовых или конституциональных факторов наблюдалось и в других упомянутых экспериментах. Например, если по данным М. Ф. Лемясева с соавторами (1977), при равных условиях хронической ингаляционной кварцевой экспозиции мобилизация НЛ во все сроки выражена у самок сильнее, чем у самцов (и тогда, когда у первых была выше доля дегенерированных АМ, и тогда, когда различий по этому показателю не наблюдалось), то в наших экспериментах найдено, что самки разного возраста реагируют и на однократно введенную интратрахеально стандартную дозу ПРМ более интенсивно, чем у самцов, мобилизацией клеток обоих типов, но преимущественно — НЛ. Наблюдалось также значительное увеличение показателя НЛ/АМ при введении стандартной дозы ПРМ с постарением крыс, что, вероятно, является еще одним механизмом усиления сдвига этого показателя в ходе длительной ингаляционной кварцевой экспозиции, рассмотренного в предыдущем разделе. Вновь необходимо подчеркнуть, что у крыс, которым интратрахеально вводили изотонический раствор, никаких возрастных различий клеточности БАЛ не было, так что и в этом случае речь идет о возрастном изменении реакции на ПРМ.

Нами было высказано предположение, что одной из ближайших причин всех перечисленных различий может служить зависимость реакции на ПРМ от влияния регулирующих систем организма, в частности от преобладания симпатотонических или парасимпатотонических влияний вегетативной нервной системы и от соотношения между про- и противовоспалительными гормонами коры надпочечников. Эта гипотеза нашла подтверждение в модельных экспериментах (Привалова, 1984, 1989). При этом оказалось, что (как и в отношении особенностей РАФ при действии пыли или ПРМ на фоне рассмотренных выше межгрупповых различий) под влиянием сдвигов нейрогормонального фона наиболее закономерно модифицируется мобилизация НЛ. В ответ на и/т введение ПРМ она усиливается при действии ацетилхолина, адrenoблокатора или минералокортикоида (эстрона) и, напротив, ослабляется при действии симпатомиметика, М-холиноблокатора или глюкокортикоида (кортизона). Таким образом, функциональный антагонизм, присущий многим другим проявлениям действия адрен- и холинергических или противо- и провоспалительных влияний, четко выявляется и по их модифицирующему действию на регуляцию РАФ. Вместе с тем отмечены некоторые различия эффекта нейровегетативных влияний, с одной стороны, и гормональных (кортикоидных), с другой.

Например, если ПРМ вводится на фоне действия прозерина (т. е. при заблокированном разрушении ацетилхолина холинэстеразой), то число НЛ в БАЛ возрастает с  $5,09 \pm 0,81 \times 10^6$  до  $7,14 \pm 1,21 \times 10^6$  (в контроле при интратрахеальном введении изотонического раствора —  $0,03 \pm 0,007 \times 10^6$ ), а при введении ПРМ на фоне атропинизации — напротив, снижается до  $2,85 \pm 0,74 \times 10^6$  (соответственно повышается или снижается отношение НЛ/АМ). Атропинизация перед введением прозерина полностью предупреждает усиливающее действие этого холиномиметика на мобилизацию НЛ. Ни один из препаратов или их сочетание не влияли на клеточный состав БАЛ после интратрахеального введения изотонического раствора. Напротив, названные выше эффекты эстрона и кортизона проявляются при введении не только ПРМ, но и изотонического раствора. По-видимому, более оперативное реагирование, обеспечиваемое вегетативной нервной системой, биологически целесообразно при экстремальных запросах на мобилизацию НЛ, связанных с ингаляцией высоко цитотоксичной пыли (и моделируемых введением ПРМ), в то время как более стабильная установка соотноше-

ния между кортикоидными гормонами обуславливает прежде всего стойкие типологические особенности реагирования организма (например связанные с полом, возрастным периодом, длительной холодной акклиматизацией) на разнообразные стимулы более широкого диапазона интенсивности, в том числе и низкой. Торможение нейтрофильной реакции на ПРМ или на изотонический раствор глюкокортикоидом и усиление минералокортикоидом являются, очевидно, лишь частным проявлением их регулирующего влияния на различные звенья воспалительных реакций.

Известно, однако, что так называемый "вегетативный портрет" индивидуума, т. е. соотношение между симпато- и парасимпатотонусом вегетативной нервной системы, — это одна из наиболее стабильных конституциональных характеристик (Кассиль, 1983). Между тем от преобладания холинергических или адренергических влияний зависит нейтрофильное звено РАФ, играющее особую роль как в адаптации РАФ к цитотоксическому действию фиброгенных пылей, так и в компенсации вызываемого ими повреждения макрофагального звена. Можно думать поэтому, что преобладание симпатотонии в указанном "портрете" менее благоприятно для работы в условиях пылевой экспозиции, чем уравновешенный вегетативный портрет или особенно преобладание парасимпатотонии. Действительно, исследовав характеристику "вегетативного портрета", по А. М. Вейну с соавторами (1981), мы показали, что в группе рабочих динасового производства, заболевших силикозом либо силикотуберкулезом, доля симпатотоников статистически значимо выше, а парасимпатотоников — также значимо ниже, чем в равной по полу, возрасту, стажу, курению и распространенности бронхита группе не заболевших рабочих того же производства (Кацнельсон и др., 1989).

В экспериментах на клеточных культурах было найдено, что ацетилхолин ослабляет стимулирующее влияние ПРМ на фагоцитарную активность макрофага по отношению к частицам полистирольного латекса, причем это тормозящее действие блокируется атропином. В сочетании с усиленной мобилизацией НЛ, обеспечивающей перераспределение на пул НЛ части цито-токсичной пылевой нагрузки с пула АМ (особенно когда эта мобилизация усилена холинергическими влияниями), одновременное частичное ограничение той фагоцитарной "жадности" АМ, которая также подстегивается под влиянием ПРМ (см. рис. 1. 1), биологически оправданно. Оно дополнительно



снижает вероятность пылевого повреждения и гибели макрофагов и тем в конечном счете способствует эффективному клиренсу цитотоксичных частиц. В опытах *in vitro*, о которых идет речь, комбинация нецитотоксичного латекса с привнесенными в культуру ПРМ является моделью ситуации, возникающей при фагоцитозе цитотоксичных частиц и вызванном ими распаде части макрофагов.

Возвращаясь к регуляции процесса мобилизации АМ и НЛ, отметим, что нам не удалось выявить его зависимость от блокады синтеза простагландинов индометацином, а также от иммунизации.

Литература, посвященная экспериментальным исследованиям по выяснению роли нейрогуморальных факторов в регуляции альвеолярного клиренса пыли и (или) функции легочных макрофагов, довольно немногочисленна (Ferin, Ulehlova, 1958; Lupu, Velican, 1965; Sklensky, 1969; Rasche, 1967; Kavet et al., 1978; Dombu, Whitcombe, 1978). Результаты этих работ достаточно противоречивы и в целом не дают возможности обосновать стройную систему представлений о нейрогуморальной регуляции РАФ. Между тем такая система представлений, хотя бы в качестве достаточно обоснованной гипотезы, столь же необходима для понимания межиндивидуальных и межгрупповых различий РАФ, как теория ее ауторегуляции необходима для понимания особенностей РАФ в ответ на отложение разных доз пыли или одинаковых доз пылей разной цитотоксичности, а также при направленном изменении чувствительности АМ к цитотоксическому действию.

В качестве такой гипотезы мы предложили (Привалова, 1984; Кацнельсон, Привалова, 1984; и др.) следующий вывод: нейрогормональные влияния не столько вызывают непосредственно сдвиги РАФ, сколько изменяют протекание РАФ в зависимости от изменяющейся чувствительности АМ к повреждению и тем самым — варьирующей дозы ПРМ и от перенастройки уровня реагирования организма на заданую дозу ПРМ. Иными словами, нейрогормональная регуляция РАФ осуществляется, если и не полностью, то в значительной мере, через перенастройку ауторегуляторного управления этой защитной реакцией. Это соответствует общезакономерностям иерархии регулирующих контуров.

## НЕКОТОРЫЕ КОЛИЧЕСТВЕННЫЕ ЗАКОНОМЕРНОСТИ И МАТЕМАТИЧЕСКОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ ЗАДЕРЖКИ И КЛИРЕНСА ПЫЛИ

Как видно из рис. 1.3, кривая накопления пыли в легких при хронической ингаляционной экспозиции имеет явную тенденцию к выходу на "плато". Подобная кинетика чаще всего свидетельствует о том, что наряду с равномерным поступлением вещества в рассматриваемый орган (в данном случае — равным отложением пыли в легких за равные отрезки времени на протяжении всего экспозиционного периода) элиминация его из этого органа подчиняется кинетике первого порядка, т. е. за равные отрезки времени выводится одна и та же доля от того количества вещества, которое к началу этого отрезка успело в нем накопиться. Поскольку эта доля (константа скорости элиминации) всегда меньше, чем 1,0, и накопленное количество вещества постепенно нарастает, увеличивается и абсолютное количество выводимого вещества (поток элиминации), все более приближаясь по величине к поступающему количеству. В пределе эти количества уравниваются, что и объясняет появление плато. Оно наблюдалось в экспериментах, проведенных и многими другими авторами (например, Stöber et al., 1967), причем во многих случаях плато устанавливается после приблизительно 100—150 экспозиций (т. е. после 20—30 нед), но иногда значительно позднее. Анализ зависимости массы пыли, извлекаемой из легких шахтеров, от числа проработанных смен (соответственно лет), проведенный W. Stöber с соавторами (1967), свидетельствует о том, что при достаточно выраженном разбросе индивидуальных данных средние величины пылевой задержки имеют явную тенденцию к выходу на плато и у человека, но появляется оно лишь через 15—20 лет. Эти различия говорят о том, что у крыс константа скорости элиминации значительно выше, чем у человека (по данным тех же авторов — приблизительно в 13—17 раз). Такая оценка соответствует 11-кратному различию периодов полувыведения частиц из легких крысы и человека, по данным L. Le Bouffant с соавторами (1972), полученным в экспериментах с меченым железом.

О значительно более медленном пульмонарном клиренсе у человека по сравнению с крысами и хомячками говорят и эксперименты с мечеными минеральными частицами (Bailey et al., 1985, a, b). Так, через год после однократной экспозиции у людей оставалось еще приблизительно 50% активности, первично

задержавшейся в пульмонарной области, а у мелких грызунов только 10%.

Ориентируясь на эти данные, можно принять, что максимальному "пылевому стажу" человека в отношении кинетики легочной задержки пыли эквивалентен приблизительно 48—50-недельный ингаляционный эксперимент на крысах. Это соотношение следует иметь в виду при планировании экспериментальных исследований.

Математической моделью кинетики задержки того типа, который показан на рис. 1.3, может служить одноэкспоненциальная функция общего вида  $y = a - be^{-kt}$ , например, как в этом конкретном случае,  $y = 21 - 17e^{-0,0783t}$ , где  $t$  — число недель экспозиционного периода. Таким образом, константа скорости элиминации  $k = 0,0783 \text{ нед}^{-1}$ . При пересчете в ту же размерность констант, найденных в экспериментах W. Stober с соавторами (1967), которые также проводились с кварцевой пылью, но при концентрациях приблизительно не 90 мг/м<sup>3</sup>, а 1,0 и 20 мг/м<sup>3</sup>, получаем 0,0518 и 0,0630 нед<sup>-1</sup>. С учетом неизбежных различий использованных кварцевых пылей и крыс, все три оценки достаточно близки. Однако взятые в совокупности они указывают на возможность некоторого ускорения клиренса с увеличением воздействующей концентрации в рассматриваемом диапазоне.

Модель кинетики аэрозолей в респираторном тракте, предложенная Рабочей группой Международного комитета по радиационной защите (Bates et al., 1966), наряду с уже рассматривавшимся нами математическим прогнозом отложения частиц в разных областях, дает также прогноз их дальнейшей судьбы, т. е. элиминации и задержки. Моделью было принято, что из всех трех областей (т. е. назофарингеальной, трахеобронхиальной и пульмонарной) возможны как всасывание растворяющегося вещества в кровь, так и транслокация в желудочно-кишечный тракт (ЖКТ), а из пульмонарной области также в лимфатическую систему (откуда они тоже могут попасть в кровь или резорбироваться в результате постепенного растворения). Для этой же области в отличие от двух других модель описывает два потока частиц в ЖКТ (точнее говоря, в зону действия мукоцилиарного транспорта): относительно быстрый и относительно медленный. Все эти потоки характеризуются, во-первых, определенным значением периода полувыведения  $T_{1/2}$ , а во-вторых — фиксированной оценкой той доли отложившегося вещества, которая выводится именно данным потоком. При этом, учитывая в основном растворимость вещества, все возможные

аэрозоли были разделены на классы D (от days — дни), W (от weeks — недели) и Y (от years — годы), характеризующиеся разными скоростями клиренса, а также разными величинами задержки. Поскольку все аэрозоли, представляющие интерес с точки зрения этиологии пневмокониозов, относятся к классу Y, приведем параметры модели для этого класса.

Назофарингеальный клиренс таких аэрозолей характеризуется величиной  $T_{1/2} = 4$  мин, причем поток в ЖКТ составляет 99%, а в кровь 1%. Для трахеобронхиального клиренса  $T_{1/2} = 10$  мин при том же соотношении между потоками. Быстрый поток в ЖКТ из пульмонарной области составляет 40% клиренса и осуществляется с  $T_{1/2} = 24$  ч; остальные потоки из нее имеют  $T_{1/2} = 360$  дней, причем на медленный поток в ЖКТ приходится также 40%, на поток в кровь 5% и в лимфу — 15%. Не следует, однако, упускать из виду не только крайне ориентировочный характер этих оценок, но и то, что базировались они, скорее, на отсутствии конкретных экспериментальных данных, чем на их обобщении. Весьма сомнительны и теоретические основания, например, для допущения одной и той же скорости для резорбции вещества в кровь, контролируемой его растворимостью, для пенетрации в лимфоток, зависящей прежде всего от цитотоксичности частиц, и для транспорта в ЖКТ, осуществляемого целым рядом сопряженных физиологических механизмов. Нет оснований и для предположения о постоянстве соотношения между потоками. Наоборот, как уже упоминалось, сегодня совершенно несомненно, что поток в лимфатическую систему может быть больше или меньше в зависимости от цитотоксичности частиц; что аэрозоли аморфного диоксида кремния, хотя и относятся к тому же классу, что и кварцевая пыль, задерживаются в пульмонарной области меньше в силу того, что их растворимость (а следовательно, способность всасываться в кровь), хотя и очень мала в обоих случаях, но все же существенно различна.

Отметим также, что принятая моделью неизокинетичность вещества, отложившегося в любой описываемой ею области респираторного тракта, и доступность определенного элиминационного потока из этой области только для строго фиксированной части этого вещества означают, что с позиций наиболее принятого "камерного моделирования" токсикокинетических процессов, каждая область должна была бы быть описана как система, состоящая более чем из одной камеры. В частности, особо интересующая нас кинетика задержки пыли в пульмонар-

ной области требовала бы для своего описания 4-камерной моли, если согласиться с четырьмя элиминационными потоками нее, принятыми авторами модели МКРЗ. Однако в этой моли связи между такими камерами отсутствуют, и ее прямой перевод на язык камерного моделирования неосуществим. Не описывая внутренних связей процесса, она не дает возможности моделировать основные физиологические закономерности его и тем самым прогнозировать кинетические эффекты тех факторов, которые влияют на различные его механизмы и звенья и могут существенно изменить его эффективность.

Следует подчеркнуть, что сама по себе неизокинетичность частиц, выводимых из пульмонарной области, соответствует и теоретическим предпосылкам, и экспериментальным данным. Наиболее явна неодинаковая скорость выведения в сторону мукоцилиарного эскалатора, т. е. в конечном счете в ЖКТ, тех частиц, которые с помощью тех или иных механизмов переносятся в этом направлении со свободной поверхности альвеол, и тех, которые уже успели фиксироваться в интерстициальной легочной ткани. Так, в экспериментах на людях М. R. Bailey с соавторами (1985, а) нашли, что кинетика самоочистения пульмонарной области от нерастворимых частиц с АД 1 мкм описывается двухэкспоненциальной функцией с  $T_{1/2}$  порядка десятков дней для "быстрого" и порядка сотен дней для "медленного" компонента. По другой экспериментальной оценке, речь идет, соответственно, о  $T_{1/2}$  порядка 20—30 и 300—600 дней (Heyder, 1984). J. D. Brain (1985) полагает, что "как только частицы покидают поверхность альвеолы и пенетрируют под эпителиальный барьер, их удаление замедляется" и дает для человека следующие оценки  $T_{1/2}$  самоочистения пульмонарной области: от дней до месяцев для непенетрировавших и до тысячи дней — для пенетрировавших частиц.

Соответствующая этим представлениям двухкамерная модель задержки нерастворимых частиц в пульмонарной области рассматривалась в общем (безразмерном) виде для прогнозирования зависимости интенсивности развития пневмокониоза от графика хронической ингаляционной экспозиции (Байдосов и др., 1988), которая была подтверждена в эксперименте (Кацнельсон и др., 1986; Привалова и др., 1987). Т. J. Smith (1985, 1987) предложил и развил многокамерную модель пульмонарного клиренса и задержки, в которой как свободная поверхность альвеол, так и интерстициальная ткань описываются несколькими камерами (например, "свободные частицы", "частицы в макрофагах" двух гипотетических классов, "временные" и



"инкапсулированные" частицы интерстициальной ткани). К сожалению, многие допущения этой модели являются чисто умозрительными и не учитывают реальных путей и механизмов пульмонарного клиренса и задержки (в том числе роли НЛ), а некоторые основанные на ней прогнозы не соответствуют имеющимся эпидемиологическим данным.

Нами была предложена семикамерная модель, основанная на развитых в этой главе представлениях (рис. 1.4).

Здесь  $X_i$  обозначает количество частиц в каждой камере,  $K_{ij}$  — константу скорости переноса частиц из камеры  $j$  в камеру  $i$  ( $K_{007}$  — в ЖКТ),  $w$  — постоянную отложения частиц в пульмонарной области из воздуха. Модель, идентификация параметров которой проведена математиком Л. К. Конышевой на основании анализа экспериментальных данных Л. И. Приваловой и К. И. Морозовой, позволила имитировать сдвиги, происходящие в результате описанной выше "поломки" макрофагального механизма и нейтрофильной компенсации, а также различия кинетики пыли, связанные с защитой макрофагов от повреждена действием глутамината натрия (Кацнельсон и др., 1991, 1992).

С помощью этой же модели, вводя в ее константы только те изменения, которые соответствуют различиям пылей по степени цитотоксичности, удалось хорошо имитировать экспериментальные данные по кинетике накопления в легких и лимфоузлах не только той кварцитной пыли, для которой эти константы были первоначально найдены, но и значительно менее склонной к такому накоплению малоцитотоксичной пыли диоксида титана (Кацнельсон и др., 1994), а также значительно более к нему склонного высоко цитотоксичного кварца  $DQ_{12}$ . Тем самым находят подтверждение те основные теоретические положения, на которые эта модель опирается: способность только свободных частиц к пенетрации в интерстициум и к переносу в лимфоузлы, вспомогательная роль нейтрофильного фагоцитоза, наличие обратного потока пыли с макрофагами, мобилизуемыми на свободную поверхность пульмонарной области.

Позднее была предложена в принципе сходная модель, развитая шотландскими исследователями с учетом наших теоретических положений (Tran et al., 1993). Из иных представлений исходят W. Stöber с соавторами (1989, 1993), в многокамерной модели которых определенную роль играет предполагаемый перенос пыли с макрофагами не из интерстициума, а в него. Эта модель, хотя и дает хорошую аппроксимацию экспериментальных данных по задержке многих пылей, оказывается не в состоянии имитировать даже тенденцию к выходу на плато. Кроме того, в ней нет связей, которые позволили бы прогнозировать кинетические эффекты различной цитотоксичности частиц или действия цитопротекторов, как это легко удается с помощью нашей модели.

Однако для многих практических целей та же пульмонарная задержка может быть достаточно адекватно описана однокамерной моделью, на что указывает возможность аппроксимации ее кинетики одноэкспоненциальной функцией, рассмотренной ранее. Экспериментальные и секционные данные о накоплении в легких фиброгенных пылей при хронической экспозиции, полученные в разные сроки длительного ингаляционного периода, фактически оценивают содержание пыли суммарно в камерах  $X_4$  и  $X_6$  нашей модели, поскольку чем дольше длилась экспозиция, тем меньше относительный вклад тех частиц, которые содержатся в остальных, быстро очищающихся камерах. Этот вклад не выходит за пределы ошибки определения суммарной массы пыли в легких (отдельно можно в этих случаях

рассматривать лишь камеру  $X_5$  — пыль в лимфоузлах). Развертывание такой однокамерной модели в более сложные, дающие системное описание процесса, имеет смысл лишь для теоретических прогнозов и только тогда, когда имеются хотя бы косвенные данные для идентификации такой многокамерной модели, т. е. для придания определенных численных значений ее константам, что случается достаточно редко (Кацнельсон, 1988).

Вместе с тем в некоторых особых случаях оправданно некоторое усложнение однокамерной модели длительной пульмонарной задержки, дающей простое математическое описание опытных данных. Например, для описания хронической задержки асбестовой пыли в эксперименте R. E. Bolton с соавторами (1983) была предложена модель с "перегрузкой" (т. е. с изменением коэффициента скорости элиминации после достижения некоторого уровня задержки), а позднее (Vincent et al., 1985) — модель с секвестрацией. В последнем случае в пульмонарной области выделяется камера-"ловушка", неспособная к самоочищению. В сумме с лимфоузлами камера "инкапсулированные частицы" является такой же ловушкой и в системной многокамерной модели T. J. Smith (1985). Рассматривался вариант безэлиминационного накопления пыли в интерстициальной ткани и нами (Кацнельсон, 1988; Байдосов и др., 1988). Дело в том, что секционные и эпидемиологические данные некоторых авторов согласуются с допущением, по которому после прекращения многолетней пылевой экспозиции элиминация частиц, задержавшихся в легких человека, пренебрежимо мала, так что моделью этой задержки вполне может служить подобная камера-ловушка (Finkelstein, 1985; Skoda, Holuša, 1985). Однако с лабораторными грызунами дело обстоит совершенно иначе, и, как уже упоминалось, за 8 нед после 40-недельной экспозиции масса кварцевой пыли в легких заметно уменьшилась (Привалова и др., 1987), так что безэлиминационная модель была бы совершенно неприемлемой (хотя для хуже элиминируемой асбестовой пыли модель с ловушкой и может оказаться адекватной).

При этом речь идет не о каких-либо принципиальных межвидовых различиях кинетики пыли, а лишь об упоминавшейся значительно меньшей скорости ее элиминации у человека, что позволяет пренебречь самоочищением легких за тот период жизни, который остается ему после многолетнего "пылевого стажа" (особенно когда эта предстоящая жизнь заметно укорочена развившимся пневмокониозом). Однако и этими чисто количественными различиями самоочищения легких у крысы и че-



ловека не следует пренебрегать. Не так уж редко наблюдаемое сравнительно быстрое обратное развитие пневмокониоза в эксперименте (особенно при лечебных воздействиях, повышающих резистентность макрофага, или после прекращения ингаляции быстро элиминируемых аэрозолей аморфного диоксида кремния) можно лишь с большой осторожностью рассматривать как основание для столь же оптимистических ожиданий у человека, ибо у последнего та степень освобождения легких от накопившейся пыли, которая обусловила бы подобное обратное развитие, может просто не успеть быть достигнутой.

## Глава 2

### **СВЯЗЬ МЕЖДУ ЦИТОТОКСИЧНОСТЬЮ И ФИБРОГЕННОСТЬЮ МИНЕРАЛЬНЫХ ПЫЛЕВЫХ ЧАСТИЦ**

Хотя понятие "цитотоксичность" в общей патологии значительно шире того смысла, в котором этот термин употребляется в учении о пневмокониозах, однако в данной области за ним утвердилось значение способности практически не растворимых пылевых частиц, фагоцитируемых макрофагом, вызывать повреждение, а в конечном итоге и разрушение именно этой клетки. В этом частном смысле термин "цитотоксичность" и употребляется в настоящей монографии.

Уже давно было замечено, что пыли, содержащие высокую долю свободного диоксида кремния в различных модификациях (кварц, кристобалит, тридимит, разновидности стеклообразного и аморфного кремнезема), т. е. пыли, служащие этиологическим фактором одного из наиболее распространенных и тяжелых видов пневмокониоза — силикоза, отличаются не только особой фиброгенностью, но и значительно более высокой цитотоксичностью по сравнению с большинством других минеральных пылей. С другой стороны, средства, повышающие резистентность макрофага к различным повреждениям, в том числе к кварцевому (например поливинилпиридин-N-оксид и некоторые другие азотсодержащие полимеры, глутаминовая кислота и некоторые другие активные метаболиты), тормозят развитие силикотического фиброза. Такое противосиликотическое действие перечисленных препаратов не может быть полностью сведено к повышению эффективности альвеолярного клиренса снижению задержки цитотоксичной пыли в легочной ткани объясняемому защитой альвеолярных макрофагов от повреждения. Прирост содержания коллагена в ткани легких (по сравнению с контрольным уровнем) на единицу массы накопившей-

ся в них пыли, нередко называемый показателем "удельной фиброгенности" последней, также оказывается существенно сниженным. Одновременно снижается транслокация пылевых частиц в региональные лимфоузлы, что служит несомненным признаком ослабленного повреждения этими частицами легочных (интерстициальных) макрофагов. Таким образом, для экспериментального силикоза антицитотоксическое действие тех или иных препаратов совпадает с антифиброгенным, причем последнее наблюдается и при испытании этих препаратов на интратрахеальной модели силикоза, в которой нормальные механизмы клиренса настолько блокированы, что снижения массы пыли в легких в результате ослабления цитотоксичности практически не происходит.

Развитие исследований по данной проблеме не только вскрыло механизмы связи между цитотоксичностью и фиброгенностью кремнесодержащих минеральных пылей, но и показало, что в более широком аспекте проблемы пневмокониозов во всем их этиологическом разнообразии связь эта далеко не однозначна. Тем не менее особое внимание в ней по-прежнему концентрируется в основном вокруг проблемы фиброгенности диоксида кремния (кремнезема). Это вполне оправдано не только эпидемиологической значимостью силикоза, но и тем, что та или иная доля диоксида кремния присутствует в подавляющем большинстве минеральных промышленных пылей. Поэтому при анализе механизмов развития так называемых смешанно-пылевых пневмокониозов и даже многих пневмокониозов, терминологически обозначаемых как моноэтиологические (например "антракоза"), невозможно обойтись без рассмотрения роли этого особо фиброгенного (и особо цитотоксичного) компонента, что требует понимания механизмов его действия. Наконец, это понимание служит отправной точкой анализа особенностей действия других пылеобразующих материалов, в особенности силикатов.

## **ЦИТОТОКСИЧНОСТЬ И ФИБРОГЕННОСТЬ В ПАТОГЕНЕЗЕ СИЛИКОЗА**

Уже в начале 60-х годов в литературе по патогенезу силикоза было накоплено немало экспериментальных данных, косвенно свидетельствовавших, что "необходимой предпосылкой к проявлению особой фиброгенности является длительно повто-

ряющееся фагоцитирование частиц кремнезема, вызывающее гибель и распад все новых и новых фагоцитов" (Величковский, Кацнельсон, 1964). В частности, это подтвердили оригинальные эксперименты с имплантацией в брюшную полость крыс диффузионных микрокамер, содержавших частицы кварца. Было показано, что только при обеспеченной возможности постоянного притока новых макрофагов внутрь таких камер кварцевая пыль вызывает значительно более выраженное новообразование коллагеновых волокон в них, чем малодитоксичная алмазная (Rowse et al., 1960; Cattan, Ager, 1962). Уже тогда авторами этих работ было высказано предположение, что особая фиброгенность кремнезема связана с непрерывным процессом образования и освобождения гипотетического "фиброгенного фактора" из сменяющих друг друга и гибнущих эшелонов кониофагов.

Эту гипотезу можно было считать доказанной, а существование силикотического макрофагального фиброгенного фактора (СМФФ) — реальностью после эксперимента, проведенного A. G. Herpleston и J. A. Styles (1967). Было найдено, что культура фибробластов куриного эмбриона не реагирует усиленным коллагенообразованием ни на кварцевые частицы, ни на надосадочную жидкость (НОЖ) от центрифугирования перитонеальных крысиных макрофагов, инкубировавшихся без кварца и разрушенных повторным замораживанием-оттаиванием, ни на комбинацию этих двух факторов. Лишь под влиянием НОЖ от центрифугирования разрушенной тем же способом культуры макрофагов, преинкубированных с тем же кварцем, наблюдалось резкое усиление биосинтеза коллагена в расчете на каждый фибробласт. Эффект отсутствовал, когда преинкубация макрофагов осуществлялась с частицами диоксида титана, характеризующимися крайне низкой цитотоксичностью, или кварцем, но в присутствии антицитотоксического препарата PVPNO. Осадок от центрифугирования макрофагов, инкубировавшихся с кварцем без такой защиты, также не обладал фиброгенным действием. Из этих данных следовало, что СМФФ растворим и, по-видимому, не имеет липидной природы. Хотя этот вывод и подвергался некоторыми исследователями сомнению, однако в целом он был подтвержден многими последующими экспериментами например в работе L. D. Nourse с соавторами (1975). В данном случае использовались не перитонеальные макрофаги и не контакт их с кварцем *in vitro*, а альвеолярные макрофаги из легких свинок, предварительно ингалировавших кварцевую пыль. При

тестировании на культуре фибробластов свинок было показано, что фиброгенной активностью обладает только НОЖ от центрифугирования разрушенных ультразвуком макрофагов запылившихся животных (но не контрольных), причем осадок от центрифугирования, будучи тщательно отмытым, не обладает ею.

Культивируя крысиные фибробласты в присутствии среды, предварительно "кондиционированной" альвеолярными макрофагами, выделенными из бронхоальвеолярного лаважа крыс в разные сроки после интратрахеального введения кварца (от 3 до 14 дней), S. C. Benson с соавторами (1986) нашли, что при этом усиливается не только включение  $^3\text{H}$ -пролина в оксипролин (т. е. биосинтез коллагена), но в один из сроков — также синтез неколлагеновых белков. Кроме того, в культуре пролиферирующих фибробластов под влиянием той же среды стимулируется включение  $^3\text{H}$ -тимидина в ДНК. О том, что СМФФ образуется не только *in vitro*, но и *in vivo*, свидетельствуют также данные M. Sjöstrand и R. Rylander (1987), показавших, что даже после минимальной субхронической ингаляционной кварцевой экспозиции свинок НОЖ бронхоальвеолярного лаважа стимулирует биосинтез коллагена культурой легочных фибробластов свинки; этого не наблюдается при ингаляции диоксида титана.

Хотя СМФФ, как показано не только S. C. Benson с соавторами (1986), но и некоторыми другими исследователями, в определенных условиях может стимулировать пролиферацию и общую белково-синтетическую активность фибробластов, однако его влияние на биосинтез коллагена все же специфично и проявляется даже в тех случаях, когда названные эффекты отсутствуют. Так, в эксперименте L. D. Nourse с соавторами (1975), упомянутом выше, не было усилено ни включение  $^{14}\text{C}$ -пролина в неколлагеновые белки культуры фибробластов, ни включение  $^3\text{H}$ -тимидина в ДНК, в то время как превращение  $^{14}\text{C}$ -пролина в  $^{14}\text{C}$ -оксипролин было повышено на 60%. Таким образом, независимо от прямой или опосредованной через нуклеиновый обмен стимуляции биосинтетической активности фибробласта в целом, особой точкой приложения действия СМФФ должна быть та стадия, которая отличает образование фибриллярных белков (коллагена и эластина). Таковой и является стадия гидроксирования пролина и лизина в составе протоколлагена — предпосылка последующего образования поперечных связей, которое обуславливает "созревание" коллагеновой фибриллы. О том же говорят данные V. J. Vollmer и W. Dennen (цит. по: Gaus, 1975), обнаруживших в водорастворимой фракции продук-

тов разрушения перитонеальных макрофагов свинки, происшедшего после их инкубации с кварцем, присутствие фактора, повышающего как интенсивность образования коллагена эмбриональными фибробластами, так и активность протоколлаген-пролингидроксилазы.

Рассмотренными работами далеко не исчерпываются опубликованные различными авторами данные исследований, проведенных на разных видах животных и на разных клеточных системах, и, несмотря на отдельные нюансы, в целом подтверждающих факт продуцирования или релиза макрофагами, подвергнутыми воздействию кварцевых частиц, особого водорастворимого фактора, стимулирующего образование коллагена фибробластами, в то время как непосредственное воздействие кварцевой пыли на фибробласт таким влиянием не обладает. Хотя в пользу релизерного действия кварца высказываются некоторые исследователи, например Е. Kulonen с соавторами (1983), однако отсутствие фиброгенной активности у НОЖ продуктов глубокого макрофагального разрушения, произведенного действием физических сил без предварительного воздействия кварца, делает, как нам кажется, сомнительным наличие в макрофагах преформированного СМФФ и более вероятным — его образование, обусловленное какими-то специфическими механизмами воздействия частиц кремнезема на фагоцитировавшую клетку.

Особого внимания заслуживает исследование Kulonen с соавторами (1983), обнаруживших, что НОЖ гомогената силикотических крысиных легких содержит фиброгенный фактор, который подобным же образом действует на культуру фибробластов и имеет ту же гельфильтрационную характеристику, что и СМФФ, полученный при инкубации перитонеальных макрофагов крысы с кварцевой пылью. Тем самым подтверждается реальная патогенетическая роль СМФФ в развитии хронического силикотического процесса. М. Chvapil (1982) показал, что экстракт из гомогената легочной ткани крыс, которым была интратрахеально введена кварцевая суспензия, уже через 3 дня резко стимулирует синтез глюкозаминогликанов культурой фибробластов, т. е. тот биосинтетический процесс, сопряженный с биосинтезом коллагенового белка, который необходим для построения соединительнотканной фибриллы. Правда, сохраняясь через 10 дней после введения пыли в легкие, эта активность исчезает к 17-му и 24-му дням; ее удается обнаружить лишь на стадии максимального скопления макрофагов в легочной ткани. Если принять, что фиброгенный фактор, выделяе-

мый из гомогената легких, идентичен макрофагальному, то исследование Е. Kulonen с соавторами (1983) проливает свет и на химическую природу СМФФ. Из этого гомогената удалось изолировать белок, близкий по молекулярной массе (16 000) и кислотности к другим макрофагальным белкам, но отличающийся от них по аминокислотной последовательности. При концентрации этого белка в среде культивирования фибробластов, равной  $1,5 \times 10^{-6}$  М, включение  $^3\text{H}$ -пролина во вновь синтезируемый ими коллаген повышалось на 35—40%, что соизмеримо с максимальным эффектом, наблюдавшимся ими же при действии различных доз кварцевых пылей различной степени фиброгенности на культуру макрофагов с последующим воздействием на фибробласты. Таким образом, вполне возможно, что этот белок и является тем СМФФ, реальность которого ранее подтверждалась лишь косвенными данными.

Однако та же группа финских исследователей (Aho, Kulonen, 1977, 1978; Aalto et al., Aho et al., 1979; и др.) придает основное значение не образованию (или, как они полагают, высвобождению из макрофага) этого особого фиброгенного фактора, а другому механизму силикотического усиления фиброгенеза, также опосредованному через цитотоксическое повреждение макрофага. Речь идет о нарушении нормальной межклеточной кооперации, проявлением которой служит сдерживающее влияние макрофага на биосинтетическую активность фибробласта. Медиатором такого торможения является макрофагальная РНК-аза, препятствующая накоплению в фибробласте полисомальной м-РНК (или же первично — ядерной и -РНК) и тем самым — биосинтезу белка. Повреждение макрофага снимает этот регулирующий эффект и таким образом приводит к той избыточности фиброгенеза, которая является наиболее характерной чертой силикотического процесса. Данные авторов о содержании РНК в фибробластах *in vitro* и в легочном гомогенате и о влиянии кварца на релиз РНК-азы макрофагами *in vitro* не противоречат этой концепции. Однако содержание РНК-азы в легких под влиянием кварцевой пыли вначале резко повышается (возможно, как полагают авторы, в связи с притоком моноцитов и нейтрофилов). Трактовка этого факта затрудняется тем, что пока не идентифицирована та РНК-аза, которая действует именно на "коллагеновую" м-РНК. Кроме того, нельзя было не отметить, что продукты трансляции м-РНК, изолированные из силикотических легких, содержат весьма мало протоколлагена, т. е. фактически речь идет скорее об общем раствор-

маживании белкового синтеза (а по другим данным этих же авторов — и синтеза ДНК), чем о характерном для силикоза избирательном усилении коллагенообразования. Явная неспецифичность рассматриваемого механизма имеет и другой, так сказать, этиологический аспект, поскольку он не позволяет объяснить, почему некоторые другие вещества, обладающие весьма высокой цитотоксичностью (в частности, как будет показано ниже, некоторые металлы), повреждая макрофаг, не обладают присущей кварцу высокой фиброгенностью. Остается допустить, что дело не в любом повреждении макрофага, а в специфическом для кремнезема избирательном ингибировании именно той РНК-азы, которая тормозит биосинтез коллагена через действие на соответствующую м-РНК. Однако эта гипотеза авторов представляется нам недостаточно обоснованной.

Отметим также, что если усиленный биосинтез коллагена регистрируется уже на ранних, дофиброзных фазах развития силикотических узелков, то их гистологическая (морфометрическая; характеристика на этих стадиях вовсе не свидетельствует о недостатке жизнеспособных макрофагов. Таким образом, сдерживающее влияние последних на функцию фибробластов еще едва может быть существенно нарушенным в силу простого разрушения макрофагов. Наконец, нельзя обойти молчанием и эксперименты других исследователей, результаты которых говорят не тормозящем, а наоборот, о стимулирующем действии неповрежденных макрофагов на коллагенообразование фибробластами *in vitro* в системе альвеолярные макрофаги — легочные фибробласты кролика (Richard, Wusteman, 1974) или макрофаги и фибробласты мыши (Bruch, 1973). Бескварцевое разрушение макрофагов снимало это действие, а при контакте макрофагов с кварцем наблюдалось обычное появление фиброгенной активности бесклеточной фазе среды инкубации, т. е. образование СМФФ.

По-видимому, пока нет оснований сомневаться в том, что для силикоза основным механизмом особо выраженной активации биосинтеза коллагена является образование СМФФ. Влияние на механизмы нормального макрофагального контроля биосинтетической функции и пролиферации фибробластов играет скорее вспомогательную роль, хотя возможно, что именно оно имеет решающее значение при действии на легкие ряда других, значительно менее фиброгенных пылей. Нами будет рассмотрен еще один механизм связи макрофага и фибробласта (через интерлейкин-1), позволяющий объяснить феномен усиления силикотического фиброза при действии ряда иммуности-



муляторов (см. главу 5). По-видимому, и этот механизм должен рассматриваться как дополнительный, играющий тем более важную роль, чем выше цитотоксичность пыли (поскольку, как будет показано, он связан с неспецифической активацией жизнеспособных макрофагов продуктами макрофагального разрушения), но не зависящий от специфически "кремнеземных" механизмов цитотоксичности. Тем не менее именно потому, что частицы кремнезема обладают высокой степенью цитотоксичности, этот вспомогательный механизм стимуляции фиброгенеза при силикозе должен рассматриваться как весьма существенный. Таким образом, мы вынуждены хотя бы вкратце рассмотреть вопрос о цитотоксическом эффекте частиц кремнезема как таковом, поскольку можно считать установленным, что количественные и качественные особенности этого эффекта играют важнейшую роль в патогенезе силикоза.

### **НЕКОТОРЫЕ ОСОБЕННОСТИ И ПРЕДПОЛАГАЕМЫЕ МЕХАНИЗМЫ ЦИТОТОКСИЧНОСТИ ДИОКСИДА КРЕМНИЯ**

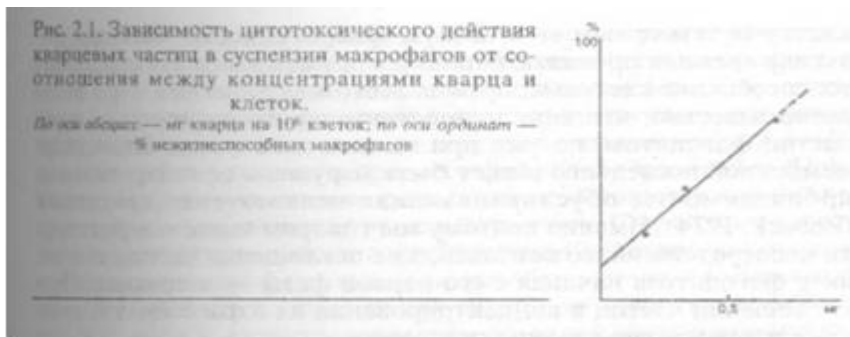
Прежде всего отметим, что особая способность диоксида кремния вызывать тяжелое повреждение макрофагов (даже при таких нагрузках на единичную клетку, которые намного ниже переносимых ею в случае поглощения силикатных, углеродсодержащих и многих других частиц) вовсе не является феноменом, присущим лишь воздействию пылевых суспензий на культуру макрофагов, как иногда утверждается (Pernis, Vigliani, 1982). В бронхоальвеолярных лаважах (БАЛ) крыс, ингалировавших кварцевую пыль, всегда обнаруживается значимо повышенное процентное содержание альвеолярных макрофагов (АМ), имеющих выраженные морфологические и тинкториальные признаки далеко зашедшей дегенерации — иногда до 50% всех АМ или даже больше (Старикова, Кацнельсон 1970), а при специальной окраске — повышенная доля АМ с той или иной степенью диффузии кислой фосфатазы, служащей маркером повреждения фаголизосомальных мембран и наблюдаемой также в перитонеальных макрофагах при внутрибрюшинном введении кварца (Райхлин, Шнайман, 1970; Кацнельсон и др., 1970).

Еще одним показателем цитотоксичности пылевых частиц *in vitro*, предложенным нами, может служить увеличение численного соотношения между нейтрофильными лейкоцитами

(НЛ) и АМ в БАЛ после интратрахеального введения или ингаляционного воздействия пыли, поскольку, как было показано в главе 1, это отношение отражает количество образующихся продуктов разрушения макрофага. Коэффициент НЛ/АМ при воздействии пыли диоксида кремния и некоторых токсичных металлов всегда значительно выше, чем при воздействии равных доз пылей с менее выраженной цитотоксичностью.

Между проявлениями цитотоксичности частиц диоксида кремния *in vivo* и *in vitro* существует количественное различие, особенно если среда культивации макрофагов не содержит белка (как это обычно и бывает при постановке тестов на цитотоксичность). Имеются экспериментальные данные, свидетельствующие о том, что внесение в эту среду или предварительная сорбция на поверхности кварцевых частиц белка и особенно фосфолипидного легочного сурфактанта, т. е. моделирование условий, характерных для поверхности альвеол, заметно снижает цитотоксичность этих частиц (Emerson, Davis, 1983; White et al., 1983; Wallace et al., 1985 и ряд других). Вместе с тем ранговый порядок сравнительной цитотоксичности различных пылей *in vitro* в обычной среде инкубации и *in vivo* по показателю НЛ/АМ совпадает. Этот факт следует подчеркнуть потому, что он делает правомерным использование для обсуждения некоторых вопросов, имеющих теоретическое значение, таких сравнительных оценок независимо от метода их получения.

Представляет несомненный интерес особый характер дозовой зависимости цитотоксического эффекта, которая заключается в том, что при оценке его *in vitro* в суспензии макрофагов степень их повреждения для достаточно широкого диапазона концентрации кварцевой суспензии зависит не от этой концентрации как таковой (выраженной в числе частиц на единицу объема), а от ее отношения к числу клеток в том же объеме среды. Пример такой зависимости показан на рис. 2.1; график построен по результатам эксперимента Л. И. Приваловой и Н. С. Кислицыной. Цитотоксичность суспензии стандартной кварцевой пыли  $DQ_{12}$  в концентрациях от 0,5 до 8,0 мг/мл для суспензии крысиных перитонеальных макрофагов (от  $1,5 \times 10^6$  до  $1,2 \times 10^7$  кл/мл) соответствует повышению доли клеток, потерявших жизнеспособность, которая оценивалась с помощью широко распространенного теста на невключение красителя (трипановый синий); каждая концентрация пыли и каждая концентрация клеток испытывалась в нескольких повторностях. Такая дозовая зависимость, совершенно не характерная для цитотокси-



ческого действия растворов (определяемого их концентрацией), может означать лишь то, что для повреждения и гибели макрофага необходим непосредственный контакт с некоторым пороговым числом частиц диоксида кремния. Действительно, вероятность такого контакта тем выше, чем большее число пылинок в заданном пространстве приходится на каждый активно мигрирующий в нем макрофаг. (Естественно, что линейная зависимость этой вероятности от указанного соотношения существует лишь в некотором диапазоне концентраций частиц и макрофагов.)

Очевидно, что в реальной ситуации отложения частиц пыли на поверхности альвеол и миграции АМ на эту поверхность речь может идти не об объемной, а о поверхностной их концентрации (если пренебречь толщиной жидкостной пленки, выстилающей альвеолу), но существо дела от этого не меняется. Напомним, что, вызвав искусственно усиленный приток АМ и НЛ на ограниченную поверхность альвеолярной области, мы при заданном отложении частиц на ней действительно снижаем среднее число пылинок, фагоцитированных единичным АМ, хотя то же воздействие (введение ПРМ) способно стимулировать фагоцитарную и миграционную активность макрофага (см. главу 1). Такое "разбавление" пыли на возросшее число клеток рассматривалось нами как механизм ослабления цитотоксического эффекта, что вполне согласуется с только что рассмотренными данными *in vitro*. Однако сейчас для нас более важен другой аспект трактовки этих данных.

Во-первых, они согласуются с давно утвердившимся в учении о силикозе и обоснованным многими фактами постулатом, согласно которому свое особое повреждающее действие на

клетку (а тем самым — и особую фиброгенность) частицы диоксида кремния проявляют только в прямом контакте с фагоцитоспособными клетками, прежде всего макрофагами. При этом давно известно, что еще до действительного поглощения этих частиц фагоцитом, но уже при их контакте с плазматической мембраной последнего может быть нарушена ее избирательная проницаемость, обуславливающая невключение красителя (Robock, 1974). Именно поэтому мы говорим выше о вероятности непосредственного контакта, а не поглощения частиц, т. е. об акте фагоцитоза начиная с его первой фазы — аттракции. При поглощении частиц и концентрировании их в фагосомах макрофага повреждение клетки усиливается.

Во-вторых, эти данные подтверждают, что для повреждения макрофагов не играет заметной роли та концентрация кремневой кислоты, которая может создаваться во внеклеточной среде даже при весьма существенной концентрации кварцевых частиц в ней за счет их растворения. Концентрация раствора тем выше, чем выше суммарная поверхность растворяющихся частиц, а при заданной их дисперсности — чем выше их число, приходящееся на единицу объема растворителя. Между тем число частиц в 1 мл культуральной среды вовсе не оказалось определяющим величину цитотоксического эффекта, если не отнести это число к числу клеток. Поскольку имеются основания утверждать, что, по крайней мере, для диоксида кремния цитотоксический эффект лежит в основе фиброгенного действия пыли, постольку сказанное только что можно перефразировать в следующей форме: образование и полимеризация кремневой кислоты в результате растворения частиц кремнезема во внеклеточной среде не имеют прямого отношения к силикотическому фиброзообразованию<sup>1</sup>. Этот тезис, подтверждаемый фактами иного рода, тоже довольно давно сложился в учении о силикозе как преобладающий взгляд на патогенез данного заболевания, сменивший так называемую "теорию растворимости" (Величковский, Кацнельсон, 1964).

<sup>1</sup> Это отнюдь не означает, однако, что внеклеточное растворение диоксида кремния и резорбция кремневой кислоты в кровь, где она циркулирует, по-видимому, связанная с белками плазмы (Singh et al., 1985), вообще не играют патогенетической роли. Во-первых, для некоторых разновидностей диоксида кремния с данным процессом связано существенное снижение его задержки в легких. Во-вторых, именно для таких пылей приобретает вероятное значение и резорбтивно-токсическое действие кремнекислоты.

Впрочем, не следует забывать, что "теория растворимости", сложившаяся в те годы, когда медиаторная роль макрофага в патогенезе силикотического фиброза была еще неясной, на последних этапах своего развития приписывала полимеризованной кремневой кислоте не столько токсико-химическое действие, сколько прямое участие в процессе фибриллообразования (Holt, Went, 1960). Современные данные об особенностях коллагена при силикозе эту гипотезу не подтверждают. С другой стороны, отрицая цитотоксическое и фиброгенное действие кремневой кислоты вне макрофага, мы не можем быть столь же уверены в том, что процесс ее образования внутри этой клетки не играет важной роли в качестве причины высокой цитотоксичности кремнезема.

Одна из гипотез, объясняющих особую цитотоксичность кварца, была предложена А. С. Allison (1971) и известна как "лизосомальная теория силикоза". Согласно этой гипотезе, частицы диоксида кремния, оказавшись в результате фагоцитирования внутри вторичных лизосом (фагосом) макрофага, повреждают их мембрану таким образом, что делают ее проницаемой для тех гидролитических (в том числе протеолитических) ферментов, которые в норме локализуются только в первичных и вторичных лизосомах. Диффузия гидролаз в цитоплазму (маркером которой может служить диффузия кислой фосфатазы) и приводит к повреждению, гибели и "самоперевариванию" клетки. Такая диффузия, как и диффузия ферментов (не только лизосомальных, но и митохондриальных) во внеклеточную среду через поврежденную плазматическую мембрану, демонстрировалась многочисленными экспериментами, как и то, что она может быть предупреждена действием PVPNO и *in vitro* и *in vivo* (Кацнельсон и др., 1970).

Не останавливаясь более подробно на анализе литературы, относящейся к "лизосомальной теории", и отсылая для этого читателя к обзору Б. А. Кацнельсона и Б. Т. Величковского (1976), отметим лишь, что по-прежнему не вполне ясно, является ли повреждение именно фаголизосомальной (а до того плазматической, т. е. наружной) мембраны первичным или хотя бы главным механизмом заболевания макрофага, сколь бы ни была велика роль "самопереваривания" в последующей его гибели и разрушении. В частности, нельзя не отметить, что столь же, если не более, ранним оказывается повреждение мембран митохондрий, демонстрируемое цитохимически диффузией и последующим резким снижением внутриклеточной активности мито-

хондриальных ферментов (Райхлин, Шнайдман, 1970), а также многочисленными данными разных авторов о диффузии этих ферментов (например лактатдегидрогеназы) во внеклеточную среду при одновременном снижении их активности в макрофагах и *in vitro*, и *in vivo*. Повышение активности ЛДГ в бесклеточной фазе БАЛ не случайно используется многими исследователями как один из показателей цитотоксичности кварца *in vivo*, причем анализ таких данных свидетельствует о том, что этот показатель хорошо согласуется с нарастанием отношения НЛ/АМ. Между тем прямой контакт частиц пыли с митохондриями до разрушения мембраны фагосом невозможен, и гораздо легче представить себе, что митохондриальное повреждение вызывается диффундирующей через эту мембрану и полимеризующейся в цитоплазме кремневой кислотой.

Правда, Б. Т. Величковский (1980) предложил другое объяснение повреждению митохондрий макрофага, фагоцитирующего частицы диоксида кремния, видя причину этого повреждения в действии незатерифицированных жирных кислот, а увеличение их содержания в клетке связывая с усиленным захватом макрофагами липидов (липопексией). Усиленная липопексия действительно является одним из типичных проявлений пневмокониоза, и содержание липидов (в том числе нейтральных жиров) в легких тем выше, чем выше цитотоксичность пыли. Именно поэтому данный показатель, предложенный Б. А. Кацнельсоном и Л. Г. Бабушкиной, широко используется как один из критериев сравнительной кониозоопасности промышленных пылей. Однако, во-первых, липопектическая функция осуществляется только легочными макрофагами в силу их анатомического положения, а действие кварца на перитонеальные макрофаги *in vivo* или на любые макрофаги *in vitro* вовсе не сопровождается повышением содержания липидов в них, между тем как все феномены цитотоксического действия, включая и раннее повреждение митохондрий, налицо. Во-вторых, усиление липопектической активности легочных макрофагов есть, вероятнее всего, вторичный феномен активации неповрежденных клеток продуктами макрофагального разрушения (см. главу 5). Тем самым роль этого феномена в качестве одного из существенных механизмов кварцевой цитотоксичности представляется нам сомнительной, хотя вполне вероятно усиление цитотоксического действия кварца на нагруженный жиром макрофаг (факты, свидетельствующие в пользу такого усиления и указывающие на наиболее вероятные его причины, будут рассмотрены в главе 8).

Одним из аргументов против роли образования и полимеризации кремневой кислоты в патогенезе силикоза долгое время служил тот факт, что хотя после интратрахеального введения ее коллоидного раствора крысам и развиваются несомненные фиброзные изменения легочной ткани, однако они мало похожи на силикотические и, в частности, не носят узелкового характера. Однако Г. А. Подгайко с соавторами (1980, 1982), впервые подвергнув крыс хронической ингаляционной экспозиции к аэрозолю такого раствора ("кремнезоля"), в двух экспериментах не только наблюдали развитие типичных силикотических узелков, но и нашли, что оно существенно обгоняет развитие подобных образований при ингаляции кварцевой пыли в соответствующей концентрации.

Так, после 3-месячной экспозиции типичные силикотические узелки в легких обнаруживались только у крыс, ингалировавших кремнезоль, у которых существенно более высокими, чем у ингалировавших кварцитную пыль, были все количественные показатели интенсивности силикотических изменений в легких и лимфоузлах. Эти различия тем более примечательны, что уже к этому сроку содержание диоксида кремния в легких при ингаляции более растворимого кремнезоля было меньшим, чем при ингаляции пыли кварцита. К концу 8-месячного срока эта разница задержки существенно увеличивалась. Теперь силикотические узелки были обильны в легких крыс обеих групп, а действие значительно большей массы диоксида кремния в легких крыс группы "кварцит" взяло верх над более высокой фиброгенностью кремнезоля, и те же показатели интенсивности силикотического процесса оказывались выше при кварцитной экспозиции. Однако, как и в предыдущий срок, по "удельной фиброгенности" (приросту содержания оксипролина в легких по сравнению с контрольным, приходящемуся на единицу массы задержанного диоксида кремния) по-прежнему первое место занимал кремнезоль. В оба срока в том же соотношении находились показатели цитотоксичности пыли *in vivo*. Например, в 8-месячный срок при контрольном значении отношения НЛ/АМ  $0,01 \pm 0,001$  оно было равно в группе "кварцит"  $0,10 \pm 0,03$ , а в группе "кремнезоль" —  $0,32 \pm 0,08$  (Кацнельсон и др., 1984).

После прекращения ингаляционной экспозиции силикотический процесс в "кремнезольной" группе явно претерпевал обратное развитие, что связано, как и сниженная задержка в ходе экспозиции, с ускоренной элиминацией диоксида кремния из легких. С учетом существенного повреждения фагоцитарного

механизма клиренса более цитотоксичным кремнеземом, такую относительно ускоренную элиминацию последнего можно объяснить только резорбцией кремневой кислоты. Процесс ее образования имеет отношение и к самоочищению легких от аэрозольных частиц диоксида кремния.

Не случайно такое же обратное развитие силикоза Л. М. Петин (1978) наблюдал после завершения хронической ингаляции крысами аэрозоля конденсации, содержащего высокодисперсный аморфный диоксид кремния, отличающийся значительно большей растворимостью, чем параллельно испытывавшаяся кварцитная пыль, после прекращения ингаляции которой прогрессирование силикоза продолжалось. Однако к концу ингаляционного периода силикотический процесс был гораздо интенсивнее в легких тех крыс, которые ингалировали аэрозоль конденсации. Ранее в интратрахеальных экспериментах с различными аэрозолями конденсации, содержащими высокую долю аморфного диоксида кремния, Б. Т. Величковский неоднократно наблюдал обратное развитие вначале весьма бурных силикотических изменений, но важно подчеркнуть, что на начальной фазе они нередко были значительно существеннее, чем при введении той же дозы кварца.

Таким образом, если повышенная "растворимость" диоксида кремния препятствует его задержке в легочной ткани и тем самым прогрессированию силикоза, то она же соответствует и, по-видимому, может служить причиной его особо высокой цитотоксичности и фиброгенности.

Надо иметь в виду, что повышенная растворимость аэрозолей конденсации диоксида кремния объясняется не только их очень высокой удельной поверхностью, но и аморфным строением. Отсутствие кристаллической упорядоченности делает более "рыхлой" упаковку кремнекислородных тетраэдров (проявлением чего является меньшая плотность вещества по сравнению с кристаллическими формами) и облегчает их отрыв. Поэтому и при равной дисперсности аэрозолей дезинтеграции кварца и аморфного диоксида кремния (в частности так называемого "сплавленного кремнезема", или "кварцевого стекла") растворимость последнего выше. Устоявшаяся после немногих экспериментов точка зрения, согласно которой сплавленный кремнезем менее фиброгенен, чем кварц, была поэтому еще одной опорой критики "теории растворимости". Однако при использовании количественных показателей интенсивности экспериментального силикозогенеза оказалось, что введенная ин-



тратрахеально пыль кварцевого стекла не менее, а более фиброгенна, чем кварцевая (Лемясев и др., 1977). На основании этих данных для них в нашей стране и были установлены равные ПДК. В ингаляционном эксперименте (Подгайко и др., 1982; Кацнельсон и др., 1984) показано, что по всем показателям действия кварцевое стекло занимает промежуточное положение между кристаллической кварцевой пылью и кремнезолью. В 3-месячный срок оно, как и кремнезоль, вызвало развитие фиброза сильнее, а в 8-месячный слабее, чем кварц (в оба срока слабее, чем кремнезоль). В оба срока кварцевое стекло занимало промежуточное положение по задержке в легких, удельной фиброгенности, а также по показателю цитотоксичности (например, в 8-месячный срок отношение НЛ/АМ равно  $0,16 \pm 0,02$  — ср. с приведенными выше показателями для кварца и кремнезоля).

Эти результаты вновь указывают на двойственное значение сравнительной растворимости различных форм диоксида кремния для прогнозирования их силикозоопасности, косвенно подтверждая нашу гипотезу о зависимости цитотоксического эффекта от роли внутриклеточного растворения<sup>2</sup>.

Кроме того, они заставляют отказаться еще от одной догмы, распространенной среди исследователей проблемы пневмоконоиоза и в прошлом принимаемой и нами. Речь идет о якобы определяющей роли кристаллической структуры диоксида кремния, которая, как предполагалось, заведомо и всегда обуславливает его значительно повышенную по сравнению с аморфными разновидностями фиброгенность (во всяком случае, при равной величине удельной поверхности). На этой догме основываются, между тем, не только критика "теории растворимости", но и различные теории патогенеза, связывающие мембранолитическое (а следовательно, цитотоксическое) действие диоксида кремния обязательно и исключительно с силами, возникающими при взаимодействии клеточных мембран с активными центрами на поверхности твердых частиц и зависящими от поверхностной плотности и взаиморасположения этих центров, которые, в свою очередь, зависят от плотности и взаиморасположе-

<sup>2</sup> В случае ингаляции кремнезвля его мельчайшие капельки, распыляемые аэрозольным ингалятором, успевают в воздухе камеры потерять несвязанную воду, т. е. ингалируются в виде частиц твердого геля кремневой кислоты. Поэтому можно предположить, что те частицы геля, которые не успели вновь раствориться во внеклеточной среде, фагоцитируются, подобно любым твердым частицам, и вторичное образование золя происходит уже внутриклеточно.

ния кремнекислородных тетраэдров, т. е. от кристаллической или неупорядоченной структуры вещества (Величковский, Кацнельсон, 1964).

Было поколеблено еще одно основание подобных взглядопредставление о всегда однозначной зависимости фиброгенности (цитотоксичности) диоксида кремния от типа кристаллической решетки. Б. А. Кацнельсон с соавторами (1967) давно обнаружили, что при обжиге кварцита его фиброгенность существенно снижается, несмотря на переход большей части кварца в тридимит и метакристобалит. Полагая, что данные модификации заведомо более фиброгенны, чем кварц, что было подтверждено при изучении действия химически чистого метакристобалита (по сравнению, однако, не с чистым кварцем, а с необожженным кварцитом), авторы искали особого объяснения найденному снижению фиброгенности. То, которое было ими предложено — погруженность тридимитных зерен в аморфную (стеклянную) фазу, — явно не согласуется с позднейшими данными о высокой фиброгенности кварцевого стекла. В дальнейшем К. Ровоск (1974) показал, что цитотоксичность различных кремнеземсодержащих пылей значительно больше зависит от микропримесей в составе кристаллической решетки (например, от включения в нее крайне низкого числа атомов алюминия), от геологических и технических процессов, воздействующих на поверхность, чем от типа решетки. При этом достаточно часто встречаются образцы тридимита или кристобалита, которые оказываются менее цитотоксичными, чем отдельные образцы альфа-кварца.

Отметим попутно меньшую плотность упаковки кремнекислородных тетраэдров в тридимите и кристобалите, чем в кварце (плотность вещества для различных модификаций первых двух от 2,26 до 2,32, а последнего — от 2,52 до 2,65 г/см<sup>2</sup>), что объясняет их большую по сравнению с кварцем, "растворимость" при прочих равных условиях. В свете других рассмотренных нами фактов допустимо думать, что и тогда, когда при сравнении чистых веществ кварц оказывается действительно менее цитотоксичным и фиброгенным, чем тридимит и кристобалит, это может рассматриваться в качестве аргумента в пользу значения как внутриклеточного растворения, так и зависящей от кристаллической структуры топографии активных центров поверхности.

По-видимому, когда растворимость той или иной модификации кремнезема по сравнению с кварцем еще более высока,

превалирует ее влияние на элиминацию из легких, и в конечном итоге фиброгенное действие такой модификации оказывается менее сильным, чем у кварца. Именно такое соотношение между растворимостью и интенсивностью вызываемого силикотического процесса W Stöber (1966) показал для кварцевого стекла и в еще большей степени — для стишовита. Последний обладает в отличие от всех остальных модификаций не тетраэдрической, а октаэдрической кристаллической решеткой и крайне мало фиброгенен, что служило еще одним аргументом в пользу ключевой роли кристалличности кремнезема. Однако его растворимость гораздо выше, чем даже у кварцевого стекла, не говоря уже о кварце, тридимите и кристобалите. Поэтому вполне возможно, что спустя несколько месяцев после однократного интратрахеального введения его практически не оставалось в легких, хотя в начальные сроки силикотический процесс мог быть весьма выражен. В пользу последнего предположения говорит значительно более высокая цитотоксичность стишовита по сравнению с обычной кварцевой пылью, показанная нашей сотрудницей Н. Е. Шараповой в тесте на снижение жизнеспособности культуры крысиных макрофагов. При параллельной инкубации культур с высокодисперсными суспензиями диоксида титана, кварцита и стишовита доля клеток, потерявших жизнеспособность, была выше, чем в контрольных культурах, на 12, 23 и 36% соответственно. На противоположном полюсе находится коэзит — еще одна тетраэдрическая модификация, отличающаяся, напротив, крайне низкой растворимостью по сравнению с остальными. Коэзит фиброгенен, но менее, чем кварц. Допустимо предположить, что в данном случае превалирует значение низкой внутриклеточной растворимости, делающей эту модификацию наименее цитотоксичной.

Разумеется, ни один из приведенных аргументов не может использоваться для отрицания роли тех взаимодействий на поверхности частиц диоксида кремния, которые связаны с особыми свойствами этой поверхности. Они приведены лишь для того, чтобы обосновать возможную роль (в качестве одного из особых механизмов цитотоксичности диоксида кремния) мембранолитического действия не только самой поверхности, но и растворяющейся с нее внутри клетки и полимеризующейся здесь же коллоидной кремневой кислоты. Легко заметить, что предлагаемая гипотеза меньше всего противоречит тем взглядам на роль поверхности частиц, которые придают решающее значение ее гидратации и образованию силанольных

групп  $\equiv\text{SiOH}$  и  $=\text{Si}(\text{OH})_2$ , поскольку те же радикалы представлены в структуре поликремневых кислот. Более того, в этой структуре с гидроксильными связаны все атомы кремния, а не, только ничтожная их часть, как в случае гидратированной твердой частицы оксида кремния. Иными словами, при взаимодействии равных доз кварца и того же кремнезольного число силанольных групп несравнимо выше во втором случае. Автор "лизосомальной теории" патогенеза силикоза А. С. Allison (1971), отрицая роль растворения, в то же время придерживался мнения, согласно которому "жесткая структура кварца с большим числом групп, способных к образованию водородных связей, которые размещены на его поверхности в правильном и неподвижном порядке", имеет важное значение для повреждения клетки, но в других случаях называл гидратированную поверхность "поверхностной кремневой кислотой". Предположение о жесткости структуры как необходимом условии образования множественных связей с фосфолипидами мембраны фаголизосом, приводящих к нарушению структуры, остается, однако, ничем не подтвержденным.

Допустимо предположение, что и мицелла коллоидного раствора полимеризованной кремневой кислоты может служить тем же относительно стабильным средоточием силанольных групп, взаимодействие которого с мембраной обуславливает ее повреждение, в то время как еще не поврежденная мембрана, вероятнее всего, легко проницаема для мономера кремневой кислоты и не препятствует его элиминации из клетки. То обстоятельство, что именно полимеризация делает о-кремневую кислоту клеточным ядом, было хорошо известно исследователям проблемы силикоза в прошлом и составляло один из элементов "теории растворимости". Предлагая вновь критически переосмыслить известные факты и пересмотреть полный отказ от признания за растворимостью кремнезема патогенетической роли при силикозе, мы не отвергаем значения процессов, происходящих непосредственно на гидратированной поверхности его твердых частиц, а стремимся найти их общность с механизмами цитотоксичности коллоидного раствора (золя) поликремневой кислоты.

Идею о ключевой роли силанольных групп, образующихся на поверхности частиц диоксида кремния, наиболее последовательно развивал Б. Т. Величковский (Величковский, Кацнельсон, 1964; и др.). Блокада силанольных групп алкилхлорсиланами резко снижала фиброгенность кварца, но если к модифицированной таким способом поверхности "прививались" другие

радикалы, способные к образованию водородных и ионных связей того же типа, что и образуемые силанольными группами (COOH, OH или NH), то фиброгенность восстанавливалась (Аронова, 1970). Позднее J. H. Wiessoner с соавторами (1990) нашли, однако, что высокой фиброгенностью обладают частицы кварца с привитыми радикалами — N(CH) и CN, первый из которых несет положительный заряд, а второй нейтрален. Подавляют же фиброгенность, по данным этих исследователей, как радикал NH<sub>2</sub>, способный (подобно силанольным) к образованию водородных связей, так и гидрофобный радикал SH. Авторы ставят под сомнение значение водородных связей в патогенезе силикотического фиброза, как и в механизмах одновременно испытанной ими гемолитической активности исходного и модифицированного кварца.

Вместе с тем, сравнивая гемолитическую активность аморфного кремнезема (конденсата) и кварца, а также прослеживая ее изменения после нагрева этих образцов при разных температурах в сопоставлении с соответствующими различиями по числу силанольных групп, измеряемому с помощью ИК-спектроскопии, R. S. Pandurangi с соавторами (1990) пришли к выводу, что повреждение клеточной мембраны частицами диоксида кремния связано с наличием указанных групп в качестве активных центров поверхности частиц.

Высокая цитотоксичность и фиброгенность у пыли полиуретана (Styles, Wilson, 1973), а также у некоторых ионообменных смол и поливинилового спирта (Аронова, 1970) оправдывает предположение, что силанольные группы — это лишь частный случай химически активных центров, способных к образованию указанных выше связей с фосфолипидами мембраны и тем самым делающих частицу цитотоксичной.

Вариантом этой гипотезы является предположение, что ключевую роль играет взаимодействие таких центров с молекулами воды, превращающее пылевую частицу в подобие гигантской коллоидной мицеллы, окруженной слоем ориентированных дипольных молекул. Мембранное перераспределение ионов, возникающее в таком "коллоиде", вызывает сдвиги осмотического давления, приводящие к разрыву фаголизосомальной мембраны (Величковский, 1974, 1980). По мнению же K. Stalder (1970), коллоидно-осмотическое набухание влияет на повреждение макрофага, но само набухание возникает в результате нарушения избирательной проницаемости его мембран для ионов и малых молекул. Показано, что в отсутствие таковых кварц не

вызывает разрушения отмытых эритроцитов (гемолитическое действие оксида кремния обычно рассматривается как модель его мембранолитического действия на макрофаг). В целом представления о том или ином типе непосредственного повреждающего действия диоксида кремния на фосфолипиды мембран безусловно господствуют в литературе, хотя относительно типа такого действия существует ряд предположений. Укажем на некоторые из них.

Так, J. Depasse (1976, 1977), исследовав сродство поверхности частиц диоксида кремния к различным органическим ионам, пришел к заключению, что решающее значение имеет не образование водородных связей с фосфатным радикалом фосфолипидов или с аминогруппами мембранных протеинов, а ионное взаимодействие с четвертичным азотом в структуре фосфорилхолиновой группировки лецитина и сфингомиелина. Косвенным аргументом в подтверждение такого механизма может служить высокая противосиликотическая эффективность ряда полимеров, содержащих четвертичные аммониевые основания (глава 8), поскольку она может быть объяснена конкурентными отношениями с четвертичным азотом фосфолипидов.

## **ЭЛЕКТРОННО-ОБМЕННЫЕ И СВОБОДНОРАДИКАЛЬНЫЕ МЕХАНИЗМЫ**

В ряде исследований обнаружено, что даже при равновысоком содержании диоксида кремния в кварцах разного происхождения, но в зависимости от пространственно-геометрических нарушений тюлосилоксановой структуры и включения в нее ничтожно малого количества чужеродных катионов, цитотоксичность разных образцов кварца, а также других кристаллических модификаций кремнезема может существенно различаться. Была показана ее зависимость от так называемой "энергии активации мест захвата электронов" ( $E_n$ ), которая измеряется по влиянию нарастающей температуры на люминесценцию пробы пыли, подвергнутой рентгенооблучению при  $-196^\circ\text{C}$  (Robock, 1974; Klosterkotter, Robock, 1975; и др.). В свою очередь,  $E_n$  зависит от электронной структуры близких к поверхности слоев полиси-локсановой (т. е. построенной как непрерывная вязь кремнекислородных тетраэдров) структуры и, в частности, от уровня Ферми, характеризующего распределение энергий электронов в этих слоях (Kupka et al., 1974; Sekula et al., 1974).

Высокой цитотоксичностью отличаются пыли с  $E_n$  в узком диапазоне 0,5—0,6 эВ; сдвиг  $E_n$  в любую сторону, вызванный примесью Al или других металлов, а также химическими, температурными и другими воздействиями, сопровождается снижением цитотоксичности. Исходя из теории катализа на полупроводниках, разработанной Ф. Ф. Волькенштейном (1973), W. Klosterkötter с соавторами предположили, что взаимодействие между диоксидом кремния и мембраной носит электронно-обменный характер и каталитически вмешивается в протекание нормальных ферментативных процессов на мембране, нарушение структуры которой наступает лишь вторично. Воздействия, которые изменяют величину  $E_n$ , связаны с включением в кристаллическую решетку посторонних ионов, образованием в ней "пустот" или пространственно-геометрических нарушений, т. е. с изменением электронной структуры и способности к такому каталитическому действию. Те же явления в процессе геологического генезиса могут, по мнению авторов этой гипотезы, объяснить различную силикозогенность пород с равно высоким содержанием кварца, что эпидемиологически хорошо документируется. В пользу гипотезы говорит и аналогичная зависимость между повреждающей способностью разных проб диоксида кремния для изолированных печеночных лизосом и величиной  $E_n$ .

Другая группа исследователей (Величковский, 1980, 1983; Величковский и др., 1982, 1986, 1988; Коркина и др., 1985) сосредоточила свое внимание на той инициации свободнорадикальных цепных реакций, которая может произойти в результате того же электронно-обменного взаимодействия диоксида кремния с мембраной и проявлением которой является люминол-зависимая хемолюминесценция (ХЛ) культуры макрофагов при контакте с частицами диоксида кремния. Отправным пунктом исследований послужило обнаружение немецкими авторами (Робоск, 1974; Робоск et al., 1973) такой ХЛ с характерными пиками при 340 и 480 нм при инкубации макрофагов с кварцем уже на стадии аттракции частиц, причем второй из этих пиков может быть полностью снят действием PVPNO) и существенно ослаблен при сорбции белка на частицах кварца. Ими было показано также, что такая ХЛ максимальна при 37—41°C и исчезает при температурах менее 35 и более 45°C. Такая зависимость от температуры указывает на роль каких-то ферментных систем; по мнению Б. Т. Величковского (1983), ключевую роль играет активация миелопероксидазы (в свою очередь происходящая в результате пассивной диффузии хлор-иона в клетку че-

рез цитоплазматическую мембрану в точке ее контакта с частицей), а также НАДФ-Н-оксидазы, участвующих в генерации кислородсодержащих свободных радикалов ("активных форм кислорода").

Изучив большое число как кремнеземсодержащих, так других пылей по их влиянию на данный процесс, Б. Т. Величковский и его сотрудники обратили внимание на то, что, хотя все они способны вызвать ХЛ культуры макрофагов, однако кинетика этого ответа (характер нарастания ХЛ, высота пика ХЛ, | характер падения ХЛ) может быть различной. Авторы выделили три основных типа ХЛ-ответа и полагают, что они однозначно соответствуют трем классам фиброгенных пылей, качественно отличающимся по молекулярным механизмам взаимодействия с мембраной либо даже не влияющим на нее вовсе (по мнению Б. Т. Величковского, пыли последнего класса не цитотоксичны в прямом смысле, "а разрушение кониофага обусловлено внутриклеточной "рабочей" гипертрофией органелл и де-компенсацией чрезмерно гипертрофированной клетки"). Однако, по данным чешских исследователей, весь диапазон различных ХЛ-ответов можно наблюдать при действии разных доз диоксида кремния одной и той же дисперсности либо одной и той же дозы по массе, но при разном размере частиц (Vilim et al., 1987). Полученный результат позволяет усомниться в качественном своеобразии ХЛ-ответа на действие частиц разного механизма действия. Следует обратить внимание также на то, что | поскольку продуцирование активных форм кислорода ("кислородный взрыв") сопровождается состоянием активации макрофага и, в частности акт фагоцитоза, вычленение вклада именно механизмов повреждения макрофага в наблюдаемый при действии пыли ХЛ-ответ не является простой задачей. Очевидно, вторичная активации некоторых свободнорадикальных процессов может произойти и в еще не поврежденных клетках культуры под влиянием продуктов макрофагального разрушения (см. главу 5).

В связи с гипотезой о роли свободных радикалов на поверхности частиц кварца вновь привлекла внимание известная проблема "старения" пыли, связанного со снижением ее фиброгенной активности. Возможны различные объяснения этого феномена; в частности, предполагалось, что он обусловлен взаимным связыванием силанольных групп (Величковский, Кацнельсон, 1964). В последние годы опубликовано немало работ, свидетельствующих о повышенной цитотоксичности свежераздробленного кварца, снижающейся в течение ближайших дней и



даже часов. В качестве примера сошлемся на одно из первых таких исследований, авторы которого (Vallyathan et al., 1988) показали, что параллельно происходит снижение числа свободных радикалов  $\text{SiO}^\bullet$ , образующихся при размоле кварца, и  $\text{OH}^\bullet$ , в которые они превращаются в водной среде. Авторы видят в этих результатах подтверждение первичной роли свободных кислородных радикалов на поверхности частиц в патогенезе силикоза.

Еще одним направлением исследования свободнорадикальных процессов как возможного механизма мембранолитического (соответственно цитотоксического) действия диоксида кремния является изучение роли перекисного окисления липидов. С одной стороны, предполагалось, что кремнезем как примесный полупроводник обуславливает электронный катализ перекисного окисления ненасыщенных жирных кислот мембранных фосфолипидов, с чем и связано его мембранолитическое действие (Klosterkötter, Robock, 1975). С другой стороны, несомненным инициатором перекисного окисления липидов (ПОЛ) и в норме, и при различных патологиях являются "активные формы" кислорода: супероксид-анион, синглетный кислород, гидроксильный радикал, перекись водорода. В норме определенный уровень их в клетке поддерживается с помощью ряда ферментов, участвующих в одноэлектронном восстановлении кислорода (ксантиноксидаза, липоксигеназа, НАДФ-Н-зависимая микросомальная диоксигеназа и др.), и ферментов, инактивирующих высоко реактивные продукты этого процесса (каталаза, супер-оксиддисмутаза, селензависимая глутатионпероксидаза и др.) (Панкин, 1981). Непосредственно же уровень перекисного окисления непредельных жирных кислот (которое осуществляется как цепные реакции с образованием промежуточных продуктов с конъюгированными двойными связями, свободных радикалов, гидроперекисей и с последующей их деградацией в спирты, кетоны, альдегиды и пр.) зависит от соотношения между процессами, его иницирующими, и активностью так называемой антиоксидантной системы (АОС). В АОС входят биоантиоксиданты, т. е. вещества ферментативной и неферментативной природы, инактивирующие продукты ПОЛ, вещества-синергисты, восстанавливающие активную форму антиоксидантов, и доноры водорода.

Если обеспечиваемый "рассматриваемым соотношением относительно стабильный уровень ПОЛ необходим для протекания ряда жизненно важных метаболических процессов, регуляции состава и свойств клеточных мембран, поддержания активности мембраносвязанных ферментов и т. д., а образование ак-

тивных форм кислорода является универсальным механизмом, используемым фагоцитирующей клеткой как для бактерицидного действия, так и для разрушения неинфекционного материала, то нарушение регулируемого баланса между наработкой и инактивацией (или утилизацией) кислородных радикалов и промежуточных продуктов ПОЛ может оказаться для клетки вредным и даже губительным.

Вместе с тем исследователей по проблеме пневмококиозов не могли не заинтересовать также данные о прямом участии рассматриваемых процессов в усиленном фиброзообразовании, например, при поражении легких, вызываемом паракватом и некоторыми другими токсическими веществами, при взаимодействии которых с биологическим субстратом образуется супер-оксиданион, причем вызываемое ими усиление синтеза коллагена может быть заторможено супероксиддисмутазой. К тому же было показано, что частицы кварца могут катализировать бесферментное гидроксирование пролина лизина, откуда возникло предположение, что такое каталитическое действие имеет отношение к ключевому звену биосинтеза силикотического коллагена (Marasas, Harington, 1970). Кроме того, можно допустить, что свободнорадикальные реакции, в частности ПОЛ, имеют существенное значение для образования поперечных связей коллагеновой фибриллы, т. е. участвуют в ее созревании и старении, действуя на этот процесс непосредственно (Исаева и др., 1975) либо через модификацию контролирующих его моно-аминоксидаз (Горкин, 1981). Применительно к проблеме патогенеза силикоза возможную роль усиленного ПОЛ в стабилизации коллагеновых фибрилл и волокон затронула О. Г. Архипова (1983). Ею же предполагается возможность влияния ПОЛ на рецепторный аппарат фибробласта, приводящего к его усиленной пролиферации и тем самым — к усилению синтеза коллагена и глюкозаминогликанов.

Однако наибольшее внимание привлекла к себе возможность того, что избыточное переокисление полиненасыщенных жирных кислот в составе мембранных фосфолипидов, инициированное, как было показано выше, либо прямым каталитическим действием диоксида кремния, либо в результате вызванного им образования реактивных кислородных радикалов, лежит в основе гибели макрофага и именно таким путем приводит к стимуляции биосинтеза коллагена. Эта гипотеза была впервые высказана румынскими авторами (Gabor, Anca, 1974; Gabor et al., 1971, 1975), нашедшими, что повышенное накопление продук-

тов ПОЛ имеет место не только в легочной ткани при экспериментальном силикозе, но и при инкубации кварцевой пыли с эритроцитами или с альвеолярными макрофагами. По мнению других авторов (Некрасов и др., 1982; Архипова, 1983), процесс этот начинается еще на дофагоцитарной стадии контакта частиц кварца с макрофагами с сорбции на поверхности частиц непредельных жирных кислот, кислорода и ионов железа, которая и приводит к иницированию ПОЛ.

Серией экспериментов, выполненных Н. С. Кислициной (1986), было не только подтверждено усиление ПОЛ в суспензии макрофагов при инкубации с кварцосодержащими и кварцевыми пылями, являющееся дозозависимым и нарастающим во времени, но и показана тесная корреляционная связь между этим эффектом и цитотоксичностью разных пылей, измеряемой по снижению жизнеспособности в тесте на невключение трипанового синего. Однако такие зависимости, не противореча гипотезе о липопероксидационном механизме цитотоксического действия оксида кремния, отнюдь не доказывают ее и, во всяком случае, не позволяют однозначно утверждать, что этот механизм — первичный. Прежде всего не следует забывать, что само по себе повреждение и разрушение клеточных мембран, каким бы механизмом оно ни было обусловлено, создает условия для резкого усиления ПОЛ в силу изменения пространственно-структурных соотношений между компонентами мембраны, мембраносвязанными ферментами, компонентами АОС и т. д. Так, Н. С. Кислициной было найдено, что в продуктах разрушения макрофагов (ПРМ), полученных повторным замораживанием-оттаиванием, содержание малонового диальдегида (МДА) — одного из конечных продуктов, часто используемого в качестве показателя интенсивности ПОЛ, в 6 раз выше, чем в соответствующем числе не подвергнутых разрушению клеток. Наряду с этим, при активации жизнеспособных макрофагов, обусловленной действием ПРМ на них, также происходит естественное повышение "физиологического" уровня ПОЛ. Например, при совместной инкубации определенного числа жизнеспособных перитонеальных макрофагов с меньшим в 2 раза числом разрушенных клеток содержание МДА в системе оказывается на  $32,2 \pm 7,7\%$  больше суммы МДА в параллельно инкубируемых макрофагах без ПРМ и ПРМ без макрофагов ( $P < 0,001$ ). Существенное повышение этого содержания наблюдалось и при других соотношениях между клетками и ПРМ. С нарастанием дозы ПРМ отмечается снижение активности глутатион-периоксидазы

и содержания восстановленного глутатиона в той же системе, что свидетельствует об истощении резервов АОС как следствии усиления ПОЛ. Эти эксперименты доказывают, что усиление ПОЛ, наблюдаемое при действии цитотоксичных пылевых частиц на макрофаги, безусловно, может быть вторичным, т. е. как непосредственным результатом повреждения и разрушения части клеток, так и проявлением активирующего действия продуктов разрушения на те клетки, которые еще не повреждены.

С представлением о вторичности усиления ПОЛ по отношению к мембранолитическому действию кварца согласуются и некоторые литературные данные. Так, M. Chvapil с соавторами (1976) показали отставание во времени усиления ПОЛ в эритроцитарной взвеси при инкубации с кварцевыми частицами от вызываемого ими нарастания гемолиза (отметим, однако, что в экспериментах Н. С. Кислицыной нарастание ПОЛ в культуре макрофагов и повышение доли нежизнеспособных клеток в ней происходили строго синхронно). Эти же авторы не нашли влияния ЭДТА на интенсивность "кварцевого гемолиза", хотя комплексы способен блокировать свободные радикалы. По данным I.A. Kilroe-Smith (1974), такой гемолиз не тормозится также синтетическим антиоксидантом бутилокситолуолом или при продувании системы азотом, т. е. удалении из нее кислорода.

Однако независимо от того, существует ли в качестве первопричины повреждение мембран макрофага, непосредственно вызываемое диоксидом кремния, инициирование ПОЛ в мембранных фосфолипидах, которое мы просто не в состоянии уловить на фоне быстро развивающихся и, по-видимому, значительно более эффективных механизмов вторичного инициирования, или же вообще имеют место только такие вторичные механизмы, роль последних в развитии процесса повреждения макрофага весьма вероятна. Усиленное накопление в мембранах высоко реактивных промежуточных продуктов ПОЛ, очевидно, способно на фоне истощения резервов АОС клетки вызвать лавинообразное нарастание цепных реакций ПОЛ, т. е. привести к тому необратимому дисбалансу, который угрожает структурно-функциональной стабильности мембраны. Косвенными, но, на наш взгляд, важными аргументами в подтверждение роли ПОЛ в механизмах кварцевой цитотоксичности и тем самым — фиброгенности является то, что эти эффекты могут быть усилены прооксидантными и ослаблены антиоксидантными воздействиями на клетку или организм в целом.

Рассмотренные нами гипотезы о причинах и механизмах

особой цитотоксичности диоксида кремния в принципе не являются взаимоисключающими, а некоторые из них дополняют друг друга. Так, несомненна связь между всеми теоретическими представлениями, в основе которых лежит гидратация поверхности излома частицы кремнезема, и предполагаемым нами цитотоксическим действием внутриклеточно образующейся кремниевой кислоты, а также между гипотезами, приписывающими основную роль либо образующимся в результате электронно-обменных взаимодействий кислородным свободным радикалам, либо перекисному окислению липидов. Однако и между этими двумя группами гипотез противоречие, возможно, кажущееся. Так, по данным X. Shi с соавторами (1988), излом кристаллической решетки диоксида кремния приводит к образованию поверхностных свободных радикалов  $\text{SiO}^\cdot$ . в результате взаимодействия которых с  $\text{H}_2\text{O}$  образуются, с одной стороны, группы  $\text{SiOOH}$ , а с другой — радикалы  $\text{OH}^\cdot$ . Реакция  $\text{SiOOH}$  с  $\text{H}_2\text{O}$  дает вновь образующийся радикал  $\text{SiO}^\cdot$  и  $\text{OH}^\cdot$ . По мнению этих авторов, именно  $\text{OH}^\cdot$  инициирует ПОЛ в мембранах макрофага.

V. Fubini с соавторами (1989) также подчеркивают, что роль активных центров на поверхности излома кварцевых частиц могут играть как силанольные, так и свободные кислородные радикалы. В дальнейшем, в частности этой группой исследователей, был обнаружен новый тип такого активного центра, а именно озонид-радикал  $\text{O}_3^\cdot$  (Costa et al., 1991)<sup>3</sup>.

Однако всем этим гипотезам присущ один важный недостаток: они не дают четкого объяснения, почему в результате именно кварцевого разрушения макрофага продуцируется особый фиброгенный фактор, не образуемый, например, при простом физическом разрушении этой клетки замораживанием — оттаиванием или ультразвуком. В отличие от ряда неспецифических последствий разрушения макрофагов, которые рассматриваются в главах 1 и 5 и особую выраженность которых при действии диоксида кремния легко объяснить чисто количественными закономерностями (т. е. массивностью разрушения), особый фиброгенный эффект этого вещества качественно специфичен. Напомним, что продукты бескварцевого разрушения

<sup>3</sup> В дискуссии на проходившем в 1993 г. в Сан-Франциско 2-м Международном симпозиуме "Кремнезем, силикоз и рак" V. Fubini высказала интересную гипотезу, согласно которой следует, возможно, искать связь разных активных центров поверхности с разными эффектами кварца (в частности с его фиброгенностью и канцерогенностью).

макрофага не стимулируют биосинтез коллагена культурой фибробластов; ниже мы покажем, что существенной цитотоксичностью обладают некоторые металлы, не отличающиеся высокой фиброгенностью, а их примесь к кварцу, даже усиливая повреждение макрофага, часто не изменяет или даже ослабляет фиброгенность смешанной пыли.

Все подобные факты убеждают в том, что не любое, а именно вызываемое диоксидом кремния (а возможно, и некоторыми силикатами) цитотоксическое действие связано с образованием СМФФ и в целом с особо выраженным усилением коллагенообразования, контролируемого макрофагами. Причины этой качественной специфичности могут лежать только в особом характере цитотоксического действия, но связь между предполагаемыми его механизмами и рассматриваемым особым следствием пока не прослеживается.

## **ЦИТОТОКСИЧНОСТЬ И ФИБРОГЕННОСТЬ В ПАТОГЕНЕЗЕ НЕКОТОРЫХ ДРУГИХ ПНЕВМОКОНИОЗОВ**

### **Металлические пыли и их влияние на цитотоксичность и фиброгенность диоксида кремния**

Можно принять в качестве общего правила: даже относительно малорастворимые соединения металлов, обладающих резорбтивной токсичностью, оказываются цитотоксичными для макрофагов, поглощающих частицы этих соединений. По-видимому, особенно восприимчивыми к их цитотоксическому действию оказываются альвеолярные макрофаги (АМ), поскольку имеются данные о том, что эти клетки способны переводить такие соединения в более растворимую форму (Lundborg et al., 1985, 1992; Kreyling, 1992; и др.); возможно, здесь играет роль кислая рН в фаголизосомах.

Примером высоко цитотоксичного малорастворимого соединения может служить оксид свинца; электронно-микроскопические признаки острого повреждения АМ наблюдаются уже в первые минуты инкубации клеток с РЬО<sub>2</sub> в дозе всего 3 мкг на 10<sup>6</sup> АМ, а также в АМ при ингаляционной экспозиции (Beck, Manojlovic, 1973). О. М. Смирнова (1983), подвергнув крыс ингаляционному воздействию еще менее растворимого сульфида свинца, во все сроки исследования от 1 до 9 мес наблюдала зна-

чимо повышенную долю АМ с явными признаками дегенерации в бронхо-альвеолярном лаваже (БАЛ) этих животных по сравнению с контрольными (как правило, приблизительно вдвое) и повышенное отношение НЛ/АМ. Например, в месячный срок было  $25,9 \pm 3,3\%$  дегенерированных АМ против  $13,9 \pm 1,4\%$  в контроле; НЛ/АМ — соответственно,  $0,17 \pm 0,032$  и  $0,02 \pm 0,005$ . Еще более существенным в ее эксперименте оказалось аналогичное действие пыли мышьяксодержащего арсенопиритного концентрата.

А. А. Маратканова с соавторами (1983) вводили крысам интратрахеально по 5 мг металла в форме сульфида свинца, сульфида или оксида никеля, сульфида меди, халькопирита (двойной сульфид меди и железа), гематита (оксид железа), оксида титана и нашли, что во всех случаях, кроме последнего, отношение НЛ/АМ в БАЛ было статистически значимо выше, чем в контроле. Сульфид свинца по этому показателю оказался столь же цитотоксичным, как параллельно испытанный кварцит, остальные соединения металлов — еще более цитотоксичными (более всего — сульфид меди). Фильтраты соответствующих суспензий только для части соединений проявляли подобное действие. Интересно, что переход ионов металлов в раствор за 24 ч в нейтральной среде обнаружить химическими методами удалось только для обоих соединений никеля и для обоих соединений железа, а в щелочной среде (характерной для легких) растворялись только оба соединения меди и железа. Таким образом, внеклеточное растворение металлов едва ли играло существенную роль. В то же время Е. G. Векс, N. Manojlović (1973) нашли, что цитотоксичность свинца снижается комплексоном ЭДТА, т. е. по-видимому, обусловлена внутриклеточным образованием ионов металла.

В наших совместно с С. Л. Балезиным экспериментах было продемонстрировано дозозависимое цитотоксическое действие как *in vitro*, так и *in vivo* у практически не растворимых соединений хрома (хромат бария) и марганца (оксид). Например, при инкубации перитонеальных макрофагов с суспензией оксида марганца их жизнеспособность снизилась с  $95,0 \pm 1,4\%$  в контроле до  $82,0 \pm 2,5\%$  при дозе 1,0 г/мл (на  $5,0 \times 10^6$  клеток) и до  $58,0 \pm 7,6\%$  при дозе, в 10 раз большей; в БАЛ через 24 ч после интратрахеального введения 2,5 или 5,0 мг того же соединения доля дегенерированных АМ составила соответственно  $15,3 \pm 3,16$  и  $19,3 \pm 1,33\%$  (в контроле —  $6,46 \pm 1,47\%$ ,  $P < 0,05$ ), а отношение НЛ/АМ — соответственно  $1,31 \pm 0,10$  и  $3,08 \pm 0,81$

(в контроле  $0,42 \pm 0,06$ ,  $P < 0,05$ ). (Отметим попутно более высокую информативность второго показателя цитотоксичности.) I Хромат бария был найден менее цитотоксичным, а их комбинированный эффект — менее аддитивного. По данным L. R. White с соавторами (1983), с действием растворимых соединений хрома I (VI) может быть связана высокая цитотоксичность *in vitro* частиц аэрозоля, образующегося при сварке нержавеющей стали.

Реакция альвеолярного фагоцитоза играет ключевую роль для пульмонарного клиренса любых практически не растворимых частиц и регулируется в зависимости от количества образующихся продуктов разрушения макрофагов. Поэтому цитотоксичность малорастворимых оксидов, сульфидов и других соединений металлов, в виде которых они встречаются в земной коре и загрязняют воздух при добыче и переработке руд, имеет существенное значение для анализа их токсикокинетики. Если же оставаться в рамках проблемы пневмокониоза, то нельзя не заметить, что хотя и известны случаи пневмокониоза или токсико-пылевого фиброза от действия некоторых металлов (например, манганокониоза при добыче пиролюзитной руды), однако ни выраженность пылевого фиброза, ни распространенность этих пневмокониозов не сравнимы с соответствующими характеристиками силикоза. Между тем, как было показано, степени цито-токсичности соответствующих частиц и частиц высоко силикозогенной кварцитной пыли вполне сопоставимы, и первые могут даже оказаться более цитотоксичными. Для некоторых же высоко цитотоксичных металлов (свинец, мышьяк) пневмокониоз пока вообще не описывался.

Все еще до конца не выясненный специфический механизм цитотоксичности диоксида кремния, который может служить причиной его особой фиброгенности, по-видимому, не присущ действию металлов. Вместе с тем, если напомнить, что любое разрушение макрофагов растормаживает контролируемую ими биосинтетическую активность фибробластов, а неспецифическое активирующее влияние ПРМ на кооперацию макрофаг — лимфоциты Т обуславливает стимуляцию фибробластов через интерлейкин-1 (глава 5), то не удивительно, что и цитотоксичные металлы могут оказаться в определенной степени фиброгенными. К тому же при действии несколько более растворимых металлосодержащих пылей нельзя пренебречь местным пульмонотоксическим действием, вызывающим хроническое воспаление легочной ткани с соответствующими пневмосклеротическими сдвигами. По-видимому, при действии металлов от-



существует лишь образование макрофагального фиброгенного фактора. Если при силикозе его роль является ведущей, а остальные механизмы — лишь дополнительными, то при металлоконииозах присутствуют только они.

Весьма сложно поэтому прогнозировать силикозобезопасность смешанных пылей, содержащих как диоксид кремния, так и малорастворимые соединения металлов (сочетание, присущее многим рудничным пылям). Высказывания различных авторов по этой проблеме, интерес к которой был наиболее выражен в 50—60-е годы, весьма противоречивы, но, анализируя данные, обосновывавшие эти высказывания, а также результаты собственных экспериментов, Б. А. Кацнельсон с соавторами (1970) смогли прийти к некоторым общим выводам. По-видимому, любая металлическая примесь к кварцу ослабляет специфическую фиброгенность последнего (предположительно — в результате химической блокады силанольных групп либо изменения электронной структуры поверхностного слоя частицы диоксида кремния), но вместе с тем вносит собственную фиброгенную активность. В зависимости от процентного соотношения компонентов, а также от растворимости и, следовательно, токсичности конкретного соединения металла, может оказаться различным соотношение между этим торможением силикозогенеза и собственным фиброгенным действием металлсодержащей примеси, и в итоге будет наблюдаться либо ослабление, либо (значительно реже) усиление, либо вообще отсутствие заметного влияния на интенсивность пневмофиброза.

А. А. Маратканова с соавторами (1983), вводя интратрахеально крысам по 4,6 мг кварцитной пыли, смешанной с 0,3 мг металла (в форме уже названных выше соединений), и исследуя БАЛ через 24 ч, нашли, что только оксид титана значительно снизил цитотоксический эффект, судя по показателю НЛ/АМ; оксид никеля, сульфид меди и халькопирит его значительно повысили, а остальные примеси заметного влияния на данный показатель не имели. Если не учитывать принципиальных различий цитотоксического действия кварца и металлов и принимать повышение цитотоксичности за признак, однозначно прогнозирующий усиление фиброгенности, то можно было бы ожидать, что и никель, и соединения меди в равной мере ее повысят. Между тем при интратрахеальном введении таких же смесей кварца с оксидом или сульфидом никеля, сульфидом меди или халькопиритом А. А. Маратканова и С. Н. Соломина (1984) нашли усиление фиброгенеза (по сравнению с действием кварцита без добавле-

ния металлов) только в случае оксида никеля. Ни сульфид никеля, ни сульфид меди никакого влияния не оказали, а ранее Б. А. Кацнельсон с соавторами (1970) нашли, что халькозин (сульфидомедный минерал) даже тормозит развитие силикотического фиброза.

Проблема усложняется тем, что токсикологический антагонизм действия, свойственный многим металлам, по-видимому, может проявиться и в отношении их собственной цитотоксичности или ее влияния на цитотоксичность кварцевой пыли. Так, X. Wu и Q. Zhang (1990) показали, что если цитотоксичность кварцосодержащей угольной пыли усиливается примесью никеля, то добавление цинка, известного как токсикологический антагонист последнего, снижает ее. Угольные пыли с относительно высоким содержанием никеля более цитотоксичны, чем те, в которых никеля еще больше, но есть также цинк.

Мы здесь не рассматриваем некоторых особых механизмов возможного действия металлоионов на биосинтез коллагена (Кацнельсон и др., 1970), ограничиваясь лишь тем звеном патогенеза, которое связано с цитотоксичностью пыли. Представляют интерес данные В. И. Саитова и Л. И. Приваловой (1988), нашедших, что как цитотоксичность *in vitro*, так и фиброгенность пыли поликристаллического алюмооксидного искусственного волокна в значительной мере связаны с диоксидом кремния, составляющим не более 10% его массы: оба эффекта значимо ослабевают после длительного термического воздействия, в результате которого свободный оксид кремния исчезает, связываясь с оксидом алюминия в муллит. Аналогичное по основному составу, но содержащее небольшую добавку оксида хрома (III) волокно оказалось цитотоксичнее, чем исходное волокно без хрома. При сравнительной оценке их действия на легкие было найдено, что добавка хрома снизила фиброгенность. В то же время хромосодержащая пыль вызывала более существенное увеличение массы лимфоузлов (что служит одним из хорошо известных признаков повышенной цитотоксичности частиц, обуславливающей повышение вероятности внеклеточного положения их и тем самым — лимфогенной транслокации) и накопления липидов в легких (что, как будет показано в главе 5, может быть связано со стимулирующей липопексии действием ПРМ). Таким образом, в этом случае одновременно наблюдаются как неблагоприятные неспецифические эффекты, присущие любому усилению цитотоксического действия частиц, так и торможение специфически "кварцевого" эффекта фиброгенеза.

Не следует, однако, забывать еще об одном важном испецифичееком эффекте усиленной цитотоксичности, а именно — о повреждении фагоцитарного механизма клиренса. При ингаляционной экспозиции связанная с таким повреждением повышенная задержка пыли в легких может оказаться важнее снижения ее удельной фиброгенности (подобно тому, как при интратрахеальном введении это произошло в лимфоузлах) и дать повышение интегральной интенсивности пневмокониоза. Впрочем, сказанное здесь больше относится к неволоконистым пылям, поскольку на задержку волоконистых частиц некоторое усиление цитотоксичности может и не оказать заметного влияния.

Приведенный пример хорошо демонстрирует сложность проблемы смешанных пылей и трудности, с которыми сталкивается прогнозирование их действия. Когда же фиброгенность пыли практически не зависит от содержащейся в ней небольшой доли диоксида кремния или этот компонент вообще отсутствует, т. е. когда фиброгенный эффект определяется, по нашему предположению, лишь общими для всех цитотоксичных частиц неспецифическими механизмами стимуляции фибробласта, Тогда соответствие между цитотоксичностью и фиброгенностью даже для довольно сложных пылевых микстов оказывается более однозначным. Так, для испытанных нами четырех образцов металлокерамических композитов на основе порошка железа с добавкой различных металлических и неметаллических компонентов в сравнении с технически чистым железным порошком было показано, что ранговый порядок возрастания цитотоксичности *in vitro* совпадал с ранговым порядком возрастания фиброгенности *in vivo* (оцененной в эксперименте Г. А. Подгайко).

Рассматривая роль металлов в патогенезе пневмокониозов, мы ограничились вопросами, относящимися к связи их цитотоксического действия с фиброзообразованием от действия смешанных пылей. Особый аспект проблемы состоит в патогенезе легочных гранулематозных процессов, связанных с действием металлов-аллергенов, в частности наиболее типичного и изученного заболевания этой группы — бериллиоза. Вопрос освещен в монографии О. Г. Алексеевой (1987).

### **Минеральные волокна**

Выше мы затронули одну из разновидностей широко развивающегося класса материалов — искусственных минераль-

ных волокон (ИМВ) с заданными свойствами. Основную часть его составляют, однако, не поликристаллические, а стеклообразные силикатные и алюмосиликатные ИМВ. Сложные вопросы их биологической агрессивности, в том числе и пневмоконизоопасности, обсуждены в обзоре А. Ф. Скомарохина с соавторами (1986). Влияние модифицирующей добавки металла, в частности того же оксида хрома (Ш) в составе ИМВ данного типа, также заключается в повышении цитотоксичности частиц, судя по доле дегенерированных АМ и особенно по показателю НЛ/АМ при хроническом ингаляционном воздействии (Скомарохин, Русяева, 1984). Поскольку фиброгенное действие алюмосиликатного ИМВ, не содержащего (до термообработки) свободного диоксида кремния, можно рассматривать как неспецифическое в изложенном выше смысле, постольку не удивительно, что усилению цитотоксичности, связанному с примесью металла, в этом случае соответствовало и повышение фиброгенного эффекта, хотя задержка ИМВ с хромом и без хрома была одинаковой. При термообработке такого алюмосиликатного ИМВ, имитирующей службу в термоизоляционных изделиях, происходит частичное разложение стеклообразного вещества с кристаллизацией свободного диоксида кремния (в форме кристобалита), и фиброгенность оказывается повышенной.

Отмеченное обстоятельство малой зависимости задержки волокнистой минеральной пыли от степени ее цитотоксичности не случайно. В главе I мы отметили преимущественное отложение в альвеолярной области волокнистых частиц большой длины. Для особенно длинных из них эффективное поглощение даже такой крупной клеткой, как альвеолярный макрофаг, оказывается невозможным, и нередко она видна как бы проткнутой такой частицей, как иглой, или как бы растекается по ней. Можно думать, что и по этой причине, и в связи с тем, что пенетрация в интерстициальную ткань такой длинной частицы даже в нефагоцитированном состоянии затруднена, реакция альвеолярного фагоцитоза в рассмотренном случае играет менее существенную роль, чем по отношению к неволокнистым или коротким волокнистым частицам.

Такие же особенности самоочищения альвеолярной области относятся и к природным волокнистым силикатам (асбестам и асбестоформным разновидностям некоторых минералов, например цеолитов). Значительно сложнее вопрос о том, в какой мере обусловлено цитотоксичностью асбестовых частиц (которые в отличие от упомянутого выше поликристаллического

ИМВ не содержат свободного диоксида кремния) их фиброгенное действие. Судя по многочисленным эпидемиологическим данным, асбестовая пыль существенно фиброгенной пыли неволокнистых силикатов и алюмосиликатов, хотя нельзя не отметить, что в экспериментах на животных это различие выглядит не столь уж существенным. Что же касается интимных механизмов асбестотического фиброгенеза, то, как и при силикозе, не исключается медиаторная роль разрушения макрофага с образованием того же фиброгенного фактора. Показано, что в этом отношении хризотил-асбест (Aalto et al., 1979) и особенно короткие волокна амозит-асбеста (Aalto M., Heppleston A.C; цит. по: Heppleston, 1984) не уступают диоксиду кремния, однако в связи с тем, что асбестовые частицы менее цитотоксичны, предполагается, что выделение фиброгенного фактора происходит медленнее (Heppleston, 1984). Косвенно в пользу роли повреждения макрофага говорят результаты экспериментов с диффузионными камерами, аналогичные описанным выше для диоксида кремния (Bateman et al., 1982), а также тот факт, что фиброгенное действие хризотил-асбеста удалось затормозить *in vivo*, повысив резистентность макрофага с помощью глутамината натрия в интратрахеальном эксперименте, исключившем влияние этого фактора на элиминацию частиц (Морозова и др., 1982). Разумеется, сохраняют свое значение и изложенные выше взгляды на неспецифические механизмы стимуляции фиброгенеза, связанные с разрушением макрофага. В частности, роль стимуляции фибробласта интерлейкином-1 предполагается при асбестозе столь же существенной, как и при силикозе (Pernis, Vigliani, 1982).

Вместе с тем PVPNO, судя по имеющимся данным, мало эффективен при экспериментальном асбестозе, а ультраструктурные нарушения в макрофагах, вызванные частицами хризотил-асбеста и амфиболовых асбестов, им не предупреждаются (Heppleston, 1984). Незначителен и защитный эффект этого полимера в отношении гемолитического действия хризотил-асбеста, в то время как кварцевый гемолиз тормозится им весьма существенно. Это указывает на различие молекулярных механизмов повреждающего действия диоксида кремния и асбестов на клеточные мембраны. О том же, по мнению Р. А. Davies с соавторами (1974), свидетельствует и то, что если при контакте культуры макрофагов с диоксидом кремния в среду, как уже указывалось, усиленно диффундируют и лизосомальные, и митохондриальные ферменты, то при контакте с хризотил-асбес-

том — только лизосомальные. Предполагается, что мембранолитическое действие хризотила объясняется не образованием водородных связей между силанольными группами и фосфолипидами мембран, а реакцией между входящими в состав наружного (бруситного) слоя трубчатой структуры хризотила ионами магния и мембранными сиалогликопротеинами. Последние координируются по отношению к магнию, образуя своего рода грозди, что и объясняет нарушение проницаемости мембраны. Действительно, выщелачивание магния, сорбция сиаловой кислоты на асбестовых волокнах и хелатирование магния с помощью ЭДТА ослабляют гемолитическое действие хризотил-асбеста, которое пропорционально содержанию магния в нем, а удаление сиаловой кислоты из мембраны эритроцитов с помощью нейраминидазы повышает их резистентность к лизирующему действию хризотил-асбеста (Harington et al., 1971; Morgan et al., 1977; Heppleston, 1984). Вместе с тем внесение каталазы в среду инкубации и предварительное хелатирование дефероксамином железа в составе поверхностных слоев волокон амозит-асбеста существенно ослабляет цитотоксическое действие его частиц на фагоцитоспособные эндотелиальные клетки в монослойной культуре, что указывает на вероятную связь асбестовой цито-токсичности со свободнорадикальными механизмами, а именно с образованием  $H_2O_2$  и  $OH^*$  (Garsia et al., 1988). Таким образом, нельзя исключить, что наряду с различиями имеются и какие-то общие механизмы повреждающего действия асбеста и диоксида кремния. Возможно, что именно они определяют в обоих случаях образование макрофагального фиброгенного фактора.

Вопрос осложняется тем, что амфиболовые асбесты обладают слабой гемолитической активностью (Wright et al., 1980), а выщелачивание ее повышает; молекулярные механизмы различий цитотоксического действия двух асбестовых групп пока мало понятны. Важно, что и для макрофагов амфиболовые асбесты менее цитотоксичны, чем хризотил, в целом длинные (не менее 10 мкм) и тонкие волокнистые частицы цитотоксичнее коротких и толстых.

Предполагается, однако, что фиброгенное действие всех асбестов может быть объяснено как минимум еще одним механизмом, не имеющим отношения к их цитотоксичности и связанным с эффектом прикрепления фибробластов к поверхности волокна, стимулирующего их пролиферацию; в культурах этот эффект наблюдается под влиянием волокон не короче 20 мкм (Maroudas, 1973; Maroudas et al., 1973). Таким образом, длинные

асбестовые волокна не только имеют преимущественный шансложения и задержки в легких, но и оказываются более активными стимуляторами фиброгенеза как по прямому пути, так и по опосредованному через повреждение макрофага. Длинные частицы обычно считаются и наиболее опасными в отношении канцерогенного действия минеральных волокон, в том числе асбестовых, однако, связан ли этот наиболее неблагоприятный их эффект с цитотоксическим и каковы механизмы такой связи, до сих пор неясно.

В данной монографии мы не рассматриваем проблему канцерогенности минеральных пылей, поскольку она требует анализа огромного литературного материала и может быть темой специальной книги. Отметим лишь, что помимо общепризнанной связи между асбестозом и раком предметом многолетней дискуссии все еще служит существование связи рака легких с силикозом. Прошедшие в США два международных симпозиума по этому вопросу (в 1984 и 1993 гг.), как и ряд опубликованных статей, позволяют заключить, что, если канцерогенный эффект хронических высоких экспозиций крыс к кварцевой пыли доказан, то канцерогенность профессиональных кварцевых экспозиций для человека, судя по эпидемиологическим данным, пока вызывает сомнения.

### **Угольные пыли**

Проблема патогенеза пневмокониозов, вызываемых углеродсодержащими пылями, в известной мере стоит особняком, что объясняется не только ее значением, связанным с огромной численностью контингентов, подвергающихся воздействию этих пылей, но и многими особенностями действия последних на организм, морфогенеза, клиники и течения пневмокониоза. Сложный и широко варьирующий состав угольных пылей делает дискуссионным прежде всего вопрос о том, какой из компонентов ответствен за их кониозогенность, что находит отражение в неустоявшейся и неединообразной терминологии. В СССР был установлен официально классификационный термин "карбокониозы" (антракоз, графцтоз, сажевый пневмокониоз и др.), который, однако, редко употребляется. Западногерманские авторы придерживаются наименования "антракосиликоз", английские и французские вообще избегают конкретизации этиологического начала, употребляя наименование, фиксирующее

лишь профессию, поражаемую заболеванием: "пневмокониоз углекопов" или "пневмокониоз работающих с углем". Между тем речь идет о странах, в которых данная проблема изучается давно и глубоко. Полное освещение ее современного состояния требовало бы специального исследования, и мы вынуждены лишь коснуться некоторых аспектов, имеющих прямое отношение к данной главе.

Эпидемиологические исследования, использующие многофакторный анализ (Донец, 1985), позволяют отрицать сколь угодно существенную роль варьирующего содержания минеральных компонентов, в частности кварца, в качестве причины неодинаковой распространенности пневмокониоза на разных угольных шахтах. Этой же точки зрения придерживается\* крупный английский авторитет в экспериментальных вопросах его патогенеза А. G. Heppleston (1984, 1988). Добавка кварца к угольной пыли в эксперименте, несомненно, повышает ее фиброгенность (Weller, 1977), но реальное значение это может иметь лишь при необычно высоком (до 20%) содержании его в некоторых шахтных пылях, когда пневмокониоз действительно приобретает черты силикоза (антракосиликоз) (Heppleston, 1988). Многие авторы на основании как экспериментальных, так и особенно эпидемиологических исследований приходят к выводу об определяющей роли стадии метаморфизма угля, особенно подчеркивая наибольшую фиброгенность пыли антрацита. Тому же А. G. Heppleston (1988) эта роль представляется недоказанной, поскольку он полагает, что не всегда учитываются различия пылевых экспозиций на разных шахтах.

По данным J. Bruch с соавторами (1975), цитотоксичность угольных пылей разных шахт, оцениваемая как *in vitro* на макрофагах, так и по накоплению пыли в лимфоузлах крыс, не зависит от содержания кварца, которое, однако, влияет на сравнительную фиброгенность пылей. F. Tilkes, G. G. Beck (1983) нашли, что цитотоксичность проб пыли из воздуха четырех западногерманских шахт варьирует от низкой до умеренной, если принять в качестве эталона пыли с низкой цитотоксичностью электрокорунд, а с высокой — стандартный кварц DQ<sub>12</sub>. По нашим данным, последний отличается очень высокой цитотоксичностью по сравнению со многими кварцевыми и кварцесодержащими пылями. I. P. Gormley с соавторами (1979) исследовали по разным показателям цитотоксичность *in vitro* 59 проб респираторной пыли из девяти британских шахт и нашли, что она коррелирует с содержанием золы, но только для углей высоких



стадий метаморфизма, причем связь с суммарным содержанием в золе каолинита более тесна, чем с содержанием кварца. Подобно другим пылям, в присутствии белка в среде цитотоксический эффект угольных частиц *in vitro* ослабляется (Tilkes, Beck, 1983). Подробный обзор других экспериментальных данных о цитотоксичности угольных пылей разного состава можно найти у А. G. Heppleston (1984). В целом несомненны как вариабельность этой характеристики, так и слабая связь ее с распространенностью пневмокониоза на разных шахтах, на что указывают, например, данные I. P. Gormley с соавторами (1979). Повидимому, объясняется это не только отмеченной вариабельностью цитотоксичности разных проб даже из одной и той же шахты, но и сложностью патогенеза антракоза, исключаяющей возможность прямой связи степени поражения легких как органа с интенсивностью повреждения макрофагов. Хорошо известна, в частности, роль инфекционного начала в развитии так называемого прогрессирующего массивного фиброза — наиболее тяжелой формы пневмокониоза углекопов. По мнению А. G. Heppleston (1988), существенную роль в развитии простого угольного пневмокониоза играют гиперсекреция фосфолипидов альвеолярным эпителием, а также некоторые другие механизмы, синтез которых еще не достигнут.

Наши собственные данные также говорят о низкой прогностической ценности показателей цитотоксичности угольных пылей. Так, были испытаны два образца пыли углей Нерюнгринского месторождения, любезно предоставленные нам сотрудниками НИИ гигиены им. Эрисмана Л. А. Луценко и Л. Л. Гвоздевой, нашедшими в хроническом ингаляционном эксперименте, что одна из этих пылей (коксующегося угля) обладает, по ряду хорошо согласующихся критериев, более выраженным патогенным действием на легкие по сравнению с другой (энергетический уголь), хотя и по общей зольности, и по низкому содержанию кварца, и по стадии метаморфизма они весьма близки. По нашим же данным (совместно с Н. Е. Шараповой), судя и по тесту на невключение трипанового синего, и по гемолитической активности, и по отношению НЛ/АМ в БАЛ, при интратрахеальном введении пыль коксующегося угля оказалась менее цитотоксичной. Можно думать, что повышенная цитотоксичность энергетического угля была связана с более высоким содержанием в нем ряда токсических металлов-микроэлементов; играл ли именно этот компонент роль фактора, тормозящего фиброгенез, как в случае кварцевых пылей, ска-

зять трудно. В другом эксперименте мы сравнили цитотоксность трех донецких углей: антрацита с выходом летучих все 5% и двух каменных углей близкой стадии метаморфизма (2 и 24,3% летучих), но отличающихся по зольности (соответственно 35,5 и 20%). Ни в тесте с трипановым синим, ни в тесте угнетение ТТС-редуктазной активности макрофагов пыль аграцита не вела себя как более цитотоксичная, а две остальных пыли не отличались одна от другой. Параллельно испытывающиеся кварцитные пыли были, как правило, более цитотоксины, но различие оказалось не столь резким, как ожидалось.

То, что при равных дозах (например, 5 мг пыли на 2,5х1 макрофагов в 1 мл) кварцитная и угольная пыли обладают вполне сопоставимым повреждающим действием, едва ли по воляет согласиться с мнением, что для угля это действие связано не с цитотоксичностью, а с "рабочей гипертрофией" перегруженной фагоцитирующей клетки (Коркина и др., 1985). К тому же повреждающее действие углей и для нефагоцитирующей клетки — эритроцита — оказалось в нескольких наших экспериментах вполне сопоставимым с гемолитической активностью кварцитов. Интересно, что только этот тест выявлял более сильное действие пыли антрацита по сравнению с остальными углями. Таким образом, способность угольных пылей, независимо от содержания минеральных компонентов, оказывать мембранолитическое действие не вызывает сомнения. Вполне вероятно, что это действие, если и не определяет целиком их цитотоксичность для макрофага, то во всяком случае служит одним из ее механизмов. Однако нет достаточных данных ни для утверждения общности молекулярных механизмов самого мембранолитического действия диоксида кремния и угля, ни для убежденности в их принципиальном различии. Так, ране Б. Т. Величковский с соавторами (1979) придавали особое значение кислородсодержащим активным группам на окисленной поверхности частиц углерода (карбокисильным и фенольным радикалам), которые, по их мнению, "способны к образованию во дородных связей и к реакции ионного обмена, подобно силанольным группам на поверхности свободной двуокиси кремния". Действительно, ими было показано, что окисленный образец технического углерода (сажи), содержащий в 2,5 раза больше этих радикалов по сравнению с исходным, более фиброгенен, однако только в ранние сроки после интратрахеального введения крысам, а к 3-месячному сроку разница исчезает. (Цитотоксичность образцов не оценивалась.)

Косвенным аргументом в пользу отличия молекулярных механизмов цитотоксичности диоксида кремния и угольной пыли является то, что PVPNO не влияет на перенос последней из легких в лимфоузлы (Bruch et al., 1977). Отметим также, что при хронической ингаляции крысами смеси угля даже с 40% кварца этот противокварцевый полимер не дал заметного профилактического эффекта (Weller, 1977), хотя перенос кварца в лимфоузлы был, как обычно, ослаблен, что свидетельствует о снижении цитотоксичности данного компонента смешанной пыли. Тем же автором не наблюдалось и лечебного действия PVPNO при экспериментальном антракосиликозе обезьян.

### **НЕКОТОРЫЕ МЕТОДИЧЕСКИЕ ВОПРОСЫ**

Характеристику методологии оценки цитотоксичности фиброгенных пылей как способа прогнозирования их кониозоопасности и поиска различных противопылевых биопротекторов мы оставили для завершающего раздела данной главы потому, что определить место этой методологии в проблеме пневмокониозов можно лишь на базе рассмотренных выше теоретических представлений и экспериментальных данных.

Для оценки цитотоксичности пылевых частиц *in vitro* современными исследователями используются различные критерии: подавление дегидрогеназной активности (ГТС-тест); снижение жизнеспособности, измеряемой по доле клеток, не включающих краситель (чаще всего — трипановый синий); образование гигантских клеток; продукция молочной кислоты; релиз лизосомальных или митохондриальных ферментов в среду культивирования; хемоллюминесценция; накопление продуктов липопероксидации и др. Для проведения этих тестов используются либо свежезвлеченные макрофаги (альвеолярные из БАЛ, но чаще всего — перитонеальные), либо различные стабильные линии макрофагов или макрофагоподобных клеток. В качестве косвенного показателя цитотоксичности широко используется гемолитическая активность пылей, испытываемая на эритроцитарных взвесах.

Анализ литературных данных и наш собственный опыт убеждают, что в рамках каждого конкретного исследования, как правило (хотя и не без исключений), ранговые порядки сравнительной цитотоксичности нескольких пылей, оцениваемые на основе различных тестов, полностью совпадают, причем

технически наиболее простой и легко воспроизводимый тест снижения жизнеспособности дает ту же самую сравнительную оценку, что и более изощренные методы. Некоторые особенности этого теста рассматривались выше. Из двух его модификаций — в суспензии или на монослое прикрепившихся макрофагов — мы отдаем предпочтение первой, так как дефиксация погибших клеток снижает оценку доли жизнеспособных в моно слое после контакта с пылями и сглаживает различия их цито токсичности.

Для тестирования цитотоксичности *in vivo* основное значение имеет изучение БАЛ, причем критериями цитотоксично могут служить как прямые признаки повреждения альвеолярных макрофагов (структурные, тинкториальные, цитохимические), так и связанные с этим повреждением изменения состава внеклеточной жидкости БАЛ: увеличенное содержание белка, лактатдегидрогеназы, лизосомальных ферментов. Наряду с этим косвенным, но весьма надежным признаком разрушения АМ служит усиленная мобилизация нейтрофильных лейкоцитов и тем самым увеличение отношения НЛ/АМ. Следует учесть, что снижение доли жизнеспособных АМ в БАЛ или повышение таковой явно дегенерированных АМ не позволяет учесть долю уже разрушившихся клеток, отражением которой как раз и служит рост показателя НЛ/АМ; поэтому он нередко и оказывается значительно более информативным. Нарастание же перечисленных биохимических сдвигов хорошо коррелирует с нейтрофильным сдвигом, оценить который значительно проще. В хронических экспериментах ценным показателем сравнительной цитотоксичности могут служить накопление пыли в трахеобронхиальных лимфоузлах, реактивные изменения в них (увеличение массы, содержания оксипролина), морфометрическая оценка пролиферативных изменений.

Несмотря на все сказанное о преимуществах и надежности отдельных тестов, необходимо помнить, что каждый из них имеет свои ограничения и свои возможности ошибки. Поэтому, как и во всех других случаях использования ускоренного тестирования *in vitro* или *in vivo* в целях прогнозирования эффектов хронического воздействия вредных веществ, для прогнозирования сравнительной фиброгенности по данным о сравнительной цитотоксичности пылей предпочтительнее пользоваться батареей тестов (Кацнельсон и др., 1993).

Ряд авторов опубликовали результаты, свидетельствующие о низкой корреляции между цитотоксичностью и фиброгеннос-

тью и о недостаточной воспроизводимости оценок цитотоксичности (Woodworm et al., 1982; Chamberlain et al., 1982; и др.). Однако наш опыт позволяет утверждать, что причиной подобного скептицизма является недостаточный учет некоторых обстоятельств как чисто технического, так и принципиального характера, накладывающих определенные ограничения на прогностическую информативность критериев цитотоксичности, которые имеют несомненную ценность лишь в рамках таких ограничений и при вдумчивом учете этих обстоятельств. Основные из них таковы.

1. Нестабильность условий тестирования, в частности, возможность артефактов, связанных со сдвигами pH среды.

2. Неизбежное при действии на замкнутую систему *in vitro*, но меняющееся в зависимости от степени цитотоксичности дозы и длительности действия пыли сочетание феноменов повреждения макрофагов с феноменами активации клеток, еще сохранивших жизнеспособность (глава 5), сочетание, которое может как агgravировать, так и ослабить сдвиг используемого показателя цитотоксичности и тем самым исказить сравнительную оценку пылей. Например, действие ПРМ, как уже указывалось, усиливает накопление продуктов ПОЛ в тест-культуре; показано также, что оно может повысить ТТС-редуктазную активность жизнеспособных макрофагов и тем отчасти маскировать эффект ее общего снижения в культуре, отражающего непосредственное разрушение клеток (Кацнельсон и др., 1984). Свободен от этого недостатка только тест на снижение жизнеспособности, поскольку мы нашли, что под влиянием ПРМ она не повышается.

3. Тормозящее цитотоксичность действие внеклеточных белков и фосфолипидов, которое, судя по некоторым данным, поразному выражено для разных пылей. Например, F. Tilkes и G. G. Beck (1983) нашли, что добавление альбумина к среде ингибировало цитотоксичность угольных и электрокорундовой пылей в большей степени, чем цитотоксичность кварца. Поэтому сравнительная оценка *in vitro*, проводимая, как правило, в отсутствие этих компонентов среды, может оказаться менее объективной, чем оценка цитотоксичности по сдвигам БАЛ.

4. Невозможность на нынешнем уровне знаний надежно различить цитотоксическое действие по его механизмам и, главное, однозначно соотнести определенный механизм повреждения макрофага с последующими механизмами стимуляции фиброгенеза. Представляется несомненным лишь то, что соотноше-

ние это для разных компонентов пылей различно; отсюда двойственный характер влияния металлов на цитотоксичность и фиброгенность кварцсодержащих пылей, расхождения между оценками цитотоксичности и фиброгенности угольных и т. п. целом следует, очевидно, по возможности избегать уверенных прогнозов сравнительной фиброгенности на основании сравнительной цитотоксичности, когда речь идет о пылях, существенно различающихся по механизмам биологической активности отдельных компонентов.

5. Ошибочность сравнительной оценки фиброгенной активности пылей, проводимой без учета особенностей кинетики их задержки в легких (см. выше анализ вопроса о сравнительной цитотоксичности и фиброгенности кварца и кремнезоля, кварца и аэрозолей конденсации диоксида кремния и т. п.).

Однако все сказанное имеет значение только применительно к задачам экспериментально-гигиенической оценки различных пылей. Когда речь идет об одной и той же пыли, обладающей цитотоксичностью и фиброгенностью, моделирование влияния различных "внепылевых" факторов на цитотоксичность *vivo*, безусловно, оказывается полезным для анализа их влияния на восприимчивость к пневмокониозу (см. главу 7), а моделирование влияния различных цитопротекторов на повреждение макрофагов как *in vivo*, так и *in vitro* — высокоинформативным методом скрининговых испытаний средств биологической профилактики и терапии пневмокониозов (см. главу 8).

## Глава 3

### ИММУНОЛОГИЯ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ПНЕВМОКОНИОЗОВ

Не так уж много заболеваний, кроме пневмокониоза, концепция патогенеза которых изучалась бы так продолжительно и столь неоднократно весьма существенно менялась. В течение более 70 лет в литературе дискутируется патогенез пневмокониоза. За эти годы было высказано, обосновано, а затем отвергнуто значительное число гипотез. Не самой старой, но и не такой уж молодой является иммунологическая теория патогенеза силикоза. В отличие от многих других, она не только продолжает разрабатываться, но и привлекает в настоящее время все большее внимание. Кроме того, за последние годы достигнут существенный прогресс в обосновании иммунологической концепции патогенеза других видов пневмокониозов: асбестоза, мегаллокониозов, пневмокониозов от воздействия органической пыли.

Впервые достаточно четко иммунологическая гипотеза патогенеза силикоза была сформулирована известными итальянскими учеными E. C. Vigliani и V. Pernis (1958—1961). Опираясь на данные литературы и материалы собственных исследований, эти авторы в доказательство роли иммунных процессов в развитии силикоза приводят следующие наблюдения за течением болезни у человека, экспериментальные данные опытов на животных, которым вводили диоксид кремния или другие модификации кремнезема через органы дыхания, а также модельных опытов *in vitro*.

1. Течение пневмокониозов у человека по ряду признаков сходно с коллагеновыми заболеваниями типа системной красной волчанки, склеродермии и т. п. (гамма-глобулинемия, утяжеление при присоединении туберкулезной инфекции и т. д.).

2. Состав гиалина силикотических узелков отличается от

других видов гиалина и похож на амилоид (80% его состава представлены белками, причем половина из них приходится на бета- и гамма-глобулины, к которым относятся и антитела), а преципитат белков расположен в петлях коллагена.

3. Силикотический узелок образуется вокруг аккумулярованных макрофагов, фагоцитировавших частицы диоксида кремния, и содержит различные клеточные элементы, в том числе и такие, которые уже в те годы связывали с иммунным процессом: тканевые базофилы и зрелые антителопродуценты (тучные и плазматические клетки, по старой терминологии).

4. Введение кремнезема в организм животных еще до развития фиброза приводит к активации фагоцитов, увеличению бактерицидности сыворотки крови, появлению различных аутоантител, стимуляции антилогенеза в ответ на иммунизацию и к повышению резистентности мышей к последующему заражению микроорганизмами.

5. Повреждение макрофагов диоксидом кремния *in vitro* можно предотвратить действием ингибиторов комплемента, что позволяет считать повреждение фагоцитов комплементзависимым процессом.

Учитывая эти положения, данные литературы о поведении макрофагов при силикозе и факт снижения резистентности к эндотоксинам у мышей после внутривенного введения кварца, E. S. Vigliani и B. Pernis предполагали, что развитие силикоза обусловлено неоднократно повторяющимся актом фагоцитоза частиц кварца АМ с последующим комплементзависимым распадом клетки и выходом из нее "эндотоксинов", подобных эндотоксинам грамотрицательных бактерий, воспринимаемых организмом как аутоантигены, и развитием иммунопатологии. Постулируя эту гипотезу, авторы высказали три возможных варианта индукции иммунного процесса:

- 1) частицы кварца обладают свойствами антигена;
- 2) частицы кварца являются индукторами образования аутоантигенов (хотя бы в виде "эндотоксинов");
- 3) частицы кварца проявляют адьювантные свойства, побуждая к участию в патологическом процессе другие антигены.

Аргументированность каждого положения, логичность и корректность гипотезы итальянских ученых, их уже давно завоеванный авторитет как исследователей проблемы пневмокониозов — все это вкупе произвело в свое время огромное впечатление на научный мир. Их публикации явились катализатором для проведения исследований по проверке и разработке имму-



ологической теории патогенеза силикоза учеными Франции, ЮАР, США, Англии, ФРГ, СССР и многих других стран. При этом долгое время исследования сосредоточивались на проверке предложенных авторами гипотезы трех вариантов индукции иммунного процесса. В то же время, с позиций сегодняшнего дня, очевидно, что в работах E. C. Vigliani и B. Pernis приведены и другие весьма интересные для иммунологии данные, которые могли бы быть отправной точкой для исследования новых направлений проблемы. Например, изучение роли тканевых базофилов и системы комплемента было продолжено спустя 20 лет. Ответ на вопрос о том, почему же привлекли исследователей не эти факты, а высказанные авторами гипотезы три предположения, о которых речь была выше, однозначен: потому, что они отвечали представлениям тех лет об иммунном ответе и аутоаллергии.

Изучение антигенных свойств кварца, хотя и было начато еще в 40-х годах, достигло пика в 50—60-е годы (мы не приводим эти работы, так как сведения о них можно найти в обобщающих публикациях прошлых лет: Величковский, Кацнельсон, 1964; Величковский, 1980; Vigliani, Pernis, 1961, 1962). Именно в эти годы сформировалось представление об аллергии к простым химическим соединениям, вначале как о контактной, а затем как об общем иммунном ответе на эти вещества. Эксперименты с простыми химическими соединениями существенно продвинули теоретическую иммунологию и нашли свое отражение в матричной теории антителигенеза. Эти положения не могли не повлиять на иммунологов и патологов, интересующихся иммунологической проблемой пневмокониозов. Об этом свидетельствуют и методические приемы, применявшиеся при изучении кремнеземов как антигенов: введение их в организм не только и не столько через органы дыхания, что адекватно их поступлению в организм заболевших пневмокониозом, сколько внутривожно, подкожно, внутривенно, внутривентально. Животных (в первую очередь морских свинок как наиболее подходящего вида для изучения аллергии к химическим соединениям, а также кроликов и крыс) "сенсibilизировали" суспензиями высокодисперсной пыли диоксида кремния, различных асбестов или смесью их с белками (аутологичными или ксеногенными). Использовали также белки или макрофаги, предварительно инкубированные с кремнеземами. Развитие иммунного ответа определяли по появлению "антикварцитов" антител (чаще всего в РПГА), реже — кожными пробами, т. е. опять же использовались приемы, принятые в те годы в экспериментальной аллер-

гологии при изучении аллергии к химическим соединениям. Некоторые авторы приходили к убеждению об антигенности кварца если не как самостоятельного антигена, то как составной части его комплекса с белком, что хорошо согласовывалось представлением о механизме сенсибилизирующего действия простых химических соединений. Однако при соблюдении адекватных контролей, тщательной проверке специфичности определяемых антител и кожных реакций типа ГЗТ результат, как правило, был отрицательным. Постепенно к концу 60-х годов сложилось вполне аргументированное представление об отсутствии у кремнезёмов свойств антигенов или гаптен.

Однако в 70-е годы в нашей стране был предложен новый вариант гипотезы об антигенности кремнезёмов (Величковский и др., 1970; Величковский, 1980), а также некоторых других кониозоопасных агентов, например соединений алюминия углерода (Величковский и др., 1979; Домнин и др., 1980). Автор новой гипотезы Б. Т. Величковский исходил из сопоставления свойств полиэлектролитов у полных природных белковых и полисахаридных антигенов с аналогичными свойствами твёрдых полиэлектролитов у частиц кониозоопасных пылей, обусловленных реактогенными гидроксильными, силанольными, карбоксильными или фенольными группами их поверхности. Так сопоставление позволило предположить антигенность кремнезёмов, алюмосиликатов, углеродсодержащих пылей и искусственных промышленных полимеров. Для проверки данной гипотезы проводились эксперименты по сравнительной характеристике фиброгенного действия модифицированных видов промышленной пыли, хотя трудно признать такой путь доказательств достаточно корректным для заключения об их антигенности. Более адекватными были исследования по "аллергологическому" тестированию лиц, имевших профессиональный контакт данными видами пыли или пневмокониозы от их воздействия. Так, были поставлены внутрикожные пробы с коллоидным раствором кремневой кислоты 287 лицам (Величковский, 1980). Среди контрольных лиц воспалительные реакции типа ГЗТ (чисто феноменологическое сходство) были обнаружены у 9% титрованных. В основной группе они наблюдались у 70—75 % практически здоровых рабочих лиц с подозрением на развитие пневмокониоза и почти у половины больных силикозом. Сами авторы расценивали эти результаты как косвенное подтверждение антигенности кварца. Однако эти результаты можно объяснить, не привлекая представления об антигенном действии ди-

оксида кремния. Многими авторами показано, что лица, имевшие профессиональный контакт с кониозоопасными пылями, и животные, которым вводили кремнезем, отвечают воспалительными реакциями, внешне похожими на ГЗТ, на внутрикожное введение аллогенного и ксеногенного нативного и агрегированного гамма-глобулина, антицитотоксических сывороток, в том числе и сыворотки против видоспецифических белков (Герасименко, Кацнельсон, 1966; и др.).

Второе подтверждение своей гипотезы Б. Т. Величковский (1980) видел в опытах его ученицы Н. В. Варзиной по изучению возможности сенсibilизации животных физико-химическими аналогами кремнезема: поливинильным спиртом и полиметакриловой кислотой той же молекулярной массы. Первый из них был не способен к диссоциации и не вызывал у животных образования иммунных антител. Полиэлектrolит полиметакриловая кислота в относительно больших дозах также не индуцировала антителогенез, но в малых вызывала иммунный ответ. Обсуждая эти данные, Б. Т. Величковский приходит к заключению, что в результате длительного поступления диоксида кремния или другого твердого промышленного полиэлектролита, приводящего к развитию пневмокониоза, антигенные свойства их не могут реализоваться и развивается иммунологическая толерантность.

В дальнейшем ни сам автор, ни кто другой к этой гипотезе не возвращались. Зато твердые синтетические полиэлектролиты (полианионы и поликатионы) с аналогичными функциональными группами привлекли внимание как адъюванты, т. е. неспецифические усилители иммунного ответа, при создании радиопротекторов и химических вакцин. Следовательно, гипотезу Б. Т. Величковского можно рассматривать как одно из подтверждений адъювантного действия кремнеземов и других близких к ним по строению агентов. Уместно заметить, что сами исследователи, "подкинувшие" ученым мысль об антигенности диоксида кремния, в поздних работах, опираясь на его свойства полианиона, пишут об адъювантном действии кремнеземов (Pernis, Vigliani, 1982).

Вопрос о кремнеземсодержащих пылях как об антигенах можно считать закрытым. За прошедшие годы никто не описал аллергии от воздействия кремнезема ни в эксперименте на животных, ни у человека.

Второе предположение о причине развития иммунных процессов при силикозе, высказанное итальянскими учеными, каса-

лось развития аутоиммунных процессов и также было вполне в духе времени. 50—60-е годы были годами расцвета учения аутоиммунных заболеваний. Любые аутоантитела, обнаруженные у больного, рассматривались как доказательство аутоиммунной природы заболевания. Напомним, что представление о физиологическом аутоиммунитете как о звене гомеостаза сформировалось значительно позже, в 70-е годы. Это учение не изменило возможность развития аутоагрессии, но существенно сузило ее рамки. По современным представлениям, признаками аутоагрессии могут служить появление аутоантител в высок титрах против пораженного органа совместно с иммунными комплексами в избытке аутоантигенов, циркулирующих в крови, усиление антителозависимой цитотоксичности (АЗКЦТ) против тканей организма. Для аутоиммунной патологии характерна также циркуляция в крови аутоантигенов, образующихся в пораженной ткани.

В свете этого представления и рассмотрим накопление в литературе данных по проявлению аутоиммунных реакций при экспериментальных пневмокопниозах.

Одним из важных направлений этих исследований явилось изучение антигенной перестройки ткани легкого. Хотя данные исследования начинались некоторыми авторами в целях поиска специфического "кварцевого" антигена, результаты их были таковы, что послужили на благо разработки роли аутоиммунных процессов при пневмокопниозах. Изложение этих работ удобнее начать с разбора данных об антигенах легких, полученных с помощью метода Л. А. Зильбера, известного как метод активной анафилаксии с пробой на полноту десенсибилизации. Этот метод позволяет определять антигены *in vivo* по развитию анафилактического шока у сенсibilизированных каким-либо набором антигенов морских свинок в ответ на разрешающее введение его после десенсибилизации вторым субстратом, содержащим лишь часть антигенов первого. Десенсибилизирующие инъекции повторяют до полного истощения антител ко всем; антигенам второго субстрата, так что анафилактический шок при разрешении может быть вызван лишь образованием иммунных комплексов с теми антигенами, которые отсутствовали во втором субстрате, использованном при десенсибилизации. Этот метод удобен при изучении биосубстратов с неизвестной смесью антигенов, в том числе легких, содержащих множество межвидовых, видовых, межорганых и органных антигенов, полностью химически не охарактеризованных до настоящего време-

ни. Например, только в нуклеопротеидной фракции легких крыс наша сотрудница Е. В. Васильева выделила девять антигенов, в том числе два органоспецифических, а польские авторы обнаружили в легких здорового человека 28 антигенов (Coscicki et al., 1973).

Исследования по методу Л. А. Зильбера были проведены нами при сравнении антигенов нуклеопротеидной фракции легких крыс Август с экспериментальным силикозом и бериллиозом Алексеева, Волкова, 1967) и антигенов солевых экстрактов легких беспородных крыс с экспериментальным силикозом и асбестозом (Герасименко, Кацнельсон, 1966). Исследования показали, что еще до развития пневмокониоза на 2-е сутки после внутритрахеального введения 25—30 мг диоксида кремния или 2,5 мг оксида бериллия часть нормальных антигенов замещается новым антигеном, общим для обоих пневмокониозов. При формировании силикотических узелков или бериллиевого гранулематоза (30—90-е сутки) появляется новый общий антиген, не идентичный первому сроку. Кроме того, при экспериментальном бериллиозе образуются специфические антигены, не свойственные силикотическому легкому, а при экспериментальном силикозе — также антигены, отличные от бериллиозных. Специфичность бериллиозного антигена понятна: как показали иммунохимические исследования и опыты по методу Л. А. Зильбера, в которых сравнивали их с искусственно приготовленными бериллийсодержащими антигенами, в состав специфического бериллиозного антигена у опытных крыс входил ион бериллия. Природа свойственного только силикозному легкому антигена менее ясна. Но так как еще никому не удалось найти "кварцевый" антиген, то логично предположить или сохранность большего числа нормальных антигенов, или появление еще одного неспецифического аутоантигена. В эти же сроки при экспериментальном асбестозе, развившемся после внутри-трахеального введения 50 мг хризотил-асбеста, не удалось обнаружить каких-либо антигенов, отсутствующих в солевом экстракте легочной ткани крыс, получивших 50 мг диоксида кремния. Однако через 6 мес и при асбестозе был обнаружен антиген, отсутствующий в силикозном легком этого же срока.

Если образование бериллийсодержащих антигенов вполне закономерно, поскольку бериллий является сильным химическим аллергеном (Алексеева, 1987), то возникает вопрос, почему же в период морфологически выраженного пневмокониоза отличаются друг от друга антигены силикозного и асбестозного

легких? Иммунофоретические исследования солевых экстрактов легких крыс и морских свинок выявили, что через 1,5-3 мес после внутритрахеального введения диоксида кремния появляется новый аутоантиген с подвижностью альфа-глобулина (Варзина и др., 1972, 1974; Соопер, 1959). Интересно, что у больных силикозом и асбестозом в экстрактах легких обнаружил дополнительный антиген, представленный гликопротеидом с электрофоретической подвижностью альфа-глобулина на фоне потери 18 нормальных антигенов (Coscicki et al., 1973; Coscicki Wlodarczyk, 1975). В то же время Н. В. Варзина с соавтора (1974) через 7,5 мес после введения кристобалита обнаружили дополнительный антиген с электрофоретической подвижностью бета-глобулина, отсутствующий на этот срок после введения кварца. Логично предположить, что и при 6-месячном асбестозе может появиться неспецифический аутоантиген, отличный от аутоантигена силикотического легкого. Следует иметь в виду, что метод Л. А. Зильбера, зависящий от реактивности реципиентов антигенов, на которых исследуют анафилактический шок, уступает по своей чувствительности современным методам иммунохимии, в частности иммунофорезу в полиакриламидном геле. Используя эту методику, В. Kulonen с соавторами (1983) обнаружили в гомогенатах легких крыс после внутритрахеального введения 50 мг диоксида кремния большое число дополнительных белков и пептидов, начиная с первых и по 180-е сутки опыта. При этом динамика их содержания была различной: так, концентрация агрегированной формы РНК-аз продолжала нарастать, а других фракций этого фермента постепенно уменьшалась. Авторы расценивают первый пик увеличения концентрации этих субстанций в гомогенатах легких, приходящийся на первые дни после введения пыли, как результат миграции в легкие клеток воспаления. Можно полагать, что дополнительный антиген, обнаруженный нами на 11-е сутки после введения пыли и не зависящий от ее природы, относится именно к этим воспалительным белкам, что и позволило обозначить его на схеме и изменения антигенной структуры легких при пневмокониозах литерой В (рис. 3.1). Возможно, что общий для всех изученных видов пневмокониозов антиген, выявляемый на 30—90-е сутки идентичен фиброгенному фактору, накопление которого именно в этот срок наблюдали Е. Kulonen с соавторами. Однако, поскольку это лишь логическое заключение, на схеме все новые неспецифические антигены обозначены литерой П (пневмокониотические).

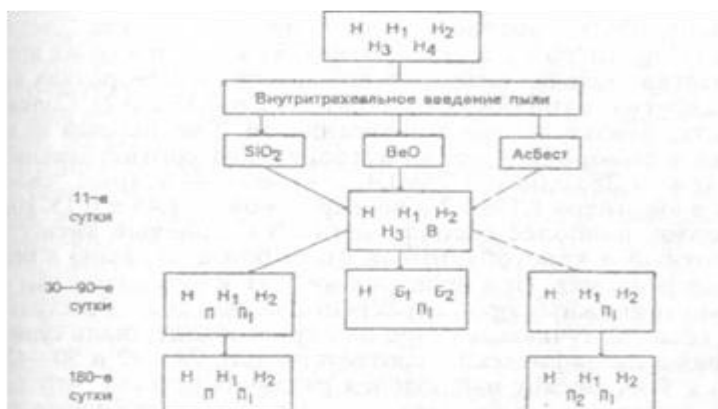


Рис. 3. 1. Схема изменения антигенной структуры легких у крыс с экспериментальным силикозом, бериллиозом и асбестозом.

Н, Н<sub>1</sub>, Н<sub>2</sub>, Н<sub>3</sub>, Н<sub>4</sub> — антигены нормы; В — дополнительный неспецифический антиген ранней (воспалительной) стадии; П, П<sub>1</sub>, П<sub>2</sub>, — дополнительные неспецифические антигены пневмокониотической стадии; Б<sub>1</sub>, Б<sub>2</sub> — бериллийсодержащие антигены; сплошными стрелками обозначена последовательность изменений, прерывистыми — вероятная последовательность

Вообще следует заметить, что дополнительный неспецифический антиген может быть результатом накопления или синтеза *de novo* медиаторов воспаления, а также представлен как антигенами мигрирующих в легкие клеток, количество которых в норме ничтожно, так и перераспределением межорганных антигенов, что описали при экспериментальном бериллиозе В. Васильева (1972), а при силикозе Б. К. Скирко и В. С. Коростелева (1966). А поскольку при введении различных модификаций кремнезема или тем более при других фиброгенных пылях экспериментальный пневмокониоз развивается с различной скоростью и интенсивностью, то данные изучения относительной специфичности аутоантигенов на первый взгляд могут быть противоречивыми. Так, при изучении перекрестных аутоиммунных реакций у крыс после внутритрахеального введения 50 мг кварца и других кристаллических модификаций диоксида кремния — тридимита и кристобалита — была отмечена определенная специфика в зависимости от действующего агента ацнелсон и др., 1967; Герасименко, Кацнельсон, 1976). При определении аутоантител с использованием в РПГА в качестве антигенов солевых экстрактов легких крыс с соответствующим

видом пневмокониоза было показано, что в сыворотке крови крыс, запыленных кварцем, больше антител против "своего" антигена ( $\log_2$  титра  $1,2 \pm 0,06$  против  $0,81 \pm 0,3$ ), и в то же время этот антиген выявлял меньше всего антител в сыворотках крови крыс других групп ( $\log_2$  титра  $0,81 \pm 0,2$  и  $0,43 \pm 0,2$ ). Солевые экстракты близки по «своей» антигенности. Так, первый из них выявлял в сыворотках крови аутоантигена соответственно в  $\log_2$  титрах  $1,28 \pm 0,08$  и  $1,75 \pm 0,4$ , а второй — у крыс "своей" группы в  $\log_2$  титра  $1,19 \pm 0,2$  и перекрестной —  $1,45 \pm 0,15$ . Иными словами, наиболее специфичен был кварцевый антиген, 1 тридимитный и кристобалитный были более активны в перекрестных реакциях. При проверке же ГЗТ к аутоантигенам методом внутрикожных проб перекрестные реакции на экстракты легких крыс, получивших кварц или кристобалит, были существенно ниже специфических: соответственно, 78—92 и 50—43%. Однако к 9-му месяцу наблюдения различия исчезли, что лишний раз подчеркивает влияние стадии развития легочного процесса на антигенную структуру легких при пневмокониозах различной этиологии. Оценивая выявленные различия в реакции животных, нельзя не согласиться с G. S. Davis (1986), писавшим, что "модели на животных или клеточных культурах сжимают события (по сравнению с заболеванием человека — О.А.), но привносят артефакты".

Как ни сложна трактовка поисков аутоантигенов при экспериментальных пневмокониозах, можно с полной уверенностью утверждать, что при них есть материальная база для развития аутоиммунных реакций. Конечно, не все обнаруженные аутоантигены будут повинны в их развитии: в первую очередь, иммунный ответ существенной силы будет направлен на те из них, которые вообще в здоровом организме находятся в ничтожном количестве, не попадают в ток крови и к которым не сформирована естественная иммунологическая толерантность. Кроме того, забегая вперед, следует упомянуть и об обязательной ингибиции супрессорной функции иммунной регуляции. Как только супрессия механизмов иммунологического надзора ослабевает, начинают усиливаться, превышая уровень гомеостаза, иммунные реакции против собственных тканей, в том числе и тех, к которым в здоровом организме есть иммунологическая толерантность.

Данные об аутоиммунных реакциях при развитии пневмокониозов получены в основном при клинических наблюдениях и будут описаны в следующей главе. Не так много, но все же до-



статочно для того, чтобы считать, что и экспериментальным моделям на животных свойственна аутоиммунная реакция, в литературе имеются описания поиска аутоиммунных антител и клеточных реакций после внутритрахеального введения оксида кремния или в процессе длительных ингаляций кониозоопасных пылей. Не все исследователи смогли обнаружить аутоиммунные сдвиги при экспериментальном силикозе, однако отрицательные результаты чаще всего зависели от неудачного выбора методов, использования мало активных антигенов (Webster, 1966). У крыс при внутритрахеальном введении 50 мг оксида кремния аутоантитела к соевым экстрактам аллогенного легкого обнаруживали уже со второго месяца (Арегинский и др., 1962; Варзина, Кацнельсон, 1975; Doll et al., 1980), при трехкратном введении 15 мг новозеландским кроликам — уже через неделю и вплоть до конца наблюдения (Stankus, Salvaggio, 1980). Кроме того, у животных с силикозом обнаруживали положительные аутоиммунные тесты повреждения нейтрофилов и торможения миграции лейкоцитов, интенсивность которых нарастала по мере увеличения срока с момента запыления (Казанцева, 1978). При этом все авторы отмечали большую выраженность реакций белковых молекул, приводящих к открытию ранее маскированных легких. Исследованиями Н. В. Варзиной и Б. А. Кацнельсона (1975) показано, что антигенность экстракта можно увеличить и инкубацией его при комнатной температуре, авторы предполагают частичный аутолиз при использовании экстрактов силикозных, а не здоровых аллогенных детерминант. Обычно же используют суточные экстракты. Аутоантитела ревматоидного типа были выявлены и у морских свинок после внутритрахеального введения им оксида кремния (Esber, Burrell, 1967). При ингаляционном воздействии кварца у крыс в период развития силикотических узелков (5—7-й месяц) появлялись цитолизины против аутоэритроцитов и клеток печени, что можно расценить как возможность перекрестных реакций межорганных антигенов (Петрова, Белобрагина, 1980). Стимуляцию спонтанных бляшкообразующих клеток обнаружили при ингаляции мышами асбеста (Gaumer et al., 1980) и внутривенном или внутривнутрибрюшинном введении крысам пыли магнезита (Reichrtova, Takas, 1977).

Для изучения аутоиммунных реакций при экспериментальном силикозе применялся еще один методический прием: введение различных противотканевых сывороток. Следует заметить, что серотерапия неинфекционных заболеваний имеет долгую и

печальную историю: большей частью авторы получали результат, прямо противоположный ожидаемому. Однако для прояснения некоторых сторон патогенеза заболеваний, которые пытались лечить сыворотками, эти опыты были весьма полезны. Хотя надо признать, что обычно польза становилась очевидной лишь при ретроспективном анализе, т. е. по мере пополнения знаний о номенклатуре и свойствах сывороточных белков и механизмах иммунной регуляции. Не избежала этой участи и серотерапия силикоза.

Во-первых, часть авторов использовала ксеногенные сыворотки, иммуномодулирующее действие которых в первую очередь зависит от чужеродных белков, т. е. антигенов, не связанных с силикозом. Тот факт, что введение лошадиной сыворотки, как правило, приводило к утяжелению пневмокониоза (Иванова, Островская, 1959; Овчаренко, 1965; Powell, Gough, 1959), можно полностью отнести за счет выраженной сенсibilизации организма сильными белковыми антигенами. Аналогичные результаты на крысах с 4—6-месячным силикозом получила В. А. Кочукова (1965) после одного—двух курсов введения им кроличьей цитотоксической сыворотки в дозе 0,5 мл на инъекцию. Увеличение числа силикотических узелков и интенсивности фиброза сопровождалось ингибицией фагоцитарной функции макрофагов легких и перитонеального экссудата. Иные данные были получены этим же автором от введения цитотоксической сыворотки в малых дозах (0,0005 или 0,1 мл). В этих опытах даже при применении трех курсов инъекций наблюдались активация фагоцитарной функции альвеолярных и перитонеальных макрофагов и замедление силикотического процесса. Цитотоксическая сыворотка, как известно, содержит антитела против видоспецифических органических и межорганоческих антигенов, антител именно против ткани легких в ней ничтожно мало. Учитывая, что силикоз В. А. Кочукова создавала интратрахеальным введением 25 мг диоксида кремния, нельзя объяснить задержку патологического процесса ускоренным выведением пыли из легких. Можно полагать, что небольшое количество перекрестно реагирующих антител способствовало некой степени репарации функционального состояния АМ, уменьшало их гибель и тем самым выход ПРМ, а также, хотя бы частично, восстанавливало гомеостатический механизм их супрессорного влияния на синтез коллагена. Действие могло быть опосредовано и через Т-лимфоциты. При этом следует подчеркнуть малое количество антител, ибо терапевтический эффект мог воспро-

изводиться только в узком диапазоне доз. Это положение подтвердили и последующие опыты В. А. Кочуковой с антилегочными сыворотками, которые также вводились в малых дозах и в те же сроки, что и цитотоксические сыворотки. В данных экспериментах автор не смогла отметить какого-либо влияния от использования сыворотки против легкого здоровой крысы, но наблюдала тенденцию к аgravации силикоза у крыс, получивших сыворотку против силикозного легкого. В этих условиях мог проявиться цитотоксический эффект на макрофагах и лимфоцитах легких. Он тем более вероятен, что использование радиоактивной метки позволило обнаружить максимальную адсорбцию сыворотки именно в тканях легких. По данным I E. Kaiman (1963), введение антилегочных сывороток здоровым крысам приводит к развитию в легких очага воспаления типа ГЗТ. Кроме того, легкие животных с экспериментальным силикозом аккумулируют и другие белковые антигены, например сывороточный альбумин (Gartner et al., 1966). Роль количества антилегочных антител в иммуномодулирующем эффекте при силикозе поддерживает сравнение титров и кратности введения сих эффектом. Так, В. А. Кочукова наблюдала утяжеление силикоза от многократного введения сыворотки с титром 1:100— 1.1200, а А. G. Heppleston (1962) не выявил какого-либо эффекта от однократного применения тоже кроличьей сыворотки против силикозного легкого крысы с титром 1:64.

Таким образом, несмотря на мало подходящую аранжировку опытов — введение аутоантител совместно с ксеногенными сильными антигенами, — все же удалось не только продемонстрировать иммуномодулирующее влияние противотканевых антител, особенно против пораженного силикозом легкого, но и определить, что эффект зависит от дозы введенных антител.

Чтобы избежать этих трудностей, Э. В. Петрова с соавторами (1983) использовали аллогенные сыворотки крыс с экспериментальным силикозом. Однако и в этом случае исследователя подстерегают трудности при трактовке результатов, поскольку такие сыворотки содержат не только антитела против нормальных и пневмокониотических антигенов легкого, но и повышенное количество циркулирующих в крови антигенов, иммунных комплексов с ними, а также так называемые автономные рецепторы, или R-белки, обладающие иммунорегуляторным действием. Исследования Э. В. Петровой с соавторами проводились на модели силикоза, вызванного ингаляциями диоксида кремния в значительной концентрации ( $150 \text{ мг/м}^3$ ) в течение 6 мес. Сыво-

ротки получили от крыс с начальной стадией силикоза (через 20 дней после внутритрахеального введения 50 мг диоксида кремния) и для контроля от интактных животных. Их вводили крысам опытных групп 4 раза в дозе 2 мл внутримышечно с интервалами. Такое воздействие не повлияло на количество отложившейся в легких пыли и на интенсивность пневмокониотического процесса у большинства животных. В то же время в контрольной группе запыленных крыс, которые получали сыворотку здоровых животных, было достоверно ниже содержание оксипролина и липидов в ткани легких при аналогичной степени отложения в них пыли. Несмотря на различия в интенсивности фиброза в легких, в региональных (трахеобронхиальных) лимфатических узлах у крыс обеих групп наблюдалось существенное увеличение содержания оксипролина и липидов по сравнению с крысами, подвергавшимися ингаляции кварца без введения сывороток. Как же можно оценить эти результаты? С чем они связаны? Для ответа на этот вопрос авторы изучили иммунореактивность животных обеих групп, выявив уменьшение доли нейтрофилов и их фагоцитарной активности в БАЛ, увеличение числа Т-лимфоцитов в тимусе, селезенке и трахеобронхиальных узлах (у крыс контрольной группы оно даже достигло нормы), а также существенное ослабление реакций типа ГЗТ на внутрикожное введение солевых экстрактов из силикозных и здоровых легких крыс. Все явления были более интенсивными в группе животных с ослабленным силикотическим процессом легких.

С учетом этих данных можно провести ретроспективный анализ полученных Э. В. Петровой с соавторами результатов. В сыворотке крови интактных крыс все упоминавшиеся иммуномодуляторы находились в пределах физиологической нормы, а в сыворотке крови крыс с 20-дневным силикозом, естественно, в повышенном, при этом в них должны были относительно преобладать антитела против ПРМ и других субстанций макрофагов, иммунные комплексы, а также Рч-белки. Как антитела, так и особенно R-белки и иммунные комплексы обладают супероксиддисмутазной активностью (Петяев, Кульберг, 1988) и тем самым ослабляют эффект активных форм кислорода, выделяющихся при акте фагоцитоза частиц пыли макрофагами и нейтрофилами. Наступающее в результате этого улучшение функции макрофагов приводит к меньшему выходу ПРМ и ослаблению привлечения нейтрофилов.

Но возникает вопрос, почему же такой эффект был значи-

тельно более выражен при введении сыворотки крови интактных крыс? Вероятно, стимуляция гомеостатических механизмов резистентности лучше достигается при дополнительном введении естественных иммуномодуляторов. Ведь тканевые антигены, антитела против них и иммунные комплексы в сыворотке крови животных с 20-дневным силикозом содержали не все нормальные компоненты вследствие исчезновения части нормальных антигенов легкого.

Относительное преобладание аутоантител над тканевыми антигенами в сыворотках крови как от интактных животных, так и от пораженных силикозом могло служить индуктором еще одного защитного процесса. Известно, что с антителами взаимодействует только Т-хелпер, несущий антиидиотипические рецепторы, которые возбуждаются при акте распознавания антигена и передают сигнал Т-супрессорам антиидиотипическим (подобным антителам по своему активному центру) рецепторам. Возбуждение последних имеет целью затормозить реакцию, сделать ее конечной. Следовательно, введение в организм антител будет способствовать стимуляции супрессорных реакций. В рассматриваемых опытах этот феномен проявился ослаблением реакций типа ГЗТ и некоторым затормаживанием пневмокониотического процесса. Кроме того, избыток антител способствует образованию крупных легко выводимых из организма иммунных комплексов.

Заключая анализ материалов Э. В. Петровой с соавторами<sup>1</sup>, следует подчеркнуть очевидность поломки гомеостатических механизмов аутоиммунитета при развитии экспериментального силикоза, в частности недостаточность супрессорного действия, нарушение функционального состояния макрофагов и ослабление барьерной функции регионарных лимфатических узлов.

Второй вывод, вытекающий из этих материалов, — это возможность иммунокоррекции данных механизмов. В связи с этим представляет интерес исследование, проведенное в той же лаборатории (Петрова, Ельничных, 1987) в целях иммуномодуляции силикоза с помощью трансплантации иммунокомпетентных клеток. Схема опытов была аналогичной предыдущим экспериментам с тем лишь отличием, что вместо сыворотки крови крысам трансплантировали аллогенные клетки костного мозга или

<sup>1</sup>Следует подчеркнуть, что трактовка, которую дают своим результатам сами авторы, существенно отличаются от приведенной выше. Читатель может найти ее в статье Э.В. Петровой с соавторами (1983).

трахеобронхиальных узлов крыс с 20-дневным силикозом и для контроля — интактных животных. Трансплантация клеток костного мозга не оказала существенного влияния ни на содержание диоксида кремния в легких и регионарных лимфатических узлах ни на выраженность фиброза в этих органах, хотя и есть данные о том, что воздействие кварца способствует приживлению трансплантированных клеток костного мозга (Lotzova, Gudkovicz, 1974). Авторы логично делают вывод о невозможности модуляции пневмокониоза предшественниками иммунокомпетентных клеток. А поскольку трансплантация повторялась 4 раза в течение почти трех месяцев, то можно думать об ингибции в организме крыс с силикозом фактора созревания КОЭ. Иные данные были получены при трансплантации лимфоидных клеток: в этих сериях зарегистрирован четкий иммунокорректирующий эффект. Во-первых, в трахеобронхиальных узлах снизилось количество диоксида кремния до уровня интактного контроля. Во вторых, обнаружено ослабление фиброза не только в регионарных лимфатических узлах, но и в легких, несмотря на то, что в них количество диоксида кремния осталось на уровне животных с силикозом без какой-либо иммунокоррекции. Как и в опытах по сероиммунокоррекции, в данных исследованиях оказались более эффективными ткани интактных животных. Положительный эффект от трансплантации лимфоидных клеток сопровождался и нормализацией соотношения Т- и В-лимфоцитов в селезенке, легких и трахеобронхиальных лимфатических узлах.

Подводя итог этому разделу, следует подчеркнуть, что приведенные материалы подтвердили активацию аутоиммунитета животных с пневмокониозами, изменение антигенной структуры легких, а также, судя по результатам опытов по иммунокоррекции с помощью противотканевых сывороток и трансплантации иммунокомпетентных клеток, ослабление супрессорных сигналов, регулирующих аутоиммунитет.

Третьим предположением Е. С. Vigliani и В. Pernis о причине включения иммунных механизмов в патогенез силикоза было положение о стимуляции кварцем как адьювантом иммунного ответа на любые антигены. Начало исследований по изучению адьювантного действия кониозоопасных пылей приходится на 50—60-е годы, т. е. годы формирования учения об адьювантах (усилителях иммунного ответа), в частности, при изучении простых химических соединений. В то время были известны адьюванты из минеральных масел, вазелина, ланолина, парафинов, а также бактериальной природы (вакцины БЦЖ и коклюшная).

В экспериментальной иммунологии и аллергологии широко применяли адьюванты Freund (неполный из смеси вазелинового масла и ланолина и полные, в которые еще добавлялась убитая нагреванием вакцина БЦЖ). При изучении адьювантов использовали приемы одновременного и последовательного введения адьюванта и тест-антигена, по выраженности иммунного ответа к которому и судили о силе адьюванта.

С применением этих приемов и было начато изучение адьювантного действия оксида кремния, причем обычно в качестве тест-антигена выбирали кристаллический яичный альбумин. Уже в первых работах было продемонстрировано усиление антителогенеза к тест-антигену (Antweiler, 1961; Pernis Paronetto, 1962; и др.). Исследованиями D. Mancino с соавторами (1977, 1983) было показано, что усиление продукции иммунных антител к яичному альбумину или химическому аллергену 2,4-ДНХБ можно достичь на разных лабораторных животных (морских свинках, мышах беспородных и Balb/c) при подкожном и внутрибрюшинном введении различных модификаций кремнеземов (аэросил, кристаллический кварц). Авторы определяли реактины классов JgE и JgG. Пытаясь понять механизм адьювантного действия диоксида кремния, D. Mancino с соавторами (1983) использовали введение 4 мг поливинилпиридина-ТМ-оксида за 2 и 24 ч до иммунизации и введения кварца, при этом наблюдали достоверное понижение титров антител, особенно класса IgE (с И $\Sigma$ ?до 1:20). Отсюда можно сделать вывод о том, что адьювантное действие кремнеземов в какой-то мере связано с макрофагом, который и считают точкой приложения данного препарата. Поскольку защита этим препаратом снимала стимуляцию антителогенеза, можно предположить, что причиной ее был дефект супрессорной функции фагоцитировавших частицы кварца макрофагов. Следует напомнить, что такая логическая посылка была уже высказана нами при обсуждении аутоиммунных реакций.

Не останавливаясь на аналогичных работах других исследователей, необходимо лишь упомянуть о возможности усиления, кроме синтеза антител, также и неспецифических гамма-глобулинов при введении в подколенный лимфатический узел одной лапы суспензии тридимита, а другой — дифтерийного токсоида не только взрослым животным, но и новорожденным крольчатам с неполноценной иммунной системой (Pernis et al., 1963), что лишний раз подчеркивает глубину растворения синтеза иммунных белков при введении оксида кремния.

Мы уже упоминали о полианионной природе кремнезёмов как об одной из возможных причин их адьювантного действия. В связи с этим уместно остановиться на свойствах полимеровполианионов, используемых как адьюванты при конструировании высокоэффективных вакцин. Таким адьювантам свойственны: 1) усиление миграции КОЕ, т. е. плюрипотентных стволовых клеток, в селезенку и пролиферация в последней; 2) усиление пролиферации В-лимфоцитов и их дифференцировки в Ig-секретирующие клетки; 3) усиление хелперной и отмена супрессорной функции макрофагов; 4) стимуляция миграции Т-лимфоцитов из тимуса, но не их пролиферация; 5) усиление кооперации Т—В-лимфоцитов (Петров и др., 1986).

Рассмотрим, насколько кониозоопасные пыли соответствуют этому представлению об адьювантах-полианионах. Судя по упомянутым работам, в отношении стимуляции В-клеток имеется полное соответствие. В отношении реализации диоксидом кремния первой позиции об усилении миграции и пролиферации КОЕ с определенностью судить трудно: уже упоминающиеся данные Э. В. Петровой и Л. Н. Ельничных (1987) свидетельствуют о неспособности приживления трансплантированных клеток костного мозга, т. е. о неблагоприятных для пролиферации КОЕ условиях, а материалы Е. Lotzova, G. Gudkowicz (1974), наоборот, об уменьшении реакции отторжения. Ускоренную миграцию КОЕ в селезенку поддерживает факт активации пролиферации В-лимфоцитов и антителогенеза.

Сложен вопрос и о функциональном состоянии макрофага. Что касается отмены его супрессорного эффекта, то мы уже дважды упоминали об этом, хотя и опирались лишь на логические умозаключения. Но имеются и противоречащие факты. Так, D. Surcel с соавторами (1980, 1987) в опытах *in vitro* наблюдали усиление супрессии обработанными кварцем перитонеальными макрофагами бласттрансформации лимфоцитов и их миграции в тесте торможения миграции под влиянием ФГА. Используя ингибитор простагландинов, которые, как известно, опосредуют супрессорную функцию макрофагов (Rich et al., 1987), авторы смогли восстановить нормальную силу ингибирующего действия. Следовательно, эти данные свидетельствуют, скорее, в пользу активации супрессорного эффекта макрофагов в их взаимодействиях с лимфоцитами при воздействии диоксида кремния. Следует лишь иметь в виду, что данные материалы получены не на модели силикоза, а при культивировании клеток в камерах *in vitro*. В таких условиях доза частиц кварца на макро-



фаг выше, чем в легких, а следовательно, нельзя исключить цитоксического повреждения мембраны макрофагов и повышенного выхода из клетки супрессорного фактора. В то же время Y. Oghiso (Oghiso, Kubota, 1987) не смог выявить какого-либо действия суспензий кварца и асбеста на супрессию макрофагами пролиферации Т-лимфоцитов под влиянием Кон-А. Эти противоречия можно примирить, если допустить нарушение М—Т-лимфоцит клеточных взаимодействий, проявление которого во многом зависит от условий опыта. Более четкие результаты получены при изучении хелперной функции макрофагов, которая, как уже упоминалось, стимулирована у нетоксичных полианионов-адьювантов. Лишь отдельные авторы не смогли отметить активации этой функции под влиянием кремнеземов, но зато они не наблюдали и ее ингибиции. Так, по данным F. Molió (1965), 48-часовая инкубация с частицами диоксида кремния кроличьих макрофагов, предварительно примированных *in vitro* микробным антигеном, не нарушила их антигенпредставляющей роли. Используя другие модели, многие авторы обнаружили усиление хелперной функции макрофагов под влиянием частиц кремнезема (опыты *in vitro*) или развития пневмокоциоза (опыты *in vivo*). Например, описана стимуляция конканавалинзависимой пролиферации Т-лимфоцитов под влиянием супернатанта макрофагов, предварительно инкубированных совместно с частицами кварца или асбеста, но не диоксида титана (Oghiso, Kubota, 1987). При этом авторы наблюдали усиленное выделение ИЛ-1. Взаимодействие АМ и обогащенного Т-лимфоцитами пула селезеночных клеток крыс с 5—7-месячным асбестозом исследовали в сингенных и аллогенных комбинациях, выявивших стимуляцию их взаимодействия, которая в первые 22 ч культивирования выражалась аттракцией лимфоцитов на АМ (Miller et al., 1979), затем пролиферацией клеток селезенки без каких-либо дополнительных стимуляторов (Kagan, Miller, 1980). Усиление аттракции тимоцитов на аллогенных перитонеальных макрофагах (реакция гроздеообразования), предварительно проинкубированных в течение 2—24 часов в супернатантном ПРМ, наблюдала Л. И. Привалова (1986). Этот же автор в опытах на мышах С57В1/6 и гибридах С57В1/6 х СВА/Ф и мышах DBA/2 и гибридах DBA/2 х СВА/Ф продемонстрировала усиление реакции трансплантат против хозяина со стороны тимоцитов, предварительно культивированных с перитонеальными макрофагами одной из родительских линий в присутствии ПРМ. Данные Л. И. Приваловой

позволяют считать, что стимуляция хелперной функции макрофагов при силикозе в определенной мере может быть опосредована ПРМ. Однако *in vivo* ситуация более сложная. Так, А. Ríos и Р. Simmons (1972) в опытах на животных с силикозом наблюдали, наоборот, подавление трансплантационного иммунитета» причем ингибицию отторжения кожного лоскута можно было отменить поливинилпиридином-N-оксидом, т. е. стабилизируя мембрану клетки и, следовательно, уменьшая выход ПРМ. Конечно, трудно сопоставлять эти данные, поскольку авторы не выделяли ни хелперный, ни супрессорный макрофагальные факторы, а их присутствие оценивали по эффекту. И условия воздействия были различными, и макрофаги использовали без определения их фенотипа, а по данным Y. Oghiso (1987), пролиферацию Т-лимфоцитов супрессируют макрофаги, имеющие большую скорость седиментации в градиенте плотности по сравнению с макрофагами-хелперами.

Таким образом, результаты не очень многочисленных опытов по изучению регулирующих иммунный ответ свойств макрофагов при воздействии кремнеземов не позволяют с полной уверенностью утверждать, что этим клеткам присущи эффекты, которые они проявляют в присутствии нетоксичных полианионов-адъювантов: понижение супрессорного влияния наблюдалось далеко не во всех опытах, а выявленная в эксперименте стимуляция хелперной функции осложняется в своей трактовке данными Л. И. Приваловой о возможности модулирования хелперного эффекта под влиянием ПРМ, в которых основным действующим началом являются липиды, а не белки. Однако несомненно лишь одно: хелперно-супрессорные эффекты макрофагов нарушаются при развитии пневмокониозов и при действии кремнеземов *in vitro*. Затруднение с трактовкой экспериментальных данных обусловлено также возможностью фазовых изменений регуляторных свойств макрофага в процессе течения экспериментального пневмокониоза. Это четко продемонстрировали М. Rola-Pleszczynski с соавторами (1982) в опытах на баранах. Животным в течение первого года вводили ежемесячно, а затем еженедельно интратрахеально 2 или 128 мг стандартного канадского хризотил-асбеста, при этом за весь период наблюдения среди клеточных элементов БАЛ преобладали АМ (70—83%), а лимфоциты колебались в пределах от 9 до 17%. Через месяц от начала воздействия *in vitro* была отмечена дозозависимая стимуляция пролиферации клеток БАЛ, а также активация бласттрансформации мононуклеаров крови

под влиянием четырех дифференцированных митогенов Т- и В-лимфоцитов. К 6-месячному сроку этот эффект сохранился лишь при введении меньшей дозы асбеста, а при большей наступила ингибция пролиферации как спонтанной макрофагов, так и митогензависимой мононуклеаров крови. Через год эффект ингибции был зарегистрирован и при введении 2 мг асбеста. Теперь рассмотрим эффекторные функции макрофагов. О фагоцитарной активности по отношению к частицам пыли уже достаточно подробно рассказывалось в предыдущих главах. В то же время было отмечено понижение фагоцитоза других объектов (эритроцитов барана, коллоидного угля) после внутривенного введения мышам DBA/2 3 мг оксида кремния (Levy, Wheelock, 1975). Следует также упомянуть о рецепторном аппарате АМ. К. Miller и E. Kagan (1977) изучали рецепторы макрофагов БАЛ крыс Wistar, подвергавшихся в течение 6 мес ингаляциям диоксида кремния в концентрации 11 мг/м. Макрофаги составляли около 70—80% всех клеток, нейтрофилы — не более 33%, лимфоциты и бластные формы встречались в незначительном числе. Макрофаги в 85% несли рецепторы для эритроцитов мыши, т. е. были молодыми клетками. При этом большинство из них и в большем количестве, чем у контрольных крыс, одновременно имели Fc-рецепторы для IgG. В то же время макрофаги, поглотившие частицы кварца, экспрессировали очень мало Fc IgG-рецепторов, что авторы расценивают как следствие повреждения мембраны клетки. Однако это противоречит некоторым данным о рецепторах-маркерах активных фагоцитов. Так, мы на основании клиничко-лабораторных наблюдений за больными профессиональными легочными заболеваниями, выявившими сцепление с готовностью к фагоцитозу любого тест-объекта экспрессии СЗ-, а не Fc IgG-рецепторов на нейтрофилах и моноцитах крови, пришли к заключению о предетерминированности к акту фагоцитоза только несущих СЗ-рецепторов фагоцитов (Соколов и др., 1987). В этой связи усиление экспрессии Fc IgG-рецепторов на молодых макрофагах крыс с экспериментальным силикозом указывает, скорее, на ослабление их фагоцитарной активности, а не на ее стимуляцию.

Fc-рецепторы связаны с другой функцией макрофагов — их эффектом как киллерных клеток в антителозависимой цитотоксичности (АЗКЦТ). Усиление этой функции наблюдали у сирийских хомяков, которым ингалировали мелкодисперсную пыль диоксида кремния или угольной золы (Burns, Zarkower, 1982). При этом у хомяков достоверно понизилась противоопу-

холевая активность макрофагов. Известно, что лизис аллогенных опухолевых клеток не сопровождается увеличением экспрессии FcIgG-рецепторов в отличие от АЗКЦТ.

Важной гомеостатической функцией макрофагов интерстиции является участие в обмене коллагена. Макрофаг регулирует синтез коллагена (фактор активации фибробластов) и последующую деструкцию (коллагеназа), при этом роль шунта, запускающего оба процесса, выполняют выделяемые макрофагом простагландины группы E. Участие макрофагов в обмене коллагена осуществляется в тесной кооперации с лимфоцитами. Последние выделяют фактор хемотаксиса фибробластов (Postlethwaite et al., 1976), вызывают пролиферацию этих клеток (Wahl et al., 1978) и стимулируют накопление коллагена (Johnson, Ziff, 1976), экспрессируя на своей мембране рецепторы для коллагена (Kravis, 1976). В этих процессах принимает участие ИЛ-1 (но не ИЛ-2) и гамма-интерферон (Hunninghake et al., 1986), при этом ИЛ-1 стимулирует продукцию макрофагами простагландинов группы E, а фибробласты имеют рецепторы для ИЛ-1 (Chin et al., 1987). Иммуные механизмы обмена коллагена изучались главным образом в здоровом организме и при репаративных склерозах.

В предыдущих главах основное внимание роли макрофага в процессе гшемвосклеротического фиброза уделялось с позиций сравнительной характеристики цитотоксичности и фиброгенно-сти кремнеземов. Значительно меньше работ посвящено изучению интимных механизмов участия макрофага, а тем более лимфоцитов, в индукции усиленного коллагенообразования в легких при действии фиброгенных пылей. Но за последние годы этот пробел в известной мере восполнен.

При изучении локального фиброза при внутрибрюшинной трансплантации специальных камер, в которых совместно культивировали макрофаги мыши и относительно небольшие дозы кварца или асбеста (но не гематита), была зарегистрирована продукция низкомолекулярного фиброгенного фактора (Bateman et al., 1982). Характерно, что очень малые дозы асбеста не способствовали его выделению, а относительно большая доза диоксида кремния ( $0,25 \text{ мкг}/10^6 \text{ кл}$ ), наоборот, тормозила фиброгенез. Кроме того, авторам удалось модулировать локальный фиброз введением донорам макрофагов адьюванта Freund. Сопоставляя способность диффундировать через мембрану камеры, возможность появления фактора лишь при нетоксичных дозах кремнеземов, влияние адьюванта в отсутствие его при действии малофиб-

рогенного гематита, можно предположить, что в данных опытах роль фиброгенного фактора могли играть R-белки, т. е. автономные рецепторы, слушаемые с мембранной поверхности жизнеспособных макрофагов. Естественно, что в ПРМ, образующихся при действии токсичных доз кварца, R-белки могли быть расщеплены выходящими из макрофага гидролазами.

Во всяком случае, нельзя исключить, что в активации фибробластов при действии кремнеземов принимает участие несколько факторов (что, как далее будет показано, не противоречит фактам), включая и R-белки. Так, в работе E. Kulonen с соавторами (1983) было показано, что фиброгенный фактор, выделенный из гомогената АМ крыс, получивших интратрахеально 50 мг диоксида кремния, имеет физико-химические отличия от гомеостатического фактора активации фибробластов, в частности, при электрофорезе в полиакриламидном геле он дает не одну, а две полосы, одна из которых идентична с контролем. Кстати, это оправдывает изменение названия фактора на фиброгенный, подчеркивая его отличие от гомеостатического, называемого в иммунологической литературе фактором активации фибробластов. Дальнейшие исследования подтвердили, что фиброгенный фактор не индуцируют такие пыли, как пыль алмаза (Schmidt et al., 1984). Его действие усугубляется тем, что макрофаги, обработанные диоксидом кремния, хотя и могут сохранить выработку ИЛ-1, ослабляют синтез простагландинной группы E, а тем самым и свой супрессорный потенциал (Davis, 1986; Brown et al., 1988).

В опытах *in vitro* под влиянием содержащего пневмокониотический фиброгенный фактор супернатанта макрофагов, подвергнутых воздействию диоксида кремния или асбеста, обнаружены пролиферация аллогенных фибробластов (Morgan et al., 1981; Bitterman, 1981). Используя супернатант макрофагов БАЛ, E. M. Lugano с соавторами (1984) выявили пролиферацию фибробластов начиная с 1,5 и вплоть до 6 мес после введения диоксида кремния крысам, от которых получали БАЛ. Интересно отметить, что в течение первых 12 дней опыта этот эффект не обнаруживался.

Одной из причин усиления пролиферации фибробластов при пневмокониозе является ингибция супрессирующего влияния макрофагов. В опытах на мононуклеарах крови L. Lemaire и C. Dubis (1983) был обнаружен и охарактеризован макрофагальный фактор супрессии роста фибробластов и синтеза в них ДНК, выделяемый ими под влиянием T-митогенов, т. е. при коо-

перация с лимфоцитами. Добавление в систему 5—25 мкг/мл хризотил-асбеста не влияло на лимфоциты, но оказывало цито-токсическое действие на моноциты и подавляло образование фактора супрессии. По-видимому, в норме существует конвертирующий путь подавления синтеза коллагена не только через коллагеназу, но и с помощью супрессирующего фактора, выделяемого макрофагами под влиянием Т-лимфоцитов, а при воздействии кремнеземов это звено ингибируется. Имеются данные об активации синтеза коллагена при совместном культивировании фибробластов или с макрофагами, предварительно обработанными диоксидом кремния, или с кварцем и растворимым фактором макрофагов, полученных от интактных животных (Richard, Wusteman, 1974; Burrell, Anderson, 1973), а также без макрофагов только с хризотил-асбестом (Richard, Morris, 1973).

Таким образом, в явлениях фиброобразования макрофаг выступает не только как эффектор, кооперирующий с лимфоцитами, но и как регулятор процесса коллагенообразования, а при воздействии кремнеземов, с одной стороны, усиливает свои эффекторные функции, а с другой — теряет свойства супрессора. Кроме того, нарушается и кооперация макрофагов с лимфоцитами. Последнее в известной мере зависит от ослабления кооперации между Т- и В-лимфоцитами, что не характерно для нетоксичных полианионов-адьювантов. Нарушение межлимфоцитарных взаимодействий выражается в ингибции супрессирующего действия Т-лимфоцитов на синтез белков (в том числе и антител) в В-лимфоцитах и, следовательно, в растормаживании этого процесса. Такие наблюдения сделаны и при изучении синтеза белков в легких крыс с экспериментальным силикозом: показано увеличение продуктов трансляции легочной РНК, нарастающее со сроком пневмокониоза, и числа белков с различной электрофоретической подвижностью в гомогенате легких (Kulonen et al., 1983).

Следовательно, как ни противоречивы данные о функциональном состоянии макрофагов при экспериментальных моделях пневмокониозов, все же с уверенностью можно считать, что их эффекторные и хелперные свойства активированы, а супрессорные ингибированы. По крайней мере, это справедливо для участия макрофагов в процессах коллагенообразования, при которых можно отметить еще и нарушение кооперации макрофаг-лимфоцит и Т—В-клеточных взаимодействий.

Поскольку для нетоксичных полианионов-адьювантов характерно усиление миграции Т-лимфоцитов из тимуса в селе-

зенку, но не их пролиферация в этом органе, рассмотрим, что же происходит при экспериментальных пневмокониозах. Специальных работ о миграционных свойствах Т-лимфоцитов мы не нашли, можно лишь косвенно судить о них по данным Э. В. Петровой с соавторами (1983) и Э. В. Петровой и Л. Н. Ельничных (1987). Эти работы свидетельствуют, скорее, в пользу задержки миграции Т-клеток из тимуса. По их данным, у крыс с экспериментальным силикозом число Т-лимфоцитов было пониженным в крови и самом тимусе. Пролиферативная же активность Т-лимфоцитов, и особенно несущих антиген ОКТ-4, т. е. клеток-супрессоров, как в опытах *in vitro* (De Shazo et al., 1982), так и на 5—7-м месяце ингаляций диоксида кремния угнетена (Zarkower et al., 1979). Впрочем, некоторые авторы не смогли заметить каких-либо изменений в пролиферации Т-клеток, например, при ингаляции кварца или оливина (Scheuchenzuber et al., 1982), и даже описана активация бласттрансформации их при воздействии асбеста (Gaumer et al., 1981).

Подводя итог сравнению адьювантного действия кремнеземов и искусственных полианионов, не оказывающих токсичного влияния, следует отметить как черты сходства (активация В-системы иммунитета, вероятная стимуляция КОЕ и их пролиферация в селезенке, усиление хелперной и ингибция супрессорной функции макрофагов), так и отличия (угнетение, а не стимуляция Т—В-клеточных взаимодействий, возможная ингибция миграции Т-лимфоцитов из тимуса). Иными словами, хотя кремнеземы несомненно являются адьювантами, проявление этих свойств нередко затруднено вследствие их цитотоксичности по отношению не только к макрофагам, но и к другим клеткам иммунной системы. Интенсивность цитотоксического эффекта зависит от дозы кремнеземов, срока и характера их действия, причем это справедливо даже в отношении синтеза иммуноглобулинов В-клетками (Lawrence et al., 1982).

Сказанным не исчерпываются все сведения о биологическом эффекте кониозоопасных пылей на отдельные элементы иммунной системы. Необходимо остановиться еще на ряде фактов, имеющих важное значение для понимания места и роли иммунных процессов в патогенезе пневмокониозов.

Известно, что в противомикробном и противоопухолевом иммунитете существенное значение принадлежит Т-лимфоцитам киллеров, как естественным (ЕКК), так и участвующим в АЗКЦТ. Судя по опубликованным данным, обе субпопуляции киллеров ингибируются при действии на них *in vitro* диоксида

кремния (Shelres et al., 1978; Sibbitt et al., 1986). Эти материалы хорошо согласуются со склонностью силикоза осложняться инфекционными процессами и с канцерогенностью асбестов и металлосодержащих фиброгенных пылей.

В последние годы в развитии иммунных реакций, в частности иммунного и аллергического воспаления, определенное значение придают тромбоцитам, несущим рецепторы для компонентов комплемента, иммуноглобулинов и опосредующим иммунные стимулы для свертывающей системы крови. Исследованиями R. Davenas (1987) на макрофагах мышей, получивших энтерально диоксид кремния в очень малых дозах ( $1,7 \times 10^{-11}$ – $1,7 \times 10^{-19}$  М), было показано усиление синтеза ими фактора активации (агрегации) тромбоцитов на 31—68% по сравнению контрольными интактными макрофагами. В то же время не отмечено изменения синтеза профактора, что пока не получило объяснений. Эти данные подкрепляют наблюдения Э. М. Винарика с соавторами (1977) об увеличении числа тромбоцитов в крови крыс с экспериментальным силикоантракозом. При этом авторы показали, что увеличение числа тромбоцитов зависит от их ускоренного созревания.

Стимуляция тромбоцитов при иммунных процессах чаще всего обусловлена продукцией фактора их активации тканевыми базофилами, в связи с чем представляют интерес данные тех же авторов (Винарик и др., 1977) об активации у тех же крыс тканевых базофилов и об увеличении доли клеток с "дегрануляцией" в 3 раза по сравнению с интактным контролем. Эти материалы заставляют вспомнить старые работы о нахождении тканевых базофилов в легких при экспериментальных пневмокониозах, о чем упоминали еще E. S. Vigliani и V. Pernis (1958—1962). Исследования, проведенные в последние годы у крыс в процессе ингалирования ими диоксида кремния, выявили пролиферацию тканевых базофилов и, что особенно важно, аккумуляцию их совместно с плазматическими клетками в макрофагальном силикотическом узелке (Яглов, Лоцилов, 1988; Яглов, 1989). При этом авторы отмечают крайне интересный факт скопления зрелых функционально активных фибробластов вокруг зон аккумуляции тканевых базофилов с признаками "дегрануляции", т. е. синтеза и высвобождения активных медиаторов воспаления. Эти наблюдения хорошо коррелируют с данными об активации серотонина и гистамина в легких крыс, подвергавшихся воздействию угольнопородной пыли (Гринева и др., 1982). Факт активации системы тканевых базофилов легкого тем более до-



стоин внимания, что в последние годы появились работы о роли тканевых базофилов в развитии фиброза различной этиологии (Choi-Ken, Claman, 1987).

При обсуждении иммунологической теории Е. С. Vigliani и В. Pernis мы обратили внимание еще на один факт, которому в свое время не придали должного значения, а именно, на комплементзависимое повреждение макрофага. Между тем известно, что система комплемента, как правило, принимает участие в реализации иммунопатологии. Кроме того, синтез ее компонентов осуществляют макрофаги, т. е. центральные клетки каскада иммунных процессов при пневмокониозах. Данные о комплемент-зависимом повреждении АМ в дальнейшем не подвергались специальной проверке, но было обращено внимание на увеличение экспрессии С3-рецепторов на макрофагах крыс, которым инг-лировали пыль асбеста, и на возможность ингибирования рецепторов путем обработки клеток анти-С3-сывороткой, а также их восстановления при добавлении С2- и С3-компонентов комплемента (Miller, Kagan, 1977; Kagan, Miller, 1980). Было высказано предположение, что магнийсодержащие группы волокон асбеста электростатически реагируют с белковыми компонентами комплемента и тем самым активируют их (Wilson et al., 1977; Hasselbacher, 1979), хотя и не все исследователи разделяют эту точку зрения (Saint-Remi, Cole, 1980). Однако важнее другое: в модельных опытах с комплементзависимым лизисом эритроцитов человека в условиях, исключающих классический путь активации комплемента, но допускающих альтернативный путь, было установлено стимулирующее влияние различных модификаций асбестов, но не кварца (Gaumer, Wilson, 1977). Эти наблюдения дали основание некоторым исследователям считать, что только асбест может активировать систему комплемента (De Shazo, 1982; Doll et al., 1983). Однако увеличение содержания комплемента было обнаружено и после двухмесячных ингаляций крысами Wistar пыли магнезита (Reichrtova, ТакаС L., 1977), а *in vitro* показано воздействие на систему комплемента пыли угольной золы (Hill et al., 1982). В последней работе приведены данные о связи интенсивности активации комплемента с дозой и состоянием поверхности частиц золы (наличие активных групп, инактивируемых высокой температурой и смываемых водой и физиологическим раствором). Следует также напомнить ранее приводимые данные об изменении активности С3-рецепторов на макрофагах при экспериментальных пневмокониозах, в частности силикозе. Следовательно, очевидно, что

активация системы комплемента присуща не только волоку асбеста, но и другим кониозоопасным пылям.

Разбирая иммунологические эффекты при экспериментальных пневмокониозах, нельзя не остановиться на влиянии дополнительных (к аутоантигенам) антигенных стимулов, в первую очередь инфекционной природы, поскольку в клинике человека весьма часты сочетания бронхогенной инфекции и пневмокониозов.

Если у мышей Balb/c или DBA/2 моделировать пневмокониоз путем ингаляций диоксида кремния, а затем их иммунизировать антигенами *E.coli*, то отмечается угнетение иммунных акций (ослабление продукции иммунных антител, фагоцитоз; макрофагами кишечных палочек) как у опытных животных, так и при адаптивном переносе их иммунокомпетентных клеток облученным реципиентам (Miller, Zarkower, 1974; Scheuchenzuber et al., 1982). При этом, если кварц вводили не через органы дыхания, а внутрибрюшинно или внутривенно в небольших дозах, то наблюдали стимулирующее действие на вакцинационный процесс. Сам же вакцинационный процесс в свою очередь оказывает влияние на силикоз. Так, в самых различных сочетаниях интратрахеального введения 25 мг кварца и подкожного — поливакцины, состоящей в основном из родственных антигенов сальмонелл, у крыс наблюдали усиление фиброза (Волкова, 1975). Сходные данные получены и при изучении влияния инфекции у животных. В опытах на мышах, зараженных *S.typhi murtum*, внутривенное введение оксида кремния приводило к ингибции фагоцитоза микроорганизмов, но не влияло на число В-лимфоцитов, несущих иммуноглобулиновые класса IgG рецепторы, не изменяло их пролиферативный ответ на липополисахарид, а также ответ Т-клеток на ФГА (O'Brien et al., 1979). К тому же G. Chiappino, E. C. Vigliani (1982) описали задержку развития силикоза у безмикробных крыс Sprague-Dawley от интратрахеального введения 50 мг тридимита по сравнению с содержащимися в обычной виварии крысами. Используя раздражающие ингаляции, приводящие к развитию респираторных инфекций у животных, содержащихся в обычных условиях, авторы смогли аграмматизировать пневмокониотический процесс. В то время у безмикробных крыс такого эффекта те же ингаляции кислорода не вызывали.

Опыты с заражением вирусами дали противоречивые результаты: описано как снижение резистентности (Du Buy, 1975), так и отсутствие эффекта (Zarkower et al., 1979). Не обнаружено

у мышей DBA/2 после внутривенного введения 3 мг диоксида кремния изменений и в продукции противовирусного интерферона (Levy, Wheelock, 1975).

Особо следует остановиться на чувствительности животных, подвергнутых воздействию кремнеземов, к возбудителю туберкулеза. Усиление фиброза от воздействия малофиброгенных пылей можно вызвать заражением слабовирулентным штаммом *M.tuberculosis* (Gross et al., 1961), а также введением вакцины БЦЖ (Карапата и др., 1965), хотя сам вакцинный процесс мог и не изменяться (Китаев, 1968). Более выраженное течение пневмокониотического процесса достигалось, если вакцину БЦЖ, даже убитую нагреванием, вводили в виде адьюванта Freund, т. е. в смеси с маслами (Governata et al., 1967; Nadudvary et al., 1963). По-видимому, во всех этих опытах причиной утяжеления фиброза следует считать не туберкулезную инфекцию как таковую, а действие дополнительных к кремнезему адьювантов — липидов туберкулезной палочки и минеральных масел. Это предположение подкрепляют данные о возможности получения и ослабляющего силикоз эффекта при перемене сроков введения дополнительного адьюванта (Карапата и др., 1965; Martin et al., 1978). Совсем отрицать роль микобактерий нельзя, поскольку иммунитет к туберкулезной палочке реализуется клеточными механизмами (Т-лимфоциты, макрофаги), функция которых так нарушается при действии кварца. Тем более, что еще G. A. Voisin и A. Collet (1969) продемонстрировали усиление силикоза у крыс при создании ГЗТ и облегчение его при гиперчувствительности немедленного типа. К. Р. Singh с соавторами (1982) на мышах наблюдали достоверное угнетение гуморального иммунитета против эритроцитов барана после внутрибрюшинного введения угольной пыли.

Таким образом, реакция на различные антигенные стимулы биологической природы далеко не всегда бывает активированной, как казалось бы должно следовать из признания кремнеземов адьювантами. В зависимости от интенсивности и срока воздействия диоксида кремния или другой кониозоопасной пыли, а также от стадии развития экспериментального пневмокониоза может преобладать не стимулирующий иммунный ответ, а тормозящий. Последний нельзя объяснить лишь цитотоксическим действием частиц пыли. Вероятно, имеет значение не только действие на иммунокомпетентные клетки, но и влияние более высоких эшелонов регуляции: или диффузной эндокринной системы легких (Яглов, 1989), или нейроэндокринно-иммунной ре-

гуляторной системы, охраняющей организм от чрезмерного реагирования, могущего привести к истощению эффекторных механизмов.

Вместе с тем несомненно и обратное влияние антигенного стимула на пневмокониотический процесс, и оно, как правило носит отягощающий характер. Особенно это относится к действию живых микроорганизмов, вызывающих инфекционный процесс у животного. Этот вывод давно и надежно подтвержден особенностями течения пневмокозиозов у человека. Однако при иммунизации крыс эритроцитами барана Л. И. Привалова (1989) выявила неспецифическую активацию фагоцитарной функции макрофагов на фоне повышения их резистентности к цитотоксическому действию кварца.

Сочетанное воздействие фиброгенной токсичной пыли с антигенным стимулом имеет место и при включении в промышленный аэрозоль металлов-аллергенов (бериллия, хрома, никеля, марганца и др.). Действие такого стимула отличается от микробного не только тем, что металлы — это гаптены, а не полные антигены, но и их избирательной токсичностью для различных систем и органов. Кроме того, многим металлам, независимо от того, аллергены они или нет, свойственно влияние на скорость синтеза РНК. Наблюдается его ингибция вплоть до полного угнетения транскрипции при определенной концентрации (Niyogi et al., 1981). При этом в порядке убывания ингибции РНК-полимеразы они располагаются следующим образом  $Pb > Zn > Si > Be > Cd > Ni > C > a > Mn > Mg > Sr$ . Этот эффект сочетания с активацией (Mg, Mn, Co, Ni) или ингибцией (Be) синтеза ДНК (Zakour et al., 1981) может приводить к снижению точности синтеза белков, а следовательно, к появлению аутоантигенов, что будет способствовать еще большей выраженности аутоиммунных реакций по сравнению с таковыми при действии кремнеземов без примеси металлов. Возможно, именно развитие аутоиммунных реакций "повинно" в том, что при воздействии на органы дыхания, например, оксидом олова, развивается повышенная чувствительность легких к гистамину (Put et al., 1982). К этому следует добавить изменение метаболизма в АМ, например увеличение содержания ДНК, РНК, общего белка, гликозаминогликанов и понижение гликогена, нейтрального жира и липидов при внутритрахеальном введении полиметаллической пыли (Бурханов, Базилюк, 1983).

Если в промышленный аэрозоль входит металл-аллерген, то помимо аутоиммунных реакций и нарушения метаболизма раз-

вивается ряд явлений, обусловленных его сенсибилизирующими и токсичными свойствами. Наиболее изучен в этом плане гранулематоз от воздействия малорастворимых соединений Ве (металл и оксид) или их примеси к кремнийсодержащей пыли. В легких развиваются типичные для ГЗТ эпителиоодноклеточные гранулемы с явлениями альвеолита и бронхоолита и нарушением образования коллагеновых белков и гликозаминогликанов (Иванова, 1971; Sell, 1975; Goel et al., 1980). При этом легочный процесс можно модулировать дополнительными курсами сенсибилизации растворимым сульфидом бериллия (Reeves, Krivanek, 1974). Развитие бериллиоза от внутритрахеального введения 2,5 мг оксида бериллия крысам Август сопровождается аллергическими реакциями ГЗТ на кожные пробы с хлоридом бериллия, увеличением титров преципитинов к нормальным и дополнительным бериллиозным легочным антигенам (Васильева, 1971). Мы уже приводили данные об изменении антигенной структуры легких при экспериментальном бериллиозе (см. рис. 3.1) Следует добавить, что Е. В. Васильева выявила в легких этих крыс на ранних этапах развития гранулематоза фракцию низкомолекулярных белков, отсутствующую у интактных животных и не содержащую бериллия, а в крови — антитела к этой фракции, что подчеркивает глубину нарушений антигенной структуры органа, выраженность и разнообразие аутоиммунных реакций. Например, ею же обнаружена аутоиммунная реакция против ткани сердца за счет перекрестно реагирующих антител (Васильева, 1971). Явления аутоагрессии и сенсибилизации протекают при активации пролиферации В-лимфоцитов (Newmann, Campbell, 1987) и угнетения Т-клеток (Jones, Amos, 1975). Нарушение супрессорной функции Т-лимфоцитов было продемонстрировано на добровольцах в процессе развития бериллиевых гранулем в коже и характеризовалось ингибицией супрессорного эффекта (Mascera et al., 1984). Эти нарушения, в частности ослабление Т—В-клеточных взаимодействий, были обнаружены и в эксперименте по внутритрахеальному введению гидроксида бериллия крысам (Fritsch et al., 1975). Особенно страдают мембраны АМ: увеличивается высвобождение из них внутриклеточных ферментов, даже более выраженное, чем при введении хризотил-асбеста (Katig et al., 1979). Имеются данные о влиянии бериллия на культуру фибробластов, причем растворимые соли ингибируют их пролиферацию, а оксид бериллия не оказывает действия в концентрации 2 мкг/мл (Hart, 1982). Характерные для аллергического воспаления морфологические

признаки в легких обнаружены также при воздействии соединений хрома и металлического никеля (Miyamoto et al., 1975; Camner et al., 1978).

Следовательно, хотя пневмокониозу от воздействия малофиброгенных пылей, содержащих металлы-аллергены, свойственно много общих иммунологических проявлений с пневмокониозами от воздействия кремнеземов (функциональный Т-дефицит, активация В-системы, нарушение Т—В-клеточных взаимодействий, особенно регуляторных, повреждение АМ, активация аутоиммунитета), все же ему присущи отличия как количественные (более интенсивны аутоиммунные реакции, но менее интенсивен фиброз), так и качественные (аллергизация организма и вследствие этого формирование в легких типичных аллергических гранулем).

В заключение обзора литературы по изучению экспериментальных пневмокониозов до обсуждения схем современных вариантов иммунологической гипотезы патогенеза этих заболеваний целесообразно подвести итог накопленным данным. Как видно из рис. 3.1, только менее половины фактов можно считать убедительно доказанными, остальные основаны на малом числе наблюдений, не проверены на экспериментальных моделях пневмокониозов или, более того, вообще обоснованы косвенными данными и логическими умозаключениями. Однако мы сочли возможным включить в таблицу и последнюю группу фактов для полноты картины, тем более, что, как будет видно из следующей главы, часть из них уже подтверждена при обследовании больных людей.

Наиболее дискусионен вопрос о том, принадлежит ли решающая роль в развитии болезни жизнеспособным или разрушающимся легочным макрофагам. Сторонники первого взгляда опираются на возможность длительного сохранения нормального функционального состояния АМ, даже фагоцитировавшей частицы кварца (Brody et al., 1982). В этом плане показательны опыты G. S. Davis с соавторами (1981), воздействовавших на крыс ингаляционно диоксидом кремния всего в течение 8 дней, а затем наблюдавших за животными в течение одного года. Морфологические признаки воспаления появились в легких только на 3—6-месяце, а первые 5 мес клеточный состав БАЛ и функциональное состояние его АМ и лимфоцитов были в пределах нормы. Лишь на 6-м месяце увеличилось их число, а на 7-м появились в большом (по сравнению с контролем) числе и нейтрофилы. Интересно, что по мере развития макрофагальных грану-

лем в интерстиции, перибронхиальных и субплевральных областях легких вплоть до года увеличивалось число пылинок в каждом активном макрофаге, т. е. интенсивность фагоцитоза частиц пыли продолжала нарастать после прекращения ее поступления в органы дыхания крыс. Авторы приходят к заключению, что основное число макрофагов не гибнет, а принимает активное участие в развитии фиброза и стимулировании лимфоцитов (Davis, 1986). Сторонники противоположного взгляда, который разделяют авторы данной книги, опираются на представление о том, что не только жизнеспособные активированные макрофаги, но и погибающие вносят лепту во многие звенья патогенеза. Взаимосвязь между гибелью и активацией лимфоцитов в патогенезе пневмокониозов специально рассмотрим далее (см. главу 5).

Функциональное состояние лимфоцитов при экспериментальных пневмокониозах характеризуется активацией В-системы и неоднозначными изменениями Т-клеток, приводящими к нарушению Т—В-взаимодействий. Эффекторные функции Т-лимфоцитов частично сохраняются или даже активируются (аллергия по типу ГЗТ при действии аллергенсодержащей пыли), а частично ингибируются (киллерный эффект как ЕКК, так и при АЗКЦТ при действии кварца), регуляторные же сдвигаются в сторону превалирования хелперных над супрессорными, и в результате растормаживаются аутоиммунные и аллергические, в первую очередь гуморальные реакции и продукция коллагена.

Активация аутоиммунных реакций связана не только с ослаблением супрессорных влияний Т-лимфоцитов и макрофагов, но и с появлением новых антигенов в легких, специфичных в случае действия аллергенсодержащих видов пыли и неспецифических воспалительных и пневмокониотических при вдыхании кремнеземов.

На возможность развития системных воспалительных реакций на ингалируемую пыль указывает стимуляция системы комплемента, тканевых базофилов и тромбоцитов. По-видимому, именно вследствие уже существующей в больном организме активации механизмов воспаления, добавочный инфекционный стимул, требующий для своего купирования развития иммунного воспаления, как правило, приводит к отягощению основного заболевания. Безусловно, развитию инфекции способствует и подавление киллерной функции макрофагов и Т-лимфоцитов.

Таким образом, иммунозависимые процессы при действии пневмокониозоопасных пылей в эксперименте изучены достаточно подробно и многосторонне, практически отсутствуют

лишь сведения о функциональном состоянии таких важных для гомеостаза клеток, как нейтрофилы, если не считать их способности к фагоцитозу частиц пыли, о чем речь шла в главе 1. Сохраняют ли они свои функции вспомогательных клеток иммунного ответа, при этом остается неизвестным.

Перейдем к обсуждению схем иммунологических процессов при пневмокониозах, предложенных в последние годы, в свете накопленных в литературе данных. Это обсуждение целесообразно начать со схемы основоположников иммунологической теории патогенеза силикоза (Pernis, Vigliani, 1982). Их новая схема основана на положениях современной теоретической иммунологии, содержит сомнения в правоте сторонников определяющей роли повреждения макрофага и постулирует, что прямой контакт частицы оксида кремния или асбеста побуждает макрофаг к продукции ИЛ-1, активирующего фибробласт и Т-хелпер. Последний после получения стимула, взаимодействуя с В-лимфоцитами, запускает продукцию иммуноглобулинов и выделяет фактор, стимулирующий макрофаги к реализации их антиген-представляющей роли. Следовательно, схема, расшифровывающая лишь первое звено каскада иммунных процессов, допускает адьювантное действие частиц пыли на неповрежденный макрофаг. Л. И. Привалова (1986) дополнила схему Е. С. Vigliani, включив в нее в качестве начального звена разрушение макрофага и образование продуктов, активирующих жизнеспособные макрофаги и фибробласты. Но и с этими дополнениями, как ни существенны они в плане дискуссии о роли активации и повреждения макрофага (см. главу 5), все же остаются вне схемы все остальные процессы, которые разбирались в данной главе. (Правда, дополнения Л. И. Приваловой в равной мере приложимы и к более сложным схемам, рассматриваемым нами далее, поскольку во всех случаях речь идет о начальной активации макрофага частицами пыли.)

Группа нью-орлеанских исследователей предложила схему патогенеза силикоза, опубликованную впервые D. De Shazo (1982), а через год с некоторыми дополнениями N. J. Doll с соавторами (1983). Остановимся на последнем варианте, предусматривающем прямое действие частиц диоксида кремния не только на макрофаг, как у итальянцев, но и на В-лимфоцит. Стимуляция макрофага приводит к развитию трех процессов: 1) выделению фактора хемотаксиса для моноцитов и аккумуляции их в легких как резерва АМ; 2) выделению фиброгенного фактора, активирующего фибробласт и продукцию коллагена; 3) усиле-



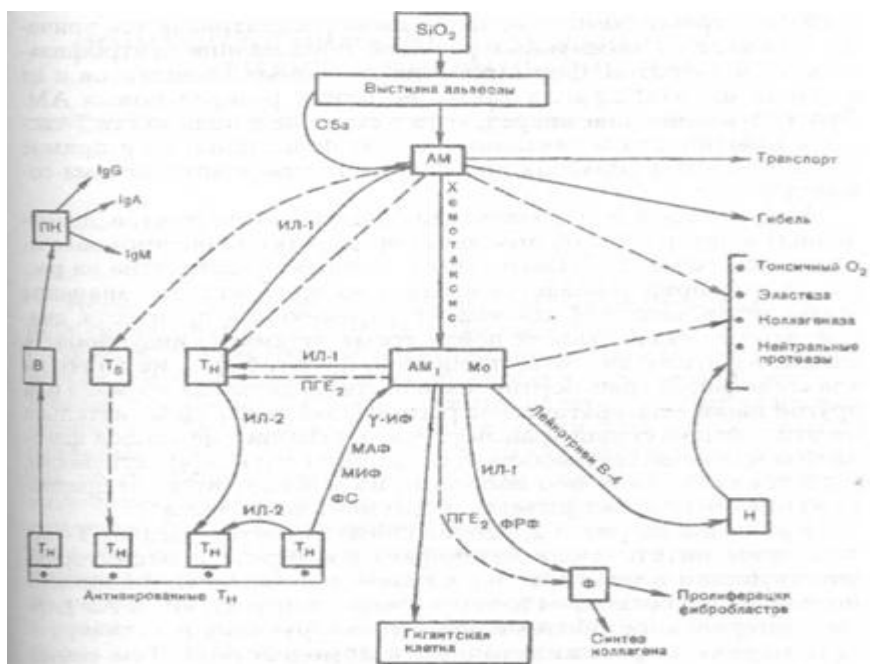


Рис. 3. 2. Схема иммунозависимых процессов при силикозе (Davis, 1886). AM — альвеолярный макрофаг-резидент, AM<sub>1</sub> — вновь рекрутируемый макрофаг. ПК — плазматическая клетка, В-В — лимфоцит, Т<sub>с</sub>-Т — супрессор, Т<sub>к</sub>-Т — киллер, Мо — моноцит, Н — нейтрофил, Ф — фибробласт, ИЛ-1, ИЛ-2 — интерлейкины, ПГЕ<sub>2</sub> — простагландины группы Е<sub>2</sub>, ИФ — интерферон, МАФ — фактор активации макрофагов, МИФ — фактор ингибции макрофагов, ФС — фактор слияния макрофагов, ФРФ — фактор роста фибробластов; сплошные стрелки — активирующее влияние, прерывистые — супрессирующее влияние

нию синтеза и секреции ферментов, активирующих систему комплемента и привлечение нейтрофилов комплементзависимым фактором хемотаксиса. Активация В-лимфоцитов диоксидом кремния приводит к усилению продукции и секреции иммуноглобулинов и аутоантител, образующих иммунные комплексы, которые в свою очередь стимулируют высвобождение ферментов из макрофага. Таким образом, в схеме N. J. Doll с соав-

торами впервые помимо первого звена рассматриваются причины развития аутоиммунных реакций, образования нейтрофильных инфильтратов, формирования иммунных комплексов и влияния на макрофаг, а также источник резерва новых АМ. Это, безусловно, шаг вперед, хотя в схеме не нашли места Т-система иммунитета и связанные с нею феномены, да и прямое влияние частиц диоксида кремния на В-лимфоциты весьма сомнительно.

Более полной и учитывающей большее число фактов, накопленных в литературе об иммунных процессах при пневмокониозе оказалась схема G. S. Davis (1986), которая представлена на рис. 3.2. Автор придерживается взгляда на приоритетное значение жизнеспособного АМ как индуктора иммунных процессов, с тем, что его судьба может пойти тремя путями; 1) индуцировать каскад иммунозависимых процессов, 2) погибнуть, не влияя на ход событий; 3) транспортировать частицы диоксида кремния или другой пыли в лимфатические регионарные узлы. Действительно ли этот лимфогенный транспорт частиц связан с функцией фагоцитоза или является, наоборот, следствием его неэффективности, остается дискуссионным вопросом, но в пользу второго предположения имеется ряд косвенных аргументов (см. главу 1).

Как видно на рис. 3.2, особое внимание автор уделяет Т-системе иммунитета, роли макрофага в фиброзе и медиаторам, участвующим в межклеточных взаимодействиях. Принципиально новым, отличающим данную схему от других, является дифференцированное обозначение супрессирующих и активирующих медиаторов межклеточных взаимодействий. Тем самым схема дает достаточно полное представление о механизмах фиброза и гиперреактивности В-системы. Однако в схему не включены многие факты. Так, отсутствует аутоиммунный компонент, причины отягощающего пневмокониотического процесса влияния инфекции, роль тканевых базофилов, тромбоцитов участие лимфоцитов в процессе фиброза. Да и активация системы комплемента сведена лишь к действию анафилатоксина C5a, обладающего свойствами фактора хемотаксиса.

Таким образом, ни одна из предложенных за последние годы схем иммунозависимых процессов патогенеза пневмокониоза не охватывает всего многообразия развивающихся событий, что мы и постараемся восполнить в разработанной Т. И. Гришиной и О. Г. Алексеевой схеме, которая будет представлена в следующей главе после обобщения всех экспериментальных и клинико-иммунологических данных.

## Глава 4

### ИММУНОЛОГИЯ РАЗЛИЧНЫХ КЛИНИЧЕСКИХ ВАРИАНТОВ ПНЕВМОКОНИОЗОВ

Несмотря на прогресс экспериментального изучения патогенеза силикоза и роли иммунных механизмов в развитии и прогрессировании данного заболевания, до настоящего времени нет четких представлений об этих процессах у человека. Между тем данные, полученные в эксперименте, следует с осторожностью переносить на человека, тем более что опыты на животных и реальные производственные условия существенно различны как по способам введения в организм, так и по интенсивности воздействия кварца. Кроме того, немаловажным обстоятельством являются и видоспецифические отличия животных и человека, что особенно важно иметь в виду при изучении иммунологических механизмов. Глубина различий иммунной системы животных и человека варьирует от анатомических особенностей строения центральных и периферических органов иммунной системы до тонких молекулярных механизмов, проявляющихся на уровне как фенотипа, так и генотипа. Даже при оценке модельных опытов *in vitro* с культурами клеток человека следует иметь в виду, что в организме эти взаимодействия происходят в контакте с обилием других клеток и биологически активных веществ. Недооценка же этих факторов может привести к неверным заключениям. В связи с этим особый интерес, на наш взгляд, представляют данные об иммунной функции легкого человека, в настоящее время рассматриваемого как иммунокомпетентный орган, в котором могут осуществляться все стадии иммунного ответа (Turner-Warwick, 1982; Dalquen, 1986). Естественные защитные факторы органов дыхания включают в себя, помимо описанных в других главах, еще и тканевые барьеры, секреторную и клеточную иммунную защиту. В защите верхних дыхательных путей большая роль принадлежит барьерным

свойствам слизистой оболочки, в которой сосредоточено более 50% клеток лимфатической системы органов дыхания. Эти клетки являются продуцентами секреторных иммуноглобулинов и защитных неспецифических факторов. На специальные рецепторы слизистой оболочки прилипают микроорганизмы (пневмококки, стрептококки, стафилококки и др.), а секреторные иммуноглобулины обезвреживают их и способствуют удалению. Второй иммунный эшелон защиты воздухоносных путей — Т-система иммунитета, медиаторы которой, как и макрофагов, стимулируют приток нейтрофилов и активируют фагоцитоз. В нижних отделах воздухоносных путей функционируют бронхоальвеолярные клетки, состоящие на 70—80% из альвеолярных макрофагов и на 10—30% из лимфоцитов с минимальным содержанием гранулоцитов и плазмоцитов (Müller, Heilman, 1987). В норме в клеточном составе БАЛ всегда присутствует около 0,5% тучных клеток (Dalquen, 1986). Эти особенности также не могут не отразиться на развитии и течении различных клинических вариантов пневмокониозов. Остановимся на наиболее распространенном из них.

## СИЛИКОЗ

По вполне понятным причинам начальные стадии участия иммунокомпетентных клеток в развитии силикоза — фагоцитоз частиц кварца АМ и последствия его активации и повреждения, детально разобранные в других главах, — у человека практически не могли быть изучены. Однако у больных силикозом достаточно подробно исследовано функциональное состояние предшественников легочных макрофагов-моноцитов крови. Так, Э. И. Рендель (1984) провела углубленное изучение морфологических, цитохимических, рецепторных и функциональных изменений моноцитов крови у больных силикозом. При этом характерным для моноцитов оказалось возрастание активности митохондриальных ферментов: сукцинатдегидрогеназы и глицерофосфатдегидрогеназы по сравнению с ферментами гиалоплазмы (лактатдегидрогеназы). Эти изменения нарастали по мере интенсивности фиброзирования от I до II и III стадий силикоза. Аналогичная зависимость от степени выраженности кониотического процесса наблюдалась в отношении активности гидролитических ферментов моноцитов. Так, у больных силикозом I-й степени была выражена активность только кислой фосфа-

тазы, при выраженном же силикозе активизировались все три изученных фермента: кислая фосфатаза, кислая неспецифическая эстераза и неспецифическая эстераза, локализованные в лизосомах. Перестройка ферментного профиля и активация гидролитических ферментов сочетались с увеличением числа моноцитов, несущих СЗ-рецепторы и способных к фагоцитозу частиц латекса. Данное исследование, проведенное у 50 больных неосложненным силикозом, позволяет утверждать, что при силикозе происходят изменения во всей системе мононуклеарных фагоцитов (СМФ). А это в свою очередь предполагает, что при силикозе в легкие рекрутируются активированные макрофаги, ибо дифференцировка и активация их начинается еще на уровне циркулирующих в крови моноцитов. Автор предполагает, что фибробластический процесс при силикозе становится труднообратимым не только из-за поражения легочных макрофагов, но и в результате изменений под влиянием воздействия аэрозолей всей СМФ в целом.

Фагоцитоз кварца макрофагами — первое звено еще одной цепи патогенетического процесса, поскольку он сопровождается возбуждением взаимодействий между макрофагами и Т-лимфоцитами. Весьма примечательно, что макрофаг и лимфоцит лежат в основе двух важнейших для организма процессов: с одной стороны, антигенного распознавания и индукции иммунного ответа, а с другой — именно эти клетки способны стимулировать при своем взаимодействии или раздельно синтез коллагена фибробластами (Doli et al., 1983; Davis, 1986; Branson et al., 1987). Включающийся дуэт "макрофаг—лимфоцит" осуществляется со стороны макрофага рядом монокинов, включая ИЛ-1 и множество других (Douglas, Musson, 1986).

Многочисленные факты свидетельствуют, что макрофаги продуцируют растворимые факторы, которые оказывают влияние на подвижность лимфоцитов, в частности фактор с хемокинетической активностью в отношении зрелых Т-лимфоцитов, но не являющийся ИЛ-1 (Cheung, Ture, 1987). Лимфоциты в свою очередь отвечают набором лимфокинов, в том числе фактором, ингибирующим миграцию макрофагов (МИФ), который одновременно активирует способность макрофагов к фагоцитозу (Vigliani, Pernis, 1982). Кроме того, стимулированные ИЛ-1 лимфоциты-хелперы и индукторы начинают секретировать ИЛ-2, который индуцирует пролиферацию и активацию популяции хелперных лимфоцитов. Кроме этих двух медиаторов начинают секретироваться и другие интерлейкины, такие как МАФ

(макрофагаактивирующий фактор),  $\gamma$ -интерферон, фактор слияния макрофагов, стимулирующий формирование макрофагальных гранул (Davis, 1986). Показано также, что Т-лимфоцитами продуцируется MIRF, т. е. фактор, индуцирующий экспрессию на макрофагах Ia-антигена, который способствует представлению антигенов от макрофагов к Т-лимфоциту и потенцирует взаимодействие макрофаг—лимфоцит (Scher et al., 1980). Представляет интерес сообщение о том, что неактивированные тимоциты могут стимулировать (не через  $\gamma$ -интерферон) респираторный взрыв в макрофагах в отсутствие специфического антигена, что, видимо, также имеет место при силикозе (Mellors et al., 1987). Такое тесное взаимодействие макрофагов и Т-лимфоцитов объясняет многие иммунологические феномены, выявляемые при силикозе человека. В результате существенно меняется функциональное состояние различных субпопуляций Т-лимфоцитов. При этом, с одной стороны, угнетается супрессорная функция Т-лимфоцитов, а с другой — растормаживаются и активируются Т-лимфоциты-хелперы (помощники осуществления реакций иммунитета). Снижение супрессорной функции было выявлено в тесте бласттрансформации лимфоцитов с низкими, т. е. супрессорстимулирующими дозами КонА (Schuyler et al., 1977), а также с помощью моноклональных антител (Ebihara, Kawami, 1985) и другими методами у больных силикозом (Cledes et al., 1983). В наших исследованиях угнетение супрессорной функции лимфоцитов у больных неосложненным силикозом определялось по двум показателям: в тесте митогенной стимуляции (МСП) СЗ- и  $\gamma$ -розеткообразования с супрессорстимулирующей дозой КонА (Гришина, 1980), а также в тесте РТМЛ с КонА в тех же дозах (Гришина и др., 1990). Это позволяет заключить, что при силикозе наблюдается подавление супрессорной функции по отношению как к гуморальным, так и некоторым клеточно-опосредованным реакциям. И действительно, вследствие снижения подавляющей функции Т-лимфоцитов-супрессоров и стимуляции Т-лимфоцитов-хелперов, по нашим данным, у больных существенно активируются аутоиммунные реакции, причем особенно возрастает содержание циркулирующего антигена легочной ткани в крови ( $\log_2$  титра  $3,1 \pm 0,3$  при  $1,3 \pm 0,2$  в контроле) и несколько в меньшей степени — противотканевых антител ( $\log_2$  титра  $1,96 \pm 0,9$  при  $0,36 \pm 0,16$  в контроле). Такое соотношение титров аутоантигенов и аутоантител, как известно, характерно для развития аутоиммунной патологии. У больных силикозом определялись также антинуклеарные анти-

тела, состоявшие преимущественно из IgG, преципитирующие антитела против ДНК (Kang et al., 1973; Turner-Warwick et al., 7) и противолечные антитела (Алексеева, 1987; Turner-Warwick et al., 1982). Снижение супрессорной функции лимфоцитов больных силикозом (р, q, г стадий), как правило, выявлялось содружественно с повышением титров антител к ДНК, легочному антигену, коллагену при одновременном повышении в крови IgA и IgG (Монаенкова и др., 1982). Как и при экспериментальном силикозе у крыс, появление аутоантител было более выражено у больных по отношению к антигену из силикотического легкого, чем из нативного, что подтверждено у больных в РНГА и РТМЛ с аллогенными легочными антигенами (Китаев, Тюребаева, 1979). Снижение функции Т-супрессоров, наличие признаков аутоагрессии, а также частое сочетание силикоза с аутоиммунными заболеваниями, коллагеновыми и адъювантными болезнями позволили ряду авторов рассматривать данный пневмокониоз как своеобразный вариант из группы коллагеновых болезней с известным этиологическим фактором (Caplan et al., 1962; Schroeder et al., 1962; Souter et al., 1974; Masuda, 1981; Ebihara, Kawami, 1985).

Такая точка зрения подтверждается наличием у ряда больных синдрома Каплана — сочетания силикоза и ревматоидного артрита, а также тем, что ревматоидный фактор, например, выявлен как фактор риска развития и прогрессирования силикоза у рабочих пылевых профессий (Синяченко, Дейнега, 1981; Sluis-Cremer et al., 1986). Встречается в практике и сочетание силикоза с системной красной волчанкой (Brune et al., 1961; Weaver et al., 1967; Cleder et al., 1983) и склеродермией (Jenes et al., 1976). Растворение гуморального звена иммунитета, вышедшего из-под контроля угнетенных клеток-супрессоров, демонстрируется при силикозе не только активацией аутоиммунитета, но и увеличением в сыворотке крови больных иммуноглобулинов чаще всего IgA и IgG классов (Айзина, Волкова, 1983; Doll et al., 1980; Stankus, Salvaggio, 1980; Turner-Warwick, 1982).

У обследованных нами больных при неосложненном силикозе выявлялись циркулирующие иммунные комплексы, а также повышение концентрации в крови IgA у 96% обследованных. Содружественное с аутоиммунными реакциями повышение сывороточного IgA, скорее всего, отражает протективную функцию антител данного класса иммуноглобулина против эндогенных антигенов и предотвращение аутоиммунного поражения тканей (Mestecky et al., 1986).

Интересное действие антител, возможно, имеющее место и при силикозе, выявлено в исследованиях И. М. Петяев и А. Я. Кульберга (1988). В модельных опытах *in vitro* показано, что антитела, особенно в присутствии антигена, могут выступать в виде каталитически активного комплекса со свойствами супероксиддисмутазы — фермента, ослабляющего эффект макрофагальных цитотоксических метаболитов кислорода и улучшающего функциональное состояние фагоцита.

Интересным аспектом патогенеза силикоза является участие тканевых базофилов в регуляции и осуществлении ряда эффектов, связанных с реакциями иммунной системы, системы комплемента и их взаимодействия с процессом фиброобразования. Тканевые базофилы, важнейший тип эффекторных клеток, населяющих легкие, всегда присутствуют в клеточном составе БАЛ (Dalquen, 1986).

Характерным признаком активации тканевых базофилов является выделение ряда биологически активных медиаторов воспаления, в том числе и гистамина. В этой связи представляет интерес факт обнаружения у обследованных нами больных силикозом, не осложненным присоединением инфекционных заболеваний, увеличения числа лимфоцитов с рецепторами к гистамину, снижение индекса Е-розетткомодуляции в присутствии гистамина до цифр, характерных для больных бронхиальной астмой (Гришина и др., 1990). Эти изменения выявлялись одновременно со снижением содержания нейтрофилов с рецепторами к гистамину, что характерно для гистаминзависимых вариантов иммунного воспаления (Гришина и др., 1990; Melton et al., 1987). Отсутствие каких-либо признаков аллергии у обследованных нами больных силикозом свидетельствует о существенной роли гистаминзависимых реакций при иммунном воспалении не только при аллергии, но и при силикозе. В последние годы активно обсуждается роль тканевых базофилов в механизмах фиброобразования, в том числе и при силикозе. В главе 6 будет показано, что рядом с формирующимися силикотическими гранулемами (пылевыми очажками) в легких больных силикозом выявляются активированные тканевые базофилы.

Здесь же отметим, что такие клетки обнаружены и у обследованных нами больных. В этом плане представляет большой интерес тот факт, что тканевые базофилы, основные продуценты гистамина у человека, способны не только к немедленной высвобождению медиаторов воспаления, как при аллергических реакциях, но и к медленной секреции, развивающейся в течение



нескольких дней. При этом, что особенно интересно в аспекте обсуждаемой проблемы, следует подчеркнуть действие гистамина, освобождающегося при медленном выделении из тканевых базофилов, как стимулятора роста фибробластов и синтеза ими коллагена (Schroeder et al., 1962; Pernis, Paronetto, 1962; Kravis et al., 1976). Кроме того, показано, что активированные макрофаги могут вырабатывать факторы, способные индуцировать гистидиндекарбоксилазу — фермент, участвующий в образовании гистамина (Endo et al., 1986). Таким образом, кроме фибробласт-стимулирующего действия продуктов макрофагального происхождения, стимулятором для фибробластов при силикозе могут выступать и тканевые базофилы легкого. Скорее всего, вовлечение тканевых базофилов при силикозе возможно через активацию системы комплемента, а также посредством иммунных механизмов, в частности Т-хелперов и аутоантител (Horst, 1982; Mecklenlurg, Czarnetzki, 1986; Rosengard et al., 1986; Melton, Khan, 1987).

Следует остановиться и на значении нейтрофилов в патогенезе силикоза, поскольку эти клетки наряду с макрофагами участвуют в фагоцитозе кварца и ряде процессов, связанных с их регуляторной функцией. Нейтрофилы могут синтезировать коллагеназу, эластазу и другие протеолитические ферменты, а также генерировать активные формы кислорода и участвовать таким образом в деструкции тканей. Вовлечение нейтрофилов происходит с помощью хемотрактантов и ИЛ-1 макрофагов (Smith et al., 1987), а также, как отмечалось в главе 1, в результате действия ПРМ. Ранее нами было показано, что уже на самых ранних стадиях развития силикоза активируется функция поглощения тест-микробов, однако бактерицидный потенциал нейтрофилов существенно снижается по доле убитых микроорганизмов как внутри клетки, так и в межклеточном пространстве. Эти же закономерности выявились и при клинически выраженном процессе в легких. При этом снижение дезинтегрирующей способности нейтрофилов крови выявлялось на фоне активации лизосомных ферментов нейтрофилов. Можно предположить, что при силикозе происходит ограничение процесса фагоцитоза на стадии поглощения бее образования фагосом, или он связан с ингибцией каких-либо иных бактерицидных механизмов (Соколов и др., 1987).

Интересно отметить, что фагоцитам, в том числе нейтрофилам, в очагах воспаления принадлежит своеобразная роль по отбору функционально активных Т-лимфоцитов. Процесс осуще-

ствляется через выделение  $H_2O_2$ , при этом ингибируется рецепторный аппарат Т-лимфоцитов-супрессоров и активируется или остается на прежнем уровне активность рецепторов Т-лимфоцитов-хелперов (Stae et al., 1987). В проведенном нами исследовании по изучению функционального состояния нейтрофилов крови у больных силикозом выявлено, что у них на фоне снижения числа нейтрофилов с рецепторами к гистамину и Fe IgG была активизирована фаза поглощения, однако при сниженной способности к дезинтеграции микроорганизмов и бактерицидности плазмы крови. М. И. Китаев, Б. Н. Тюрбаева (1979) выявили усиление миграционных свойств лейкоцитов крови и феномена их агломерации у больных силикозом.

Рассматривая механизмы иммунопатогенеза силикоза, следует иметь в виду еще несколько аспектов биологического действия кварца как инициатора воспалительных реакций, находящихся свое отражение в клинической иммунологии пневмокониозов.

В предыдущей главе подробно разбиралось непосредственное действие частиц кониозоопасных пылей на систему комплемента, в частности, отмечена и способность стимулировать альтернативный путь активации комплемента. Кроме того, диоксид кремния способен контактно активировать фактор Хаггемана и калликреин, т. е. непосредственно запускать внутренний каскадный механизм свертывающей системы, участвующей в индукции воспаления через систему комплемента (Mancino, Bevilacqua, 1977; Reynolds, 1982). В этом аспекте представляют интерес данные об увеличении почти вдвое титра комплемента у больных антракосиликозом (Пичхадзе, 1985), а также С3-компонента комплемента при пневмокониозах (Hatron et al., 1980).

Следует отметить, что у практически здоровых горнорабочих выявлялось и уменьшение титра комплемента (Пичхадзе, 1985; Трунова, 1988), что не только указывает на его участие в развитии болезни, но и свидетельствует о фазности изменений содержания компонентов комплемента у лиц с подозрением на силикоз. Н. Ф. Гросс (1983) наблюдала также снижение комплемента у шахтеров в случаях осложнения пневмокониоза бронхитом. Э. И. Рендель (1984) наряду с увеличением числа моноцитов в крови больных силикозом показала нарастание содержания С3-розеткообразующей популяции этих клеток с активизированными в них лизосомальными ферментами. Хорошо известно, что между выделением лизосомальных ферментов и активацией системы комплемента существует обоюдная связь (Маянский А. Н., Маянский Д. Н., 1989; Horst, 1982). Включение

данной связи при силикозе вполне логично, ибо лизосомальные протеазы макрофагов активизируют систему комплемента через С3-конвертазу и последующее расщепление С3-фрагмента на С3а и С3в. Под действием С3а, С5а из тканевых базофилов выделяется гистамин; кроме того, фрагмент С3а обладает хемотаксическими способностями для нейтрофилов и в меньшей степени для моноцитов. В большей степени именно фрагмент С3а обеспечивает феномен иммуноадгезии, благодаря чему происходит начальная фаза фагоцитоза, а также образование межклеточных мостиков при формировании гранулем (Horst, 1982). О широком вовлечении системы комплемента и клеток крови при силикозе свидетельствует обнаруженное I. Ebihara с соавторами (1987) частое повышение СОЭ среди больных пневмокониозом даже вне фазы активации хронической или наличия острой инфекции. Найдена положительная корреляционная связь СОЭ с С-реактивным белком (С1-фрагментом комплемента) и С3-компонентом комплемента. В данном случае авторы считают, что речь идет об иммунозависимых процессах воспаления, а не инфекционных. Активация системы комплемента при силикозе происходит, видимо, как классическим путем под влиянием аутоантител класса IgG или иммунных комплексов, так и альтернативным — через антитела класса IgA или непосредственное действие диоксида кремния. Большую роль в воспалении при силикозе играет и третий "нефизиологический" путь активации комплемента (Horst, 1982) за счет расщепления его компонентов, а следовательно, и их активации непосредственно ферментами, выделяющимися макрофагами и нейтрофилами (Doli et al., 1983). Интересно отметить, что формирующийся при силикозе коллаген различных типов тоже является дополнительным стимулятором и инициатором выделения медиаторов воспаления, в первую очередь системы комплемента (Pernis, Paronetto, 1962).

Состояние антиинфекционного иммунитета при силикозе представляет особый интерес как для клинических иммунологов, так и для врачей-пульмонологов, вследствие хорошо известной особенности течения силикоза — частого присоединения хронических неспецифических заболеваний легких (ХНЗЛ) и туберкулеза. Результаты\* многолетнего изучения микрофлоры мокроты больных хроническими профессиональными заболеваниями органов дыхания, проведенного в клинике НИИ гигиены труда и профзаболеваний АМН СССР, свидетельствуют, что главную роль в инфекционно-воспалительном процессе в лег-

ких играют пневмококки, бактерии инфлюэнции и стафилококк (Сенкевич, 1974; Алексеева, 1987). По данным А. М. Монаенковой с соавторами (1982), у больных с различными форм ми пневмоколизом чаще всего выделялись: пневмококк (49%) бактерия инфлюэнции (47%) и стрептококк (45%) в различных микробных ассоциациях. Частота их обнаружения нарастала при выраженных формах силикоза и достигала 70—80%. При этом следует иметь в виду, что неспецифическая микрофлора может обнаруживаться и при силикотуберкулезе, например при специфическом поражении внутригрудных лимфоузлов, которые нередко осложняются свищами, являющимися входными воротами для вторичной неспецифической инфекции (Озерова, Падерин, 1976). Предпринятое нами специальное исследование, проведенное совместно с Н. Л. Айзиной, А. П. Волковой Р. Г. Гирдо, Ч. Н. Чонбашевой, показало, что наряду с отмеченными выше дефектами фагоцитоза нейтрофилов и бактерицидности плазмы, т. е. неспецифическими механизмами противомикробной защиты, отмечалось также выраженное снижение по отношению к контролю продукции противомикробных антител, в том числе к бактерии инфлюэнции и пневмококку, а также уменьшались показатели клеточного противомикробного иммунитета, включая феномен маскировки противомикробных рецепторов О-лимфоцитов к антигенам пневмококка, палочки инфлюэнции и туберкулину. Этот факт представляет особый интерес в связи с обнаружением прямого подавления естественной киллерной активности лимфоцитов под действием диоксида кремния (Sibbit et. al., 1986) в эксперименте, так как О-субпопуляция лимфоцитов, как известно, в основном у человека состоит из клеток с киллерной, в том числе и противомикробной, активностью. Выявленное в работе угнетение состояния как иммунологических, так и неспецифических механизмов противомикробной защиты является фактором, предрасполагающим к присоединению инфекционных осложнений к силикозу. В обследованной группе больных силикозом у 55% лиц не было никаких клинических или лабораторных признаков присоединения инфекции, а у 45% больных отмечалось в отличие от предыдущей подгруппы выделение небольшого количества мокроты. Сравнение состояния иммунного статуса этих двух подгрупп больных (все с диагнозом "неосложненный силикоз") выявило их некоторые различия. Так, в группе больных с начальными признаками присоединения инфекции обнаруживалось несколько большее количество Т-лимфоцитов-хелперов, уменьшение

субпопуляции В гамма-лимфоцитов, гистаминзависимых реакций, более выраженное угнетение специфических рецепторов для микробных антигенов на лимфоцитах, чем у больных неосложненным силикозом, не выделяющих мокроты. Особенно ярко различалось состояние местного иммунитета: у первых концентрация в смыве бронхов секреторного SIgA была в 15 раз, а свободного SC компонента в 5 раз больше; бактерицидность плазмы и фагоцитоз приближались к норме. Иными словами, состояние стабилизации клинических признаков проявления инфекции достигалось у этой категории больных резервной активацией неспецифических факторов противомикробной защиты (фагоцитоз, бактерицидность плазмы и SIgA). Напряжение неспецифических иммунологических механизмов противомикробной защиты не было эффективным. Так, при бактериологическом анализе мокроты этих больных высеваемость микроорганизмов превышала частоту продукции соответствующих антител в 5—6 раз. Реакция нейтрофилов в модели РТМЛ на микробные антигены была более выражена у больных, выделявших мокроту, чем у не выделявших, причем чаще встречалось угнетение миграционных свойств нейтрофилов в присутствии антигенов пневмококка и палочки инфлюэнции.

Если же силикоз осложнялся клинически выраженной хронической неспецифической инфекцией (ХНЗЛ), то это приводило к формированию нового варианта иммунного воспаления, состоящего из процессов, связанных с действием силикотического воспаления и инфекционного, протекающих одновременно. В результате выявлялось снижение числа в крови всех субпопуляций В-лимфоцитов, как и у больных с начинающейся инфекцией, но в большей степени. Количество же нейтрофилов с рецепторами для С3-компонента комплемента ( $H_{c3}$ ), Fc IgG и гистамина было повышено и по отношению к контролю, и по отношению к другим группам больных силикозом. Уровень фагоцитарной активности нейтрофилов крови был существенно активирован, причем всех его фаз, включая и бактерицидный потенциал плазмы. Выявлялась также еще большая, чем при неосложненном силикозе и тем более по отношению к контролю, активация гистаминзависимых иммунных реакций, в том числе и в модели ГЗТ *in vitro* — РТМЛ с гистамином. Как и при неосложненном силикозе, в крови было повышено содержание циркулирующего антигена из легочной ткани, но практически без выявления антител к нему, что свидетельствовало в пользу благоприятных условий для формирования персистирующих в

организме иммунных комплексов. Такое соотношение тканевого антигена и противотканевых антител свидетельствует о повышенной вероятности отложения иммунных комплексов в тканях. Содержание же секреторного иммуноглобулина SIgA не отличалось от такового при неосложненном силикозе, что было в 10 раз меньше, чем у больных с начальными проявлениями инфекции. При активности инфекционного процесса увеличивалось содержание лимфоцитов, в основном "нулевых" (0-клеток), несущих рецепторы к антигенам пневмококка и палочки инфлюэнции, которое снижалось лишь при затухании процесса в легких.

Иными словами, при начальных проявлениях присоединения инфекции в иммунном статусе определяется резервная активация неспецифических механизмов защиты от микроорганизмов и напряжения специфических иммунологических механизмов, особенно со стороны В-звена иммунитета, хотя и со снижением продукции секреторного SIgA, но с еще большей активацией фагоцитоза, которая становится выше уровня, характерного для здоровых людей. В частности, выявлены признаки многосторонней активации нейтрофилов крови при силикозе, протекающем одновременно с ХНЗЛ. Это может быть объяснено тем, что при свойственных ХНЗЛ повторяющихся воздействиях микробных антител и истощении секреторных иммуноглобулинов происходит включение Т-лимфоциты гарного эшелона антиинфекционной защиты, которое проявилось повышением числа Т-клеток в нашем исследовании. Т-хелперы выделяют медиаторы, стимулирующие приток нейтрофилов, а также активизирующие фагоцитоз (Davis, 1986), что и наблюдалось у наших больных. Однако все эти механизмы иммунного и инфекционного воспаления недостаточны для борьбы с имеющейся инфекцией: существенная высеваемость из мокроты возбудителей ХНЗЛ сопровождалась в 3—4 раза меньшей, чем при начальной инфекции бронхолегочной системы, продукцией противомикробных преципитирующих антител.

В последние годы исследователей все больше интересуют местные воспалительные реакции в бронхолегочном аппарате, в том числе и иммунологические. Работами пульмонологов показано, что частота инфекционных легочных заболеваний и характер их течения в значительной мере зависят от состояния местного иммунитета, а содержание SIgA прямо пропорционально резистентности дыхательного тракта (Штернгарц, 1979; Белокриницкий и др., 1988; Eckert, Vovka, 1985). Бронхолегоч-

ный аппарат обладает эффективной системой защиты, в которой секреторным иммуноглобулинам принадлежит первостепенное значение. Последние синтезируются непосредственно в бронхолегочной системе, и лишь малое количество их попадает из крови в бронхиальный секрет путем трансудации. В лимфоидной ткани органов дыхания обнаружены плазматические клетки, содержащие иммуноглобулины. При этом в БАЛ, в отличие от сывороточных IgA, которые составляют 15% от всех иммуноглобулинов, содержание SIgA доходит до 80% и в основном обеспечивает резистентность бронхолегочного аппарата (Medici, Buergi, 1971; Rasche, Gurschmann, 1972; Crystal et al., 1981). SIgA отличается от своего сывороточного аналога структурой. Молекула SIgA состоит из двух димеров, секреторного компонента SC и соединительной гамма-цепи. SC компонент является гликопротеидом, и наличие его обеспечивает устойчивость молекулы к действию протеолитических ферментов бронхиального секрета, что особенно важно в аспекте патогенеза силикоза, ибо уровень протеолитических ферментов в БАЛ при пневмокониозах существенно возрастает. Мономер IgA синтезируется плазмочитарными клетками подслизистой оболочки крупных бронхов и трахеи, а SC-фрагмент — эпителиальными II типа. Димер по мере своего прохождения через эпителий слизистой бронхов присоединяет SC-фрагмент и выходит в просвет бронхов.

Биологическая роль SIgA заключается в агглютинации микробов, торможении их роста, препятствует прикреплению их к эпителию бронха, нейтрализует токсины и вирусы. Кроме этого иммуноглобулина в бронхиальном секрете обнаружены SIgM (тоже имеющий SC-компонент) и SIgG, синтезируемые также в подслизистой оболочке бронхов (Белокриницкий и др., 1988; Наумен, 1985). Причем, по мере приближения к дистальному концу возрастает число клеток, синтезирующих SIgG. По своей функции SIgG опсонины. Как известно, АМ имеют на своей поверхности рецепторы к Fe IgG. SIgG способствуют прилипанию микробов к АМ, а C3-компонент комплемента — к хемотаксису фагоцитов с последующим лизисом бактерий. Таким образом, очищаются дистальные концы легочных путей. SIgM определяется в норме в очень малых количествах, и чаще всего его повышение наблюдается при дефиците SIgA. Так, у половины наших больных силикозом в бронхиальном секрете отсутствовали все классы иммуноглобулинов, а у остальных возрстал уровень SIgM и секреторного Sc-компонента, превышая содержание при

пылевом бронхите в 10 раз (Алексеева, 1987). По нашим данным, при обследовании больных неосложненным силикозом и разной степени выраженности неспецифической инфекцией отмечено, что SIgM и SIgG возрастают по мере прогрессирования инфекционных осложнений силикоза, в то время как содержание SIgA в бронхиальном секрете при силикозе в сочетании с ХНЗЛ практически не отличается от такового при неосложненном силикозе, что является плохим прогностическим признаком. Подобные изменения соотношения различных классов секреторных иммуноглобулинов наблюдают при затяжных, часто рецидивирующих и осложненных формах ХНЗЛ (Кислова, 1986).

Как и при экспериментальном силикозе (см. главы 1,3), при изучении цитологического состава БАЛ у больных асбестозом и силикозом получено достоверное снижение числа альвеолярных макрофагов и повышение количества полиморфноядерных клеток (Discalci et al., 1985). Особенностью, отражающей прогрессирование пневмосклеротического процесса при силикозе I—II стадии по сравнению с начальной, является увеличение в бронхиальном секрете количества белковосвязанного оксипролина, содержание же сиаловых кислот в бронхиальном секрете у больных силикозом по мере прогрессирования заболевания достоверно снижалось, что свидетельствовало об истощении клеточных факторов защиты бронхиального эпителия и легочной ткани (Милишников и др., 1988). По данным этих же авторов, для начальных стадий силикоза характерна высокая концентрация в бронхиальном секрете общего белка, сиаловых и гексуриновых кислот, пептидносвязанного оксипролина, а при прогрессировании заболевания отмечается достоверное снижение уровней перечисленных показателей и повышение содержания белковосвязанного оксипролина.

Таким образом, при силикозе, не осложненном присоединением инфекционных заболеваний бронхолегочной системы, развивается хроническое воспаление с иммунным компонентом, обусловленное иммуномодулирующим действием кварца на иммунную систему. Этот вариант силикотического иммунного воспаления характеризуется аутоиммунным, гистамин- и комплементзависимыми компонентами в сочетании с выраженным снижением специфических и неспецифических механизмов противомикробного иммунитета.

При силикозе в сочетании с ХНЗЛ развивается одновременно силикотическое и инфекционное иммунное воспаление с выраженным аутоиммунным, гистаминзависимым и иммунокомп-



лексным компонентами, протекающими на фоне истощения специфических гуморальных (как общих, так и местных) иммунологических механизмов противомикробной защиты, и гиперактивностью фагоцитарной функции нейтрофилов.

## СИЛИКОТУБЕРКУЛЕЗ

Проблемы патогенеза силикотуберкулеза представляют особый интерес. Во-первых, в самом начале изучения пылевых заболеваний легких у человека его просто отождествляли с туберкулезом. Во-вторых, известно сходство влияния на иммунную систему оксида кремния и *M. tuberculosis*. По современным представлениям, силикотуберкулез является своеобразным заболеванием, которое при активных формах туберкулезной инфекции характеризуется прогрессированием болезни. По секционным данным, туберкулез обнаруживается в 70—80% случаев силикоза (Сенкевич, 1974), что в 20—30 раз больше частоты заболеваний туберкулезом среди населения. Важный аспект проблемы заключается и в том, что сочетание туберкулеза с силикозом происходит в большинстве случаев на самых ранних стадиях развития болезни, в то время как неосложненный силикоз, диагностированный в первые годы болезни, вероятнее всего, и в дальнейшем останется неосложненным, что хорошо согласуется с разбирающимися в главе 7 факторами, индуцирующими предрасположенность организма к развитию как неосложненного силикоза, так и силикотуберкулеза.

Неспецифичность, стертость и сходство клинической симптоматики при силикотуберкулезе и силикозе, осложненном ХНЗЛ, представляют большие трудности для их дифференциальной диагностики, особенно если речь идет о раннем периоде заболевания, когда в легких нет типичной картины деструкции. В условиях патоморфоза туберкулеза при силикотуберкулезе снижается информативность туберкулиновых проб вследствие появления как ложноположительных, так и ложноотрицательных результатов (Сенкевич, 1974). По данным Д. И. Савенкова с соавторами (1989), за последние 20 лет изменился характер силикотуберкулеза. При этом увеличился средний возраст больных силикотуберкулезом с  $37 \pm 3,3$  до  $49 \pm 5,5$  лет, а также профессиональный стаж и удельный вес инфильтративного туберкулеза по сравнению с фиброзно-кавернозными формами. Течение туберкулеза стало более стертым и благоприятным, хотя

различий по форме и течению пневмокозиозов у больных не выявлено. Коннотуберкулез характеризуется абациллярностью и олигобациллярностью даже при деструктивных его формах (Сенкевич, 1974; Карапата, Шевченко, 1980). Клинические наблюдения свидетельствуют о том, что при комбинированном заболевании, возникшем при совместном участии пыли и туберкулезной инфекции, формируется как бы новая болезнь, отличающаяся от каждого из этих заболеваний в отдельности. Своеобразие распространения туберкулезного процесса при силикозе может быть связано с избирательным поражением лимфатической системы при этом заболевании, т. е. с известной общностью лимфогенного пути элиминации и оксида кварца, и микобактерий (Сенкевич, 1974). Е. С. Vigliani и В. Pernis (1959), L. Norviit (1964) и др. справедливо полагают, что легче всего понять патогенез сложных взаимоотношений между силикозом и туберкулезом с точки зрения взаимного усиления или модуляции иммунных реакций при том и другом процессе.

Вполне естественно, что изучение иммунных механизмов развития силикотуберкулеза касается прежде всего сравнения иммунного статуса больных с таковым при неосложненном силикозе и туберкулезе. При этом следует хорошо представлять, что центральным звеном приобретенной резистентности к туберкулезу является специфический Т-клеточный иммунитет. В настоящее время известно, что фенотип этих клеток —  $Ly1^{+2}$ , т. е. они являются Т-хелперами (Авербах, 1980). Бесспорно также, что эффекторным звеном и способом элиминации и микобактерий служит бактерицидная система макрофагов. Известно неспецифическое взаимовлияние макрофагов и лимфоцитов фенотипа  $Ly1^{+2}$ , которое происходит путем воздействия на макрофаги ме-диатором, секретируемым лимфоцитами, включая, в частности, воздействие ИЛ-2,  $\gamma$ -интерферона и других медиаторов. Все эти механизмы безусловно включены и в патогенез силикоза, как было изложено выше. Однако в отличие от силикоза при туберкулезе происходит не подавление, а стимуляция функции супрессоров (Петрашенко, 1986; Адамбеков, Морозов, 1989). С активацией супрессорной функции макрофагов и лимфоцитов (фенотипа  $Ly1^{+2}$ ) связывают подавление приобретенного противотуберкулезного иммунитета. Отмеченное при туберкулезе нарушение межклеточных взаимодействий за счет дефекта синтеза интерлейкина-2 лимфоцитами или же изменений в продукции Ил-1 макрофагами (Авербах, Литвинов, 1989; Fujiwara et al, 1986; Mustafa et al., 1985) еще более вероятно при силикотуберкулезе.

Исследование антител к туберкулину при силикотуберкулезе проводилось в различных реакциях: реакции преципитации (Hergt et al., 1976; Ravinska, Haliveg, 1976), в РСК и РПГА (Китаев, Тюробаева, 1979). Авторы выявляли антитела к туберкулину и у больных неосложненным силикозом, и у практически здоровых лиц, что, скорее всего, объясняется защитным характером антител к туберкулину у инфицированного еще в детстве населения. Однако следует отметить, что антитела против некоторых протективных компонентов микобактерий могут, вероятно, ингибируя клеточный иммунитет (по типу иммунологического отклонения), оказывать отрицательное влияние на течение туберкулеза. В то же время толерантность к антигенам микобактерий т. е. отсутствие гуморального ответа на антигены, может быть крайне неблагоприятным фактором, снижающим сопротивляемость к туберкулезной инфекции (Авербах, Литвинов, 1989). Динамика содержания сывороточных иммуноглобулинов мало отличается от таковой при силикозе. Как правило, повышается или (реже) понижается IgA при увеличении IgG (Межебовский, 1982, 1985; Grande et al., 1980; Humber et al., 1980). По нашим данным, у больных с обострением силикотуберкулеза было повышено содержание IgA и IgG в сыворотке крови, в то время как у больных неосложненным силикозом или силикотуберкулезом без признаков активности инфекции увеличивался только IgA. При этом принципиальных отличий в содержании секреторных иммуноглобулинов не обнаружено, за исключением повышенного содержания свободного SC-компонента в бронхиальном секрете больных с активным силикотуберкулезом. Эти данные свидетельствуют, скорее всего, о том, что динамика изменений гуморального иммунитета при силикотуберкулезе обусловлена силикотическим, а не инфекционным процессом. Усиленный выход SC-компонента секреторных иммуноглобулинов в просвет дыхательных путей указывает на значительную деструкцию эпителия при активации туберкулеза при кониотуберкулезе. В отличие от неосложненного силикоза и силикотуберкулеза с неактивным туберкулезным процессом активный силикотуберкулез характеризуется изменениями соотношения основных субпопуляций лимфоцитов, а именно — уменьшением числа Т-лимфоцитов и увеличением В-лимфоцитов (Алексеева, 1987). Аналогичные данные получены у больных активным сидеросиликотуберкулезом (Афонин и др., 1985), а также активным туберкулезом (Авербах, 1980; Чернушенко, Когосова, 1981; Mayumi, 1978). Важнейшим факторным зве-

ном элиминации микобактерий кроме макрофагов являются и фагоциты крови — нейтрофилы. При этом до сих пор ведутся споры о том, какие внутриклеточные системы ответственны за этот эффект — ферменты лизосом, система активных форм кислорода или изменение pH среды. Изучение миграционной активности нейтрофилов крови и показателя лейкоцитоза подтвердило, что они были достоверно выше при обострении силико-туберкулеза по сравнению с фазой затухания болезни (Китаев, Тюребаева, 1979). Феномены аутоиммунных реакций выявлялись как в клеточных, так и в гуморальных реакциях у больных силикотуберкулезом. Так, М. И. Китаев и Б. Н. Тюребаева (1979) указывают на увеличение показателей теста ППН, РАЛ и РСК с легочным антигеном при обострении силикотуберкулеза по сравнению с неактивным силикотуберкулезом, но не с силикозом II и III стадии. Напротив, РТМЛ с легочным антигеном была более выражена при силикотуберкулезе в фазе затухания по сравнению с таковой при обострении силикотуберкулеза. Индекс миграции при этом был на уровне  $0,4 \pm 0,4$ , а при активном силикотуберкулезе —  $0,9 \pm 0,22$  (при  $1,1 \pm 0,08$  в контроле). Выраженность торможения миграции лейкоцитов (нейтрофилов) в ответ на аллогенный легочный антиген может в данном случае указывать на активную продукцию фактора, тормозящего миграцию лейкоцитов (ЛИФ) при выраженной функциональной активности клеток — супрессоров, которые его продуцируют. Этот факт хорошо согласуется с нашими данными по исследованию иммунного статуса больных с активным силикотуберкулезом без признаков обострения. При этом различались показатели иммунного статуса этих двух подгрупп больных. У больных с активной туберкулезной инфекцией, кроме снижения числа всей субпопуляции Т-лимфоцитов, при увеличении  $V_{c3}$ -клеток выявляли также возрастание числа лимфоцитов с рецепторами к туберкулезу. Применяя прием тройного розеткообразования, предложенный О. Г. Алексеевой (1987), в настоящей работе удалось показать, что рецепторы к туберкулину находятся как на 0-клетках, так и на  $V_{c3}$ -лимфоцитах крови больных активным силикотуберкулезом. По-видимому, этот факт можно расценивать как непосредственное влияние специфических клеток-эффекторов и В-звена иммунной системы, тесно ассоциированной с системой комплемента. Лишь у 30% обследованных нами больных силикотуберкулезом выявлялось снижение супрессорной функции по отношению к клеточным реакциям, что является благоприятным признаком при туберкулезе (Авербах, 1980).

Отличительной особенностью силикотуберкулеза от всех других пневмокониозов и силикоза было усиление супрессорной функции лимфоцитов по отношению к гуморальным реакциям в тесте МСР с КоНА. Этот феномен может быть отражением реакции клеточных регуляторов иммунного ответа на гиперактивность иммунного воспаления при активном силикотуберкулезе через активацию В-клеток (Elkins et al., 1987), стимулирующих супрессорную функцию лимфоцитов, а возможно, и макрофагов по принципу обратной связи. Гиперактивность супрессорной функции у больных активным силикотуберкулезом — это отражение аналогичных изменений при активном туберкулезе, причем важно, что наиболее распространенные формы туберкулеза протекают на фоне максимальной супрессорной активности лимфоцитов (Аламбеков, Морозов, 1989). С активацией супрессорных функций макрофагов и лимфоцитов связано снижение противотуберкулезного, особенно гуморального, иммунитета. Косвенным подтверждением этого положения является выявленное у наших больных подавление по сравнению с неосложненным силикозом гистаминзависимых реакций лимфоцитов. Данный феномен активации супрессоров вполне может служить для дифференциальной иммунодиагностики силикоза и силикотуберкулеза. Гиперактивность иммунного воспаления проявлялась существенным увеличением уровня аутоиммунных реакций, в том числе и иммунных комплексов, увеличением в сыворотке крови иммуноглобулинов, что может быть отражением сочетанного адьювантного действия оксида кремния и *M. tuberculosis* (Aigedun, 1986). Имелись особенности и в отношении функции нейтрофилов. Активированная спонтанная миграционная функция нейтрофилов, стимуляция экспрессии СЗ и IgG -рецепторов нейтрофилов, а также фаза поглощения фагоцитоза сочетались со снижением по отношению к контролю к неосложненному силикозу уровня дезинтеграции микроорганизмов и бактерицидности плазмы, особенно выраженных при состоянии ремиссии туберкулезного воспаления. Ингибцию фагоцитарной активности нейтрофилов крови у больных силикозом и силикотуберкулезом наблюдали и другие исследователи (Левина и др., 1982; Савваитова и др., 1984), причем, по их данным, фагоцитарный индекс у больных не отличается от показателей контроля, т. е. при силикотуберкулезе отмечено недостаточное число активных нейтрофилов, а их захватывающая способность не страдает. Подобное состояние нейтрофилов крови, видимо, является отражением их активной миграции в легкие. И дейст-

вительно, по данным бронхоцитограмм, у больных активным силикотуберкулезом определяется достоверно большее число нейтрофилов ( $19,6 \pm 1,8$  и  $9,4 \pm 0,6\%$  соответственно), лимфоцитов ( $8,4 \pm 0,3$  и  $4,2 \pm 0,2$ ) и моноцитов ( $0,7 \pm 0,2$  и  $0,2 \pm 0,1$ ) и достоверно меньшее реснитчатого и базального эпителия. Оценка информативности клеточных пулов по критерию Джеффриса-Кульбака показала, что на первом месте по информативности стоит число нейтрофилов, затем лимфоцитов, клеток реснитчатого эпителия, моноцитов, клеток базального эпителия (Кривонос, 1988). Вообще следует заметить, что дисфункция фагоцитоза — это одна из характерных черт силикотуберкулеза, ибо развивающееся у этих больных гранулематозное воспаление в легких — это не только проявление ГЗТ, но и морфологическое отражение несостоятельности фагоцитоза (Струков, Серов, 1985; Turk, 1985).

Для больных силикотуберкулезом весьма характерна абациллярность, особенно в состоянии ремиссии, при этом отмечается высокая высеваемость из мокроты возбудителей ХНЗЛ, а у 45,5% больных — *Candida* и *Klebsiella*, что свидетельствует о признаках дисбактериоза. Существенно важно, что антитела к этим микроорганизмам у наших больных практически не выявлялись. Интересные особенности отмечены при анализе результатов по микробной сенсibiliзации в тесте РТМЛ, т. е. модели клеточных реакций иммунитета по отношению к возбудителям ХНЗЛ. Наиболее выраженный сенсibiliзирующий эффект наблюдали у больных с активным процессом силикотуберкулеза. У большинства больных этой группы (73%) было обнаружено снижение миграционной активности в присутствии аллергена пневмококка, в то время как у обследованных лиц с неактивным процессом и больных силикозом в сочетании с ХНЗЛ миграционная активность лейкоцитов крови в 50% случаев была активирована.

Однако реакция на антигены палочки инфлюэнции у больных силикотуберкулезом аналогична таковой для неосложненного силикоза или силикоза в сочетании с ХНЗЛ; у половины всех больных стимулировалась миграция нейтрофилов в присутствии антигенов палочки инфлюэнции. У этих же пациентов число лимфоцитов с рецепторами пневмококка и палочки инфлюэнции оставалось на уровне нормы при активном процессе и существенно снижалось как при силикозе, так и при неактивном силикотуберкулезе (достоверно ниже нормальных величин).

При силикотуберкулезе без признаков активности наблюдалось возвращение к норме соотношения Т- и В-лимфоцитов, рецепторного аппарата нейтрофилов, но с еще большим, чем при активном силикотуберкулезе, угнетением фагоцитоза. Иммунологические показатели противоинфекционного иммунитета были снижены, число О- и  $V_{с2}$ -лимфоцитов с рецепторами к туберкулину достоверно не отличалось от контроля, но было выше, чем при неосложненном силикозе, однако вновь оказались значительно выраженными гистаминзависимые реакции.

Таким образом, развитие силикотуберкулеза вносит своеобразные черты в характеристику иммунного воспаления, которое при активной форме болезни определяется в основном специфически иммунным ответом на туберкулезную инфекцию и в меньшей степени на оксид кремния. Силикотуберкулез без признаков активности несет черты иммунного силикотического воспаления и затухающей реакции иммунной системы на туберкулезную инфекцию, которые взаимно влияют друг на друга, что, видимо, и выражается в клиническом патоморфозе туберкулеза на фоне силикоза.

## АСБЕСТОЗ

Асбестовая пыль, имеющая волокнистую структуру, при вдыхании в значительной степени задерживается на слизистой оболочке верхних дыхательных путей и вызывает в ней дистрофические изменения. Этот факт послужил основанием для определения концентрации секреторных иммуноглобулинов в слюне лиц, подвергающихся воздействию асбеста. Проведенное нами совместно с А. П. Волковой исследование позволило обнаружить усиление секреции S IgA в 2—3 раза по сравнению с контролем, а также снижение IgM и S IgG. При этом вследствие дегенерации эпителия слизистых оболочек наблюдался усиленный выход свободного SC-компонента. Нарушение местных защитных механизмов может не только свидетельствовать о дефекте барьерной функции ВДН, но и способствовать, вероятно, более глубокому проникновению пыли, что не может в дальнейшем не сказаться на состоянии респираторного тракта в целом. При этом уровень сывороточного IgA был снижен до  $1,4 \pm 0,3$  г/л и IgG до  $6,9 \pm 0,6$  г/л при  $4,9 \pm 0,3$  и  $17,0 \pm 0,4$  г/л в контроле. Эти нарушения у практически здоровых рабочих завода по изготовлению асбестотехнических изделий свидетель-

ствуют о значительном изменении иммунного статуса у лиц, контактирующих с асбестом на уровне 3-4 ПДК, что отражает непосредственное действие асбеста на процессы синтеза иммуноглобулинов (Lawrence et al., 1982).

Иммунология асбестоза человека изучена значительно менее полно по сравнению с иммунопатогенезом силикоза. В то же время накоплен достаточно большой материал по иммунологическим механизмам экспериментального асбестоза у животных. Частично эти данные были приведены в первых трех главах, причем не везде подчеркивались особенности действия: именно асбеста, а не вообще кониозоопасных пылей. В связи с этим представляется целесообразным изложение иммунологии асбестоза у человека дополнить некоторыми экспериментальными данными. Так, полезно остановиться на ряде особенностей влияния асбеста на иммунокомпетентные клетки, в частности, подчеркнуть изменение ультраструктуры мембраны макрофагов, фагоцитировавших асбест (Miller et al., 1979), и усиления экспрессии на их мембране Ig G и C3-рецепторов, что указывает на активацию клетки (Kang et al., 1979). Те же эффекты выявлялись и на моноцитах крови человека после инкубации моноцитов с асбестом, одновременно снижались фагоцитоз и хемилюминесценция (De Shazo, 1982). Заслуживает внимания способность АМ запыленных асбестом крыс вызывать пролиферацию лимфоцитов селезенки (Miller et al., 1979). Более того, совместная инкубация обработанных асбестом макрофагов и лимфоцитов приводила к их непосредственному контакту и гроздообразованию лимфоцитов. R. D. De Shazo (1982) наблюдал снижение Т-хелперов на митогены при инкубации популяции мононуклеаров крови с хризотил-асбестом. Таким образом, волокна асбеста стимулируют макрофаг-лимфоцит-взаимодействие, которое может приводить и приводит к серьезным изменениям иммунной регуляции. Эти механизмы, по мнению N. J. Doll с соавторами (1983), центральные в патогенезе данной болезни.

Важным аспектом в понимании патогенеза асбестоза является тот факт, что асбест активирует и классический, и альтернативный пути активации системы комплемента (Hasselbacher, 1979; Wilson et al., 1977) и вызывает тем самым лизис клеток. Механизм этого действия связывается с тем, что высвобождающиеся компоненты комплемента включаются в комплементзависимый лизис клеток, окружающих волокна асбеста.

Уже неоднократно в предыдущих главах упоминалось о том, что при действии цитотоксичных пылей активированные альве-



олярные макрофаги выделяют хемотоксические факторы для полинуклеарных фагоцитов — нейтрофилов. Присутствие значительного числа нейтрофилов выявляется в БАЛ больных асбестозом (Bignon et al., 1978) и экспериментальных животных (Shoenberger et al., 1980). N. J. Doll с соавторами (1982) наблюдали, что инкубация нейтрофилов человека *in vitro* с различными типами асбеста вызывала существенный эффект цитотоксичности, угнетение фагоцитоза и выделение токсических метаболитов кислорода.

У больных асбестозом выявляли также серьезные нарушения клеточных иммунных функций. В частности, обнаружено снижение циркулирующих в крови Т-лимфоцитов у больных асбестозом и рабочих с рентгенологическими проявлениями действия асбеста (Kagan et al., 1977). У большинства этих же лиц наблюдалась ингибция способности отвечать реакциями ГЗТ на внутрикожное введение стрептокиназы, грибка *Candida albicans* и 2,4-ДНХБ, что связано с ослаблением функции Т-клеток, в частности с угнетением бласттрансформации под влиянием ФГА, а также ФГА-индуцированной цитотоксичности (Kang et al., 1974; Kagan et al., 1977), равно как и со снижением супрессорной функции лимфоцитов (Gaumer et al., 1981).

При асбестозе в противоположность клеточно опосредованным реакциям выявляется не ингибция, а активация гуморального звена иммунитета. В. Pernis с соавторами (1965) первыми сообщили о повышении уровня ревматоидного фактора у рабочих, контактировавших с асбестом. Многие исследователи обнаруживали увеличение органоспецифических и органонеспецифических аутоантител (Turner-Warwick et al., 1973; Kagan et al., 1977; Lang, 1988) и повышение иммуноглобулинов (Kagan et al., 1977; De Shazo et al., 1986; Lanque, 1988). У больных асбестозом наблюдали также увеличение содержания иммунных комплексов и антинуклеарных антител (Matej et al., 1978). Выявленную гиперактивность В-системы иммунитета чаще всего ассоциируют со стимуляцией аутоиммунитета (Richards, Barrett, 1958; Bratsch et al., 1980).

Проведенное нами совместно с Н. Л. Айзиной исследование иммунного статуса рабочих производства асбесто-технических изделий выявило снижение функционального состояния Т-лимфоцитов, которое определялось в реакции МСР с ФГА и КонаА, а также позволило показать, что на фоне снижения числа Т-лимфоцитов в крови происходит увеличение доли В-лимфоцитов, особенно выраженное при повышении уровня пылевого воздей-

ствия до 3—4 ПДК. Кроме того, совместно с этими показателями определялась ингибция супрессорной функции лимфоцитов не только в МСР, но и в РТМЛ с Кона в супрессорстимулирующих дозах. Наблюдавшаяся же активация аутоиммунных реакций, а именно циркуляция в крови антигенов легочной ткани и противотканевых антител, не зависела от уровня воздействия асбеста. Последний факт вполне объясним, если учесть, что обследованные были практически здоровыми людьми, а выраженные аутоиммунные реакции — это проявление клинически выраженных стадий асбестоза.

Если индукцию В-клеточной гиперреактивности при асбестозе можно считать вполне доказанной, то взаимоотношения ее, фиброза и канцерогенеза не ясны до конца. Сама по себе В-клеточная гиперреактивность с увеличением аутоантител, иммуноглобулинов, иммунных комплексов и сочетанием с аутоиммунными заболеваниями может быть объяснена снижением контролирующей функции Т-супрессоров. В то же время ингибция Т-клеточных реакций не может полностью объяснить увеличение частоты опухолей, а между тем существенной особенностью биологического действия асбеста является его канцерогенность. Появление значительного числа опухолей на фоне асбестоза принципиально отличает этот вид пневмокозиозов от всех остальных. Значительно чаще наблюдаются при асбестозе опухоли D-клеточных органов: множественная миелома, хронический лимфолейкоз, микроглобулинемия Вальденстрема (Lieben, 1966; Jerber, 1970; Kagan et al., 1979; Kosin et al., 1985). Исследование механизма канцерогенного™ волокон показало связь с их длиной. Весьма интересным для понимания аутоиммунного и канцерогенного действия асбеста является сообщение P. Leanderson с соавторами (1988) об изучении способности хризотил асбеста вызывать образование продукта дезинтеграции ДНК-8-гидроксидооксигуанозина (8.ОН.dG). Авторы считают, что генерация свободных цитотоксических радикалов кислорода на поверхности большой биологической протяженности и стабильности объясняет их активное воздействие на нуклеозиды и является важным компонентом сложного канцерогенного и аутоиммунного действия асбеста.

Что же касается фиброгенеза, то вполне убедительно показано, что волокна асбеста через макрофаги вызывают как усиленную пролиферацию фибробластов, так и синтез ими коллагена (Davis, Reeves, 1971; Bitterman et al., 1981). Имеются сообщения и о непосредственном влиянии асбестов на фибробласты

(Richards, Merrist 1973). Учитывая эти данные, следовало бы признать вероятной возможность зависимости между выраженностью фиброза и иммунологическими эффектами асбестоза у больных. Однако R. D. De Shazo (1986) не удалось выявить корреляции между наблюдаемыми им иммунологическими отклонениями в количестве и функциональном состоянии субпопуляций Т- и В-лимфоцитов крови с тяжестью асбестоза, определенной по данным рентгенологического обследования и легочных функциональных проб. Подобные результаты были получены нами при анализе результатов иммунологического обследования больных различными формами пневмокониозов. По-видимому, на стадии фиброзирования, т. е. морфологическом исходе иммунного воспаления при асбестозе, уже не может быть прямых корреляций иммунологических изменений и рентгенологических признаков пневмокониозов. Однако они выявляются при анализе иммунологических показателей в зависимости от выраженности инфекционных осложнений и характеристики прижизненных биопсий с последующим их гистологическим анализом (Гришина и др., 1990).

Подводя итог данным по изучению роли иммунных процессов в патогенезе асбестоза, следует отметить, что, несмотря на большое сходство их с иммунопатологией силикоза, все же имеются различия, связанные со способностью волокон асбеста оказывать непосредственное влияние не только на макрофаги, но и на нейтрофилы, фибробласты, моноциты и, возможно, на лимфоциты. Привлекаемые в легкие (Doll et al., 1983). Вторая их особенность — это достаточно часто реализуемое у больных асбестозом канцерогенное действие, третья — редкость осложнения данного вида пневмокониоза бронхогенной инфекцией и легкое ее течение (De Shazo et al., 1982). Наиболее полно эти процессы и их исходы представлены на схеме иммунопатогенеза асбестоза N. J. Doll с соавторами (1983). Схема, хотя и весьма упрощенно, учитывает взаимодействие всех основных клеток, участвующих в иммунологических процессах при асбестозе: АМ, нейтрофилов, моноцитов и лимфоцитов (рис. 4.1). Ингаляции асбеста непосредственно и/или через АМ активируют систему комплемента, продукцию фиброгенного фактора, факторов хемотаксиса для нейтрофилов и моноцитов, а также вызывают дисбаланс Т- и В-систем иммунитета и высвобождение из АМ, нейтрофилов и моноцитов повреждающих ткани легкого протеаз, лизосомальных ферментов, активных форм кислорода и других биологически активных метаболитов. Дисбаланс им-



Рис.4.1. Схема иммунологических процессов при асбестозе (Doll et al., 1983).  
 ХФ — хемотаксический фактор, Мо — моноцит, Н — нейтрофил, ИК — иммунные комплексы.  
 прерывистые стрелки со знаком ? — вероятное влияние

мунной системы выражается гиперреакцией В-системы и угнетением Т-клеточного иммунологического надзора, приводящего к развитию опухолей. Активация же В-клеток ведет к усиленному синтезу иммунных белков, в том числе и аутоантител, и к образованию иммунных комплексов, которые участвуют в процессах повреждения тканей и, по мнению авторов, возможно, усиления фиброза. На схеме отмечено взаимовлияние поражения ткани легкого и фиброза, что приводит к замкнутому кругу патологических процессов. Кроме того, авторы подчеркивают роль длительного нахождения волокон асбеста в организме, что также способствует хроническому течению болезни.

Конечно, эта схема весьма условна, но все же дает представление о сути и взаимовлиянии иммунопатологических процессов, объясняет хроническое течение болезни, развитие фиброза и канцерогенеза и тем самым заслуживает внимания как рабочая гипотеза иммунопатогенеза асбестоза.

## ПНЕВМОКОНИОЗЫ ОТ ВОЗДЕЙСТВИЯ УГЛЕРОДСОДЕРЖАЩИХ ПЫЛЕЙ

Характерной особенностью пневмокониозов от воздействия углеродсодержащей пыли являются признаки развития аутоиммунных реакций. Более того, А. Caplan (1955) выявлено частое сочетание пневмокониоза шахтеров угольных шахт с ревматоидным артритом, а также повышение содержания ревматоидного фактора у рабочих этих шахт, не имеющих симптомов ревматоидного артрита (Caplan et al., 1962). J. C. Warner и J. N. McCormick (1967) обнаружили ревматоидный фактор у 70 % больных синдромом Каплана и у 35% рабочих шахтеров с массивным прогрессирующим фиброзом. При этом особенно важно, что у рабочих с обычным течением пневмокониоза от угля и у контрольных лиц выявлялся ревматоидный фактор не чаще, чем в 2% случаев. При обследовании больных антракозом встречаются как антинуклеарные, так и противолегочные антитела (Burrel, 1981; Pearson et al., 1981). Причем P. Burrel (1981) показано, что точкой приложения противолегочных антител при угольном пневмокониозе являются соединительнотканые компоненты легочной ткани.

До настоящего времени нет достаточной ясности в отношении роли иммунологических нарушений в патогенезе антракоза. Поскольку чаще всего угольная пыль содержит примеси кварца, то ряд авторов (Алексеева, 1987; Doll et al, 1983) полагают, что иммунологические феномены при антракозе, скорее всего, аналогичны таковым при силикозе, но менее выражены. Так это или не так, однако иммунологические нарушения при неосложненном пневмокониозе от угольной пыли очень незначительны (Watson et al., 1959). В то же время картина существенно меняется, если в составе угля имеется значительная примесь оксида кремния. При анализе закономерностей изменения иммунного статуса больных антракосиликозом шахтеров-угольщиков становится явным и фазный характер. Так, при начальных формах развития антракосиликоза мы наблюдали, что в случае сохранения числа Т- и В-клеток в 1 мл крови увеличена доля Т- и Д-лимфоцитов при снижении доли В<sub>с3</sub>-клеток и ослаблена миграционная способность лейкоцитов (Алексеева, 1987). При этом функциональное состояние В-лимфоцитов, судя по концентрации сывороточных IgA, IgM и IgG, не изменено, а Т-лимфоцитов-супрессоров — активировано. В то же время при развитии выраженного антракосиликоза, тем более, если большой про-

должает работать в условиях запыления, исследователи отмечают значительное снижение числа Т-лимфоцитов до  $35,2 \pm 0,7\%$  и увеличение  $V_{c3}$ -лимфоцитов до  $35,8 \pm 0,65\%$ , а также снижение ответа на ФГА в реакции властной трансформации лимфоцитов (РБТЛ), увеличение в сыворотке крови IgM и IgG (Шельгин, 1983, 1987). Однако Н. Ф. Гросс (1983) при неосложненном антракосиликозе 1 стадии не обнаружила существенных изменений в количественных соотношениях основных субпопуляций лимфоцитов крови, РБТЛ с ФГА и реакции торможения миграции макрофагов дермы, как спонтанного ее уровня, так и реакции с митогеном ФГА. На нормальном уровне были содержание в крови иммуноглобулинов классов IgA, IgM и IgG, а также уровень комплемента и ряд других показателей. Эти факты дали автору основание считать, что течение неосложненного пневмокониоза у шахтеров угольных шахт было весьма благоприятным по отношению к иммунной системе в целом. При осложнении же антракосиликоза бронхитом и особенно в стадии обострения воспалительного процесса наблюдали снижение числа Т-лимфоцитов до  $46,3 \pm 2,3\%$  при повышении числа В-лимфоцитов до  $17,9 \pm 1,9\%$ , а также существенное снижение реакции торможения миграции макрофагов дермы по методу "кожного окна", что рассматривается как показатель угнетения супрессорной функции. Одновременно повышался уровень в крови IgG, IgM и IgA и титр противолечочных антител на фоне угнетения лизоцима и комплемента. В связи с этими данными можно предположить, что иммунологические черты при антракосиликозе, кроме кварца, придает еще и инфекционный компонент бронхо-легочного процесса, т. е. антигенный субстрат, с точки зрения иммунолога, или же какие-то другие компоненты профессионального воздействия, являющиеся адекватными раздражителями для иммунной системы (Гросс, 1983). Так, если кроме пыли графита в составе промышленного аэрозоля дополнительно присутствовали абсорбированные на пыли ПАУ (полициклические ароматические углеводороды), то в иммунном статусе работающих определяются снижение Т-,  $T_{\gamma}$  и  $T_{c3}$ -лимфоцитов и увеличение числа  $V_{c3}$ -клеток (Беззуб и др., 1988). Кроме того, как было показано нами совместно с Н. Л. Айзиной, А. П. Волковой, Р. Г. Гирдо, у этих же лиц имеется снижение супрессорной функции лимфоцитов и концентрации иммуноглобулинов IgA, IgM и IgG. У обследованных рабочих возростала частота выявления в сыворотке крови преципитирующих противомикробных антител на фоне значительной высеваемости микроор-

измов возбудителей ХНЗЛ. При этом отмечалась и активация аутоиммунных реакций. Все эти показатели существенно не зависели от выраженности бронхолегочного процесса, однако отчетливо проявлялась корреляция иммунологических нарушений с особенностями профессионального воздействия, в частности с дисперсностью пыли графита, что одновременно усиливало на ней адсорбцию ПАУ (Соколов и др., 1988). У этих же больных выявлялась гиперпродукция супрессоров в модели клеточно опосредованного иммунитета — реакции торможения ми-фагии лейкоцитов крови РТМЛ с ФГА (Беззуб, Абдырахманова, 1985).

На выраженность изменений иммунного статуса у шахтеров-угольщиков влияют еще и другие профессиональные условия. Так, у горнорабочих, занятых на глубоких горизонтах, фагоцитарная активность и индекс фагоцитоза нейтрофилов периферической крови, как правило, ниже, чем у рабочих в верхних горизонтах (Данченко и др., 1988). Эти изменения сочетаются с изменениями функциональной активности нейтрофилов в НСТ-тесте. Последнее свидетельствует о том, что снижение поглотительной и переваривающей способности нейтрофильных гранулоцитов может быть обусловлено истощением резервных возможностей фагоцитоза. Снижение бактерицидности кожи в сочетании с увеличением ее микробной обсемененности и увеличением доли патогенных стафилококков, а также положительная РСАЛ с гемолитическим стафилококком встречается среди работающих на глубоких горизонтах у 35,6% и лишь у 5,8% на верхних горизонтах. В соотношении Т- и В-лимфоцитов при этом нет различий, а концентрация иммуноглобулинов уменьшается лишь на глубоких горизонтах, причем одновременно трех классов — IgA, IgM и IgG. У рабочих этих же шахт, заболевших антракосиликозом, отмечается уменьшение числа Т-лимфоцитов, увеличение В-лимфоцитов и содержания в крови IgA, IgM и IgG, возрастает также число теофиллинчувствительных клеток (ТЧ) по отношению к теофиллинрезистентным (ТР) с уменьшением индекса ТР/ТЧ. Если у практически здоровых рабочих он составил 3:1, то у больных — 3:2, одновременно возрастает и число ауторозеткообразующих лимфоцитов с  $5,2 \pm 0,96\%$  в контроле до  $12,4 \pm 1,2\%$  у больных антракосиликозом. Весьма примечательно также, что у шахтеров, оставшихся здоровыми на протяжении 20—30 лет работы в глубокой шахте и имеющих, очевидно, очень выраженные компенсаторные возможности иммунной системы, увеличивается общее число нейт-

рофилов. но снижается их способность к "респираторному взрыву", уменьшается число эозинофилов, а также происходит рост числа теофиллинчувствительных клеток почти вдвое по сравнению с горнорабочими тех же горизонтов, но с небольшим стажем работы (Трунова, 1988). Скорее всего, различия в иммунном статусе шахтеров с малым и большим подземным стажем, по мнению автора, можно объяснить различными фазами процесса адаптации их организма к условиям подземного труда.

## **ПНЕВМОКОНИОЗЫ ОТ ВОЗДЕЙСТВИЯ МЕТАЛЛСОДЕРЖАЩИХ АЭРОЗОЛЕЙ**

Как правило, в условиях производства рабочие подвергаются воздействию сложных аэрозольных композиций, в состав которых часто входят примеси или значительные количества различных металлов, их окислов или солей. Развитие пневмокониозов от металлосодержащих пылей имеет свои особенности, связанные со своеобразием действия различных металлов на иммунную и другие системы организма, включающиеся в патогенез пневмокониозов.

Сочетание кварца с металлами вследствие присущих последним свойств гаптенных или иммуномодуляторов приводит к формированию своеобразных пневмокониозов. При этом у таких больных выявляется несколько вариантов иммунного статуса (Алексеева, 1987). При продолжении контакта с металлосодержащей пылью, особенно на фоне неадекватного лечения антибиотиками, развивается выраженная лимфопения, особенно В-лимфоцитопения, увеличивается концентрация сывороточных IgA и IgM на фоне явлений сенсибилизации к металлам. При рациональном трудоустройстве и адекватной терапии восстанавливается число В-лимфоцитов, иногда даже превышая верхнюю границу нормы, уменьшается выраженность иммуноглобулинемии и сенсибилизации. У части больных гранулематозами от воздействия кварцевой пыли с примесью металлов клиническая картина напоминает саркоидоз, однако иммунный статус их прямо противоположен таковому при саркоидозе и сходен с первым вариантом, что может быть использовано в диагностических целях. Наиболее изучен из металлоконииозов бериллибз, представляющий собой пневмокониоз с выраженным формированием эпителиоидноклеточных или иммунных гранул (Turk, 1985), являющихся морфологическим проявлением ГЗТ. По данным



О. Г. Алексеевой (1987), бериллиоз характеризуется сенсибилизацией бериллием, развитием аутоиммунных реакций и глубоким нарушением функционального состояния и количества основных популяций лимфоцитов, в том числе и Т-регуляторов. При этом обострение болезни чаще происходит вследствие активации аллергии к бериллию по клеточному или гуморально-клеточному типу, реже оно связано с активацией аутоиммунных процессов. Для бериллиоза характерны, особенно в период обострения, выраженная гипериммуноглобулинемия классов IgA, IgM и IgG при нормальной концентрации IgE и значительное изменение содержания Т-лимфоцитов (снижение до 200—400 кл/мкл крови). Следует подчеркнуть, что нарушения иммунного статуса развиваются у практически здоровых лиц с первых месяцев контакта с бериллием и прогрессируют по мере увеличения стажа работы. Формирование подобных металлогранулематозов описано также при воздействии пыли, содержащей цирконий, алюминий, титан, хром, никель и другие металлы.

Механизм действия металлов не ограничивается их гаптенными свойствами с последующим развитием ГЗТ. Так, алюминий способен активировать систему комплемента по альтернативному пути (Turk, 1985). Упомянутое в предыдущей главе супероксиддисмутазное действие R-белков и их комплексов с антирецепторными антителами катализируется некоторыми металлами с переменной валентностью, например ионом  $\text{Cu}^{2+}$  (Петяев, Кульберг, 1988), вследствие чего иммуностимулирующая активность полиметаллических комплексов зависит от количества связанных ионов меди (Мустафаев и др., 1988). Подобное иммуномоделирующее и супероксиддисмутирующее действие ионов меди может в известной мере объяснить формирование гранулематозных изменений в легких больных пневмокониозом от воздействия пылей, содержащих медь. Интересно отметить, что такой пневмокониоз, как сидеросиликоз, возникающий при воздействии кварцсодержащей пыли в сочетании с железом, по данным Н. З. Слинченко (1979), характеризуется формированием эпителиоидноклеточных гранулем с появлением на определенных этапах эпителиоидных и гигантских клеток, что отражает иммунный характер гранулемы, хотя железо не является гаптеном. Еще сложнее обстоит дело, если на состояние иммунного статуса больных пневмокониозом повлиял комплекс воздействий. Так, по нашим данным, иммунный статус больных пневмокониозом от воздействия кварцсодержащей полиметаллической (Mo, W, V и др.) пыли в сочетании с пылегазовым аз-

розодем с токсическими компонентами в условиях среднегорья был весьма своеобразным с достоверным снижением к крови числа Т- $\mu$ - и Т- $\gamma$ -лимфоцитов, видимо, вследствие токсического влияния на иммунокомпетентные клетки. Если к пневмокониозу присоединялся бронхит, то снижение клеток было еще более сильным с уменьшением соотношения Т- $\mu$  и Т- $\gamma$ -лимфоцитов, которое составило 0,5 при 2,0 в контроле. Менее выраженное снижение Т- $\gamma$  клеток сочеталось у тех же больных со снижением супрессорной функции и повышенной циркуляцией в крови легочного антигена. Последний факт, особенно с учетом нормального содержания противолегочных антител и отсутствием иммунных комплексов, свидетельствует о выраженных процессах деструкции. Подтверждением этого заключения является и обнаруженное повышение в 3 раза S IgA в бронхиальном секрете, а свободного SC-компонента — в 5 раз по сравнению с неосложненным силикозом без воздействия металлов, что отражает активную десквамацию эпителия при данном виде пневмокониозов, подтвержденную морфологическими исследованиями клеток БАЛ и гистологическим анализом биоптатов бронхов. При этом в сыворотке крови компенсаторно возрастал IgA. У всех обследованных больных обнаруживалось повышенное число лимфоцитов с рецепторами для металлов и комплементсвязывающие антитела к ним, т. е. признаки сенсибилизации.

Представляет интерес сравнение полученных данных с результатами обследования больных пневмокониозом от воздействия пылей, содержащих малое количество кварца и металлы-сенсибилизаторы: Cr, Ni, Co, Mn и др. Это обследование, как и описанное выше, проведено нами совместно с Н. Л. Айзиной и А. П. Волковой. Иммунный статус больных данным вариантом пневмокониоза имел неотчетливые признаки заинтересованности иммунной системы, несмотря на присутствие металлов-аллергенов. Они заключались в незначительном снижении супрессорной функции лимфоцитов, наличии признаков сенсибилизации к гаптенам, повышении сывороточного IgA. Аутоиммунные реакции отсутствовали. Снижение в крови числа Т- $\mu$ -клеток, возможно, происходило вследствие рекрутирования их в легкие (Turner-Warwick et al., 1977; Müller, Hellmann, 1986). Обращает на себя внимание активация экспрессии C3-рецепторов совместно на  $B_{c3}$  и  $H_{c3}$ -клетках (В-лимфоцитах и нейтрофилах), характерная для больных этой группы. Подобное изменение розеткообразующей способности рецепторов для C3-компонента может быть результатом активации взаимодействий лимфоцит—ма-

крофаг и лимфоцит—нейтрофил (Horst, 1982), развивающихся при активации системы комплемента. По формированию и прогрессированию пневмокониоза, а также по ряду признаков состояния иммунного статуса создается впечатление, что основные события с участием иммунной системы происходят в легких и не имеют адекватного отражения в иммунологических признаках в крови. Морфологическое подтверждение этому будет приведено в главе 6.

В данном исследовании проведен также анализ иммунного статуса больных с диффузно-диссеминированными заболеваниями с морфологически определяемыми типами течения процесса при гистологическом анализе биопатов бронхов и легких как с образованием эпителиоидно-клеточных гранул в легких, так и с явлениями альвеолита (Монаенкова и др., 1982). Характерной особенностью больных с гранулематозными изменениями в легких было уменьшение соотношения Т- $\mu$ /Т- $\gamma$  при уменьшении числа Т-клеток в 1 мкл крови, отмечавшееся как характерное и для больных с саркоидозом (Понякина, 1985), а также увеличение циркуляции свободного легочного антигена, что создает условия для отложения иммунных комплексов в тканях. Выявлялись также признаки гиперактивности рецепторов к гистамину на лимфоцитах обследованных больных. Возможно, что в данном случае, кроме описанных выше механизмов вовлечения гистамина в воспаление, действует механизм макрофагальной индукции выработки гистамина по типу описанного Y. Endo с соавторами (1986) — через фактор, активирующий гистидин-декарбоксилазу, стимулирующую продукцию гистамина при ГЗТ. На нейтрофилах уменьшалась экспрессия рецепторов для FcIgG, но активировался СЗ-рецептор, что, видимо, свидетельствует о меньшем выделении лизосомальных ферментов из нейтрофилов при этом варианте пневмокониозов. На Т- и В-лимфоцитах также ингибировались эти рецепторы, что, однако, не отражалось на содержании какого-либо класса иммуноглобулинов.

Альвеолит характеризовался более выраженными аутоиммунными реакциями и признаками десквамации эпителия бронхов в виде резкого увеличения выхода в просвет бронхов свободного SC-компонента Секреторного SIgA, при обычном содержании димера SIgA в секрете. Интересно отметить, что экспрессия гистаминовых рецепторов в нейтрофилах крови была даже менее выражена, чем в норме, что, видимо, свидетельствует об отсутствии или ослаблении гистаминзависимых реакций



Совокупность изложенных выше фактов, а также собственный многолетний опыт изучения проблемы иммунологии пневмокониозов позволяют считать, что патогенез силикоза представляет собой сложный комплекс патологических цепей и кругов, замкнутость которых обеспечивается каскадом многосторонних взаимодействий большого набора клеток и растворимых биологически активных факторов. Анализ имеющихся в нашем распоряжении данных, приведенных в настоящей и предыдущей главах, позволил Т. И. Гришиной и О. Г. Алексеевой уточнить опубликованную ранее (Гришина и др., 1990) схему иммунозависимого воспаления при силикозе (рис. 4.2). Она начинается с фагоцитоза частиц кварца макрофагом, при этом гибнущие макрофаги выделяют в окружающее пространство ПРМ и частицы кварца, покрытие липидами и белками, что существенно снижает их цитотоксичность. Вторичный захват опсонированных частиц реже вызывает лизис макрофагов. Такие "пережившие" макрофаги обеспечивают многолетнюю персистенцию кварца в организме больного. Выделяясь во внеклеточное пространство, ПРМ и продукты макрофагального синтеза, обладая хемотактическими свойствами, привлекают в очаг воспаления моноциты, другие макрофаги, нейтрофилы, лимфоциты, тканевые базофилы. Все эти клетки через ряд медиаторов приводят к активации аутоиммунных реакций и синтеза иммуноглобулинов вследствие угнетения функции Т-супрессоров и расторможения активности Т-хелперов. Лимфоциты с хелперной активностью стимулируют функциональные свойства макрофагов, а активные формы кислорода из активированных макрофагов и нейтрофилов могут стимулировать или подавлять иммунокомпетентные лимфоциты (Fidelus, 1988; Mietenburg et al., 1988; Lacombe et al., 1988). Существенную роль в активации аутоиммунитета играет также изменение антигенной структуры легких, которое при силикозе происходит как под влиянием диоксида кремния, так и вследствие различных ферментов и активных форм кислорода, продуцируемых моно- и полинуклеарными фагоцитами в процессе незавершенного фагоцитоза диоксида кремния. На схеме представлены несколько путей активации синтеза коллагена: через ИЛ-1 макрофагов, свертывающую систему и систему комплемента, тканевые базофилы. Кроме того, вполне вероятно, что в стимуляции фибробластов участвуют непосредственно диоксид кремния (Bateman et al., 1982) и иммунокомпетентные лимфоциты (Череев и др., 1988; Turk et al, 1987). Участие в активации синтеза коллагена различных клеточных элементов объясняет

выраженность склерозирования легких при пневмокониозах и прогрессировании этого процесса в отдаленные периоды после прекращения контакта с пылью.

В схему включен блок, объясняющий снижение резистентности организма к действию возбудителей бронхогенной инфекции: ингибция киллерного эффекта Т-лимфоцитов и АМ. Как указывалось в предыдущей главе, кварц не является антигеном, однако обладает своеобразным действием на иммунную систему, частично укладывающимся в адьювантный эффект. Тем не менее ряд проявлений ответа организма и отдельных клеточных популяций на воздействие диоксида кремния нельзя объяснить только этим, как и его цитотоксичностью. Наиболее полно патогенез силикоза можно представить, если взглянуть на все эти процессы с позиции развития воспаления, в регуляции и контроле всех этапов которого всегда принимает участие иммунная система (Струков, Серов, 1985). Это хорошо объясняет участие системы тканевых базофилов и биогенных аминов, в частности гистамина, а также системы комплемента в развитии пневмокониозов, что и послужило основанием для включения их в схему.

В свете данных представлений, при силикозе, не осложненном инфекцией (т. е. присутствием антигенного материала) от действия пыли, не содержащей веществ гаптенной природы, развивается хроническое иммунозависимое воспаление с выраженными аутоиммунными, гистамин- и комплементзависимым компонентами в сочетании со снижением противоинфекционного иммунитета и формированием макрофагальных силикотических гранул с последующим фиброзом. При одновременном развитии силикоза и ХНЗЛ развивается сочетание силикотического и инфекционного иммунного воспаления с выраженным аутоиммунным, гистаминзависимым и иммунокомплексным компонентами, протекающими на фоне истощения специфических гуморальных (как общих, так и местных) иммунологических механизмов противомикробной защиты, гиперреактивностью фагоцитарной и бактерицидной функции нейтрофилов крови. При силикотуберкулезе развивается хроническое инфекционное гранулематозное воспаление, протекающее одновременно с силикотическим. Большое сходство в адьювантном эффекте диоксида кремния и *M. tuberculosis* взаимно потенцирует их патологическое воздействие, и в результате формируется процесс с выраженными гиперреакциями аутоиммунитета, системы комплемента, киллерной и супрессорной функции лимфоцитов,

а также активацией гуморального иммунитета. Следует еще раз отметить, что если в составе аэрозоля присутствуют одновременно и оксид кремния, и вещества гаптенной природы, например металлы-сенсбилизаторы, то формирующееся заболевание имеет в своей основе развивающееся хроническое иммунное воспаление с выраженными чертами ГЗТ в виде эпителиоидно-клеточного гранулематоза, которое сопровождается приобретенным Т-иммунодефицитом, отложением в ткани иммунных комплексов, активной десквамацией эпителия бронхов с выходом в просвет свободного БС-компонента секреторных иммуноглобулинов, выраженной активностью гистаминзависимых реакций лимфоцитов. Менее всего выражены иммунные проявления воспаления при формировании пневмокониозов от воздействия угольной пыли. Если же в ее состав входят промышленные гаптены, то иммунная система реагирует в основном на них и формируется хроническое иммунное аллергическое воспаление по типу ГЗТ с выраженным участием системы комплемента.

Правомочность и целесообразность подобной оценки иммунопатогенеза различных вариантов пневмокониозов подтверждается, на наш взгляд, положительным эффектом их иммунокорректирующей терапии (Гросс, 1983; Шельгин, 1984; Беззуб и др., 1988).

## Глава 5

### ВЗАИМОСВЯЗЬ ПОВРЕЖДЕНИЯ И АКТИВАЦИИ МАКРОФАГА И ЕЕ РОЛЬ В ПАТОГЕНЕЗЕ ПНЕВМОКОНИОЗОВ

Особая роль легочных макрофагов (и прежде всего той их субпопуляции, которая именуется альвеолярными макрофагами) в защите организма от любых частиц, неизбежно отлагающихся в глубоких дыхательных путях из воздуха, и та "жадность", с которой именно эти клетки поглощают минеральные частицы, не будучи способными их разрушить, определяют то, что макрофаг оказывается первой и основной, хотя и не единственной, клеткой-мишенью для агрессивности таких частиц. С другой стороны, едва ли возможно назвать еще один тип клеток со столь же разнообразным набором жизненно важных функций. Это не только фагоцитоз (в процессах воспаления, регенерации, самоочистки и пр.), но и важнейшая роль в межклеточных кооперациях и тем самым — в выработке иммунного ответа и в регуляции воспалительных реакций (от мобилизации нейтрофилов до контроля фиброобразования); это защита организма от собственных переродившихся клеток (защита от неоплазии); это участие в метаболизме липидов и железа; это секреция нескольких десятков различных медиаторов, ферментов и других биологически активных веществ.

Все патогенетические механизмы пневмокониоза, в которых принимает важное участие легочный макрофаг, при несомненной их взаимосвязи все же могут быть отчетливо подразделены на непосредственно связанные с повреждением, клетки и те, в которых основное значение имеет ее активация.

Так, прямым следствием возможного повреждения альвеолярных и интерстициальных легочных макрофагов цитотоксичными пылевыми частицами являются такие особенности кинетики последних, как повышенная способность к задержке в ле-



гочной ткани и к транслокации в региональные лимфоузлы. Эти особенности тем более выражены, чем интенсивнее повреждающее действие пыли на макрофаги, что проявляется как при сравнении кинетики задержки пылей неодинаковой cito-токсичности, так и при воздействии на организм средств, повышающих резистентность макрофага к пылевому повреждению. Подробно этот вопрос был рассмотрен в главе 1, где показано также, что опосредованным результатом разрушения поврежденных пылью альвеолярных макрофагов является цепь реакций, направленных на восстановление сниженной этим разрушением эффективности клиренса пыли.

В главе 2 обсуждены механизмы связи повреждения макрофага пылью с процессом фиброгенеза, играющим столь важную роль в патологии пневмокониозов. Связь, которую условно можно назвать специфичной для повреждения, вызванного частицами диоксида кремния или асбестов (а возможно, в какой-то степени и другими силикатными частицами), объясняется образованием и/или высвобождением фактора или факторов, стимулирующих биосинтетическую активность, а по некоторым данным (Seemayer, 1989), — и пролиферацию фибробластов. Наряду с этим речь шла о неспецифическом нарушении нормальной кооперации между макрофагом и фибробластом, которое может быть вызвано любым повреждением первого. В обоих случаях несомненно, что эти патогенетические механизмы пневмокониоза относятся к первой из названных двух основных групп.

Имеются определенные основания предположить, что повреждение макрофагов цитотоксичной пылью имеет отношение и к развитию той особой почвы, на которой у индивидуума, предрасположенного к развитию активного туберкулезного процесса, эта предрасположенность реализуется со значительно большей вероятностью, чем при отсутствии пылевого воздействия. Возможно, это объясняется ролью макрофагального фагоцитоза микобактерий в поддержании нестерильного противотуберкулезного иммунитета.

Действительно, известно, что число больных кониотуберкулезом (в первую очередь силикотуберкулезом) по отношению ко всем больным пневмокониозом намного выше распространенности туберкулеза в прочем населении. Два косвенных аргумента могут быть приведены в пользу предположения, что эта особая восприимчивость к туберкулезу, создаваемая фиброгенными пылями, не связана с фиброзом легких как таковым. Во-первых, она характеризует в определенной степени и тех рабо-

чих, подвергающихся воздействию пыли (особенно кварцсодержащей), у которых еще нет рентгенологических признаков пневмокониотического фиброза, — то, что французские авторы давно уже назвали "туберкулез запыленных". Во-вторых, эпидемиология силикотуберкулеза в различных отраслях производства убедительно свидетельствует о том, что даже при одной и той же рентгенографической стадии пневмофиброза доля больных, у которых на его фоне развивался силикотуберкулезный процесс, тем выше, чем выше содержание диоксида кремния в промышленной пыли. Это особенно наглядно видно там, где речь идет о предприятиях, близких по технологическому процессу, а следовательно, по сочетанию вредных факторов производственной среды, и о сходных географических и социальных условиях. Например, отношение числа случаев силикотуберкулеза к общему числу случаев силикоза на динасовом заводе в несколько раз выше, чем на расположенном в той же области шамотном; содержание диоксида кремния в пыли соответственно приблизительно 90 и 15—30%. Подобные данные, отвергающие определяющую роль уже сформировавшегося фиброза легочной ткани, однако, не противоречат гипотезе о существенной роли цитотоксического действия пыли на макрофаг.

Таким образом, два важнейших звена патогенеза пневмокониоза (задержка пыли и ее фиброгенное действие на ткань легких и лимфоузлов) вне всякого сомнения связаны с повреждением легочных макрофагов, а в патогенезе сочетанного кониотуберкулезного процесса этому повреждению может быть с определенными основаниями приписана существенная роль. Вместе с тем имеется ряд патогенетических механизмов развития пневмокониоза, в которых с наименьшими основаниями важная роль придается не повреждению, а повышенной функциональной активности макрофагов.

Речь идет при этом не просто о текущих количественных различиях функционирования, а об особом качественном состоянии клетки, именуемом состоянием активации. Оно характеризуется резким повышением функциональных способностей (для макрофага — фагоцитарной, бактерицидной, киллерной и др.); усилением метаболизма, особенно окислительного, и прежде всего процессов, связанных с образованием высокорезактивных кислородных радикалов (так называемый "кислородный взрыв"); повышенной секрецией ферментов и т. д. К факторам и агентам, вызывающим переход макрофага в состояние активации, относятся фиксация на поверхности (в экспериментах —

на стеклянной и пластиковой), воздействие корпускулярных антигенов, зимозана, иммунных комплексов, эндотоксинных липополисахаридов и некоторые другие. Однако процесс активации не является мгновенным и, по-видимому, проходит через несколько фаз, на каждой из которых наиболее эффективными оказываются разные факторы, а проявления повышенной функциональной способности разворачиваются во все возрастающей степени (Dean, Adams, 1985).

Рассматривая место активации макрофага в патогенезе силикоза, асбестоза, угольного пневмокониоза и т. п., современные авторы, как правило, считают само собой разумеющимся, что фактором, вызывающим эту активацию, является прямое воздействие соответствующих пылевых частиц на нормальную жизнеспособную клетку. Эта точка зрения, на первый взгляд, полностью подтверждается достаточно большим числом экспериментов *in vitro*, в которых при контакте культуры макрофагов или макрофагоподобных клеток с такими частицами действительно наблюдались те или иные феномены активации (Castranova et al., 1985; Johansson, 1986; и др.). В некоторых работах, не имеющих отношения к проблеме пневмокониоза, диоксид кремния не случайно упоминается в числе специфических активаторов макрофага, например в связи с продуцированием им интерлейкина-1.

Сама по себе возможность активирующего действия на макрофаг любых фагоцитируемых им частиц, подобно частицам зимозана, отнюдь не представляется маловероятной. Однако в данном случае речь идет принципиально о другом: об особой способности к такому действию, приписываемой вполне определенным видам минеральных частиц, и, как показывает анализ публикуемых данных, именно тем видам, которые характеризуются особой цитотоксичностью. Например, J. G. N. Garcia с соавторами (1988) нашли, что при равной концентрации равных по длине и диаметру частиц амозит-асбеста и стекловолокна первые оказывают значительно более выраженное активирующее влияние, чем вторые, на фагоцитоспособные эндотелиальные клетки человека в монослойной культуре, судя по усилению метаболизма арахидоновой кислоты. Для тех же клеток асбестовые волокна найдены и значительно более цитотоксичными, чем стеклянные (судя по высвобождению радиоактивного хрома, предварительно инкорпорированного клетками), причем, подавив цитотоксический эффект асбеста путем обработки его хелатором железа дефероксамином и/или внесения в среду катал азы, исследователи смогли полностью предупредить и его активирующее действие.

Это могло бы быть истолковано как свидетельство того, что в основе обоих эффектов лежат общие молекулярные механизмы мы действия частиц на плазматическую клеточную мембрану (причем некая малая интенсивность этого действия приводит к активации клетки, а более высокая — к повреждению мембраны и тем самым клетки в целом). Однако такую трактовку затрудняет одно важное обстоятельство: оба эффекта наблюдались при одних и тех же концентрациях частиц и длительностях экспозиции. К. Donaldson с соавторами (1987) также нашли, что при инкубации макрофагов с кварцем или хризолит-асбестом дозах, цитотоксичных для культуры (судя по тесту с трипановым синим), плазминогензависимая фибринолитическая активность в расчете на клетку, сохранившую жизнеспособность, оказывается повышенной, т. е. имеет место эффект активации (как полагают авторы, первичной). Наш собственный опыт свидетельствует о том, что такое совпадение активирующих и повреждающих пылевых экспозиций макрофагальной культуры весьма типично и для действия диоксида кремния. Например, при той экспозиции культуры перитонеальных макрофагов, которая, судя по снижению на 50% ТТС-редуктазной активности, вызывает гибель не менее половины клеток, оказывается не только повышенным абсолютное содержание адениловых нуклеотидов, но и отношение АТФ/АДФ, а это свидетельствует о выраженной стимуляции их биосинтеза и окислительного фосфолирования в той частиц клеток, которая осталась неповрежденной (Морозова и др., 1984). Можно, конечно, представить себе столь неравномерное распределение цитотоксичной пылевой нагрузки между клетками культуры, что одни из них получают дозу, приводящую к гибели, а другие меньшую дозу, приводящую к активации. Однако в любом случае, если эти эффекты не взаимообусловлены и определяются лишь дозой, действующей на клетку, то должна быть определяемой такая низкая концентрация частиц в среде инкубации, при которой вероятность оказания повреждающего воздействия на отдельные клетки еще ничтожно мала, в то время как активирующее воздействие уже имеет место. Совместно с Н. Е. Шараповой мы предприняли несколько попыток отыскать, подобные только активирующие концентрации в широком диапазоне концентраций стандартной кварцевой пыли  $DQ_{12}$ , используя различные показатели активации и параллельно оценивая жизнеспособность клеток культуры в тесте на невключение трипанового синего.

При проведении НСТ-теста (т. е. пробы на способность кле-

ток восстанавливать нитросиний тетразолий до диформаза, широко используемой как показатель активности различных лейкоцитов) оказалось, что число активированных клеток значительно повышается под влиянием лишь тех доз кварца, которые уже существенно снижают долю жизнеспособных макрофагов, т. е. являются явно цитотоксичными. Мы использовали в качестве показателя активации макрофагов также повышение их адгезионной способности, измеряемой непрохождением клеток через микроколону с нейлоновой ватой, по T. S. Veninga и P. Evelyn (1986). Оказалось, что доля задерживающихся клеток действительно повышается при действии кварца в диапазоне концентрации от 0,03 до 0,12 мг/мл и снижается при действии более высоких доз. Активирующие дозы одновременно оказались и повреждающими, судя по трипановому тесту. Более того, не был обнаружен активирующий эффект при еще меньшей концентрации кварца (0,015 мг/мл), хотя она уже вызывала некоторое снижение жизнеспособности культуры, т. е. была достаточной для цитотоксического эффекта. Частицы малоцитотоксичного диоксида титана оказались способными активировать адгезию макрофагов, но лишь при тех высоких концентрациях (1,0—2,0 мг/мл), при которых уже наблюдалось значительное снижение жизнеспособности. Не удалось нащупать уже активирующую, но еще не повреждающую концентрацию кварцевых частиц и при использовании в качестве показателя активации макрофага снижения активности 5'-нуклеотидазы; к тому же повреждающие концентрации вызывают аналогичный по направленности сдвиг, явно отражающий не столько активацию, сколько повреждение и гибель клеток.

Снижение активности этого фермента замедляет гидролиз 5'-рибонуклеотидов и тем самым — освобождение аденозина, который необходим для стимуляции аденлатциклазы и образования ц-АМФ, служащего естественным тормозным регулятором фагоцитарной и бактерицидной активности макрофага. Именно поэтому снижение активности 5'-нуклеотидазы — один из важных пусковых механизмов его активации. Однако локализация фермента исключительно на наружной поверхности плазматической мембраны (Centelles et al., 1987) не только является необходимой для выполнения этой важной функции, но, очевидно, и создает возможность быстрого повреждения его при контакте макрофага с цитотоксичными пылевыми частицами.

Усиление перекисного окисления липидов (ПОЛ) также имеет двойственную природу: с одной стороны, оно несомненно

является следствием (а, возможно, и одним из механизмов) повреждения мембран макрофага, но с другой — одним из проявлений активации жизнеспособных макрофагов, тесно связанным с упоминавшимся выше "кислородным взрывом" и отражающим то физиологическое значение ПОЛ для клетки, о котором шла речь в главе 2. Поэтому инициирование ПОЛ, вызываемое такими низкими дозами кварцевых частиц либо при такой кратковременной экспозиции культуры, при которых еще нет явного цитотоксического повреждения ее, также представляло бы интерес не только с позиций оценки роли этого инициирования как первичного механизма действия частиц на клетку, но и как аргумент в пользу прямого эффекта активации, предшествующего повреждению. Однако Н. С. Кислицина (1986) нашла, что и зависимость доза-эффект, и зависимость время-эффект для нарастания содержания малонового диальдегида в культуре и для увеличения доли нежизнеспособных макрофагов при действии кварца точно совпадают.

Учитывая эти факты, мы высказали предположение, что в замкнутой клеточной системе фактором, активирующим макрофаги, еще сохранившие жизнеспособность, а возможно, еще и не успевшие войти в непосредственный контакт с пылевыми частицами, являются не столько сами эти частицы, сколько продукты разрушения макрофага (ПРМ), образовавшиеся в результате повреждения и гибели остальных клеток. В зависимости от степени цитотоксичности, дозы и длительности действия пылевых частиц могут сложиться различные соотношения между внешними эффектами повреждения и активации макрофагальной популяции, причем эффект активации зависит к тому же от соотношения между дозой образовавшихся ПРМ и числом сохранивших жизнеспособность клеток, на которые эта доза действует. Подтверждением этой гипотезы была бы имитация активационных эффектов кварца действием одних ПРМ без пыли.

Действительно, в ряде экспериментов было показано, что при действии ПРМ (например полученных повторным замораживанием и оттаиванием перитонеальных макрофагов) на культуру, содержащую обычную высокую жизнеспособность клеток, можно наблюдать различные эффекты их активации. Добавляя к такой культуре равное число клеток, подвергнутых предварительному разрушению (т. е. имитируя с помощью ПРМ ситуацию, возникающую при гибели половины клеток культуры под влиянием цитотоксичной пыли), можно наблюдать такое же повышение уровня синтеза АТФ, как и при действии

кварцевых частиц (Привалова и др., 1980). Наряду с этим под влиянием ПРМ *in vitro* повышается потребление кислорода культурами перитонеальных или альвеолярных макрофагов и снижается критический уровень парциального давления кислорода, ограничивающих их дыхание, т. е. повышается эффективность утилизации ими кислорода в условиях местной гипоксии (там же). Совместно с Н. С. Кислицевой мы нашли также дозозависимое стимулирующее влияние ПРМ на суммарную дегидрогеназную активность макрофагов, оцениваемую по способности к восстановлению трифенилтетразолия-хлорида (т. е. по так называемой ТТС-редуктазной активности). При соотношении числа разрушенных клеток к числу жизнеспособных, равном 1:1, эта активность составляла  $213.3 \pm 10,1\%$  по отношению к контрольным культурам, в которых она варьировала незначительно ( $100 \pm 4,1\%$ ). Отметим попутно, что этот эффект ПРМ следует иметь в виду, оценивая сравнительную цитотоксичность пылей по снижению ТТС-редуктазной активности культуры макрофагов.

Наряду с дыханием и окислительным фосфорилированием, как уже было показано в главе 2, под влиянием ПРМ стимулируется и ПОЛ, т. е. свободнорадикальный процесс, усиление которого так характерно для "кислородного взрыва" в активированных макрофагах. Нельзя, очевидно, исключить, что одним из следствий этого оказывается вспышка хемолюминесценции.

Во всяком случае, E. Maly с соавторами (1987) нашли, что надосадочная жидкость от центрифугирования культуры человеческих моноцитов/макрофагов, преинкубированных с кварцем, вызывает дозозависимое усиление хемолюминесценции человеческих гранулоцитов, связанное на 75% с продуцированием супероксид-аниона. Идет ли в этом случае речь хотя бы отчасти об активирующем действии ПРМ, хотя и выявленном по отношению не к макрофагам, а к гранулоцитам? Сами западногерманские исследователи, показавшие также, что активация гранулоцитов под влиянием этого макрофага льюного медиатора демонстрируется электронной микроскопией и в НСТ-тесте, считают его релиз результатом активирующего действия частиц кварца или угольношахтной пыли на макрофаг. По их данным (Maly et al., 1987), этот гранулоцитаактивирующий медиатор ("GRAM") состоит из двух веществ с молекулярной массой приблизительно 10000 и 20000 дальтон, т. е. не является простым липидом. Нецитотоксичная пыль электрокорунда образования GRAM не вызывает (Maly, 1988). Это обстоятельство, а также

характер зависимости релиза GRAM от увеличения дозы высокоцитотоксичного кварца  $DQ_{12}$  склоняют нас к мысли, что и здесь речь может идти о результате вторичной активации макрофагов, еще сохранивших жизнеспособность, под влиянием продуктов разрушения погибших.

Сопоставляя эти дозы с теми, для которых наша сотрудница Н. Е. Шарапова оценивала цитотоксический эффект того же стандартного кварца в трипановом тесте на крысиных макрофагах, можно заключить, что в опытах Е. Магу (1988) малая, но уже слегка цитотоксичная доза еще не давала релиза GRAM, а удвоенная (резко цитотоксичная, но еще оставляющая приблизительно 50% жизнеспособных клеток) давала максимальный эффект, который заметно снижался при дальнейшем удвоении дозы. Последнее можно объяснить падением числа клеток, еще сохранивших способность отвечать релизом GRAM на активирующее действие ПРМ.

Упомянутое в этой главе снижение активности 5'-нуклеотидазы, вызываемое действием кварцевых частиц на культуру макрофагов, также удастся моделировать при действии на нее ПРМ (данные Н. Е. Шараповой).

В главе 1 мы уже упоминали, что одним из механизмов усиленной мобилизации нейтрофильных лейкоцитов (НЛ) в глубокие дыхательные пути при отложении в них цитотоксичных частиц является выделение особого НЛ-аттрактанта макрофагами, активированными действием ПРМ. Существование такого фактора было доказано исследователями, приводившими макрофаги в активированное состояние действием зимозана, иммунных комплексов и других активаторов и изучавшими его влияние на хемотаксис нейтрофилов *in vitro* (Gadek et al., 1980; Hunninghake et al., 1980; Driscoll, Schlesinger, 1988). Мы нашли, что надосадочная жидкость от центрифугирования макрофагов, предварительно активированных тем же зимозаном, будучи введенной крысам интратрахеально, вызывает существенный нейтрофильный сдвиг в клеточном составе бронхо-альвеолярного лаважа (БАЛ), практически не влияя на содержание АМ в нем. При этом отношение НЛ/АМ равнялось  $0,880 \pm 0,274$ , а после введения супернатанта культуры неактивированных макрофагов — только  $0,424 \pm 0,113$ . Таким образом, выделение НЛ-аттрактанта при активации макрофагов *in vitro* может быть выявлено и по усиленной мобилизации НЛ *in vivo*. Однако точно такой же сдвиг отношения НЛ/АМ (до  $0,865 \pm 0,065$ ) был получен после преинкубации макрофагов не с зимозаном, а с ПРМ, при-



чем он был статистически значимо более выраженным, чем при интратрахеальном введении супернатанта от одних только ПРМ, инкубировавшихся без жизнеспособных макрофагов ( $0,643 \pm 0,142$ ). При введении контрольной среды инкубации отношение НЛ/АМ равнялось  $0,314 \pm 0,084$ . Важно подчеркнуть, что, по данным Е. М. Lugano с соавторами (1981), выделение НЛ-аттрактанта макрофагами *in vitro* наблюдается и при действии на них кварца. Допустимо предположить, что в этом эксперименте речь идет как об эффекте самих ПРМ, образовавшихся в результате повреждения клеток пылью, так и об активирующем влиянии ПРМ на неповрежденные клетки, выделяющие НЛ-аттрактант. Представляется вполне вероятным, что такой НЛ-аттрактант идентичен медиатору «GRAM» западногерманских исследователей, тем более что ими показаны электронно-микроскопические изменения в НЛ под влиянием этого медиатора, свидетельствующие о повышении миграционной (хемотаксической) активности (Maly, 1988).

Способность ПРМ стимулировать синтез ДНК в легочных макрофагах *in vivo*, впервые показанная нами (Привалова, Пашнииа, 1989), также воспроизводит действие цитотоксичных пылевых частиц, в том числе углеродистых и кварцевых (Adamson, Bowden, 1982; Donaldson et al., 1988).

К существенно важным проявлениям стимулирующего действия ПРМ на макрофаги, имеющим прямое отношение к механизмам ауторегуляции их участия в самоочищении легких от пылевых частиц, следует отнести также повышение миграционной активности, продемонстрированное с помощью капиллярной техники (Привалова и др., 1980), и фагоцитарной активности, оцениваемой по поглощению частиц монодисперсного полистирольного латекса (диаметр приблизительно 1 мкм). Если после инкубации суспензии макрофагов с латексом без ПРМ микросферы латекса обнаруживались лишь в  $51,2 \pm 4,5\%$  клеток, то после инкубации с ПРМ в меньшей дозе — в  $76,7 \pm 3,0\%$ , а в удвоенной дозе — в  $81,3 \pm 4,1\%$ , причем среднее их число в расчете на один фагоцитарно активный макрофаг также возрастало: соответственно  $3,90 \pm 0,35$ ;  $4,55 \pm 0,47$ ;  $5,13 \pm 0,53$ . В результате суммарное число фагоцитированных частиц при обеих дозах ПРМ было значимо выше контрольного и нарастало с дозой. Еще более существенный и высоко значимый эффект был получен в монослойной культуре макрофагов, причем он наблюдался не только при одновременном с латексом, но и при предварительном внесении ПРМ.

Необходимо оговориться, что далеко не всякий активационный эффект, наблюдаемый при действии кварца *in vitro*, легко моделируется действием преформированных ПРМ. Так, если даже в присутствии ПРМ и ослабляется цитотоксичность кварцевых частиц, измеряемая по снижению жизнеспособных макрофагов, то причиной такого ослабления может быть сорбция белка и липидов на поверхности этих частиц. С другой стороны, это предполагаемое ослабление может быть вообще не выявлено, потому что над ним превалирует усиление цитотоксической нагрузки в связи с только что упомянутым стимулирующим влиянием ПРМ на фагоцитарную активность макрофага. Предварительная стимуляция макрофагов действием супернатанта ПРМ с последующей кварцевой экспозицией не повлияла в наших экспериментах на цитотоксический эффект последней. Однако и в тех случаях, в которых тот или иной эффект (например, то же повышение фагоцитарной активности или описанное ниже усиление взаимодействия с тимоцитами) наблюдался вполне определенно, он ослабевал через достаточно короткое время после действия ПРМ, т. е. был обратим, как это вообще свойственно феномену активации макрофага. Поэтому указанный отрицательный результат не исключает возможности того, что под влиянием ПРМ резистентность макрофагов к цитотоксическому действию пылевых частиц все же повышается. Стимуляция синтеза и фосфоритирования аденозиновых кислот есть предпосылка к стабилизации клеточных мембран и наиболее вероятный механизм антицитотоксического противокварцевого эффекта, например, глутаминовой кислоты и других метаболитов цикла трикарбоновых кислот. Именно поэтому в схеме ауторегуляции самоочистения легких через действие ПРМ (см. рис. 1.2) такое повышение резистентности под влиянием последних было нами отражено как возможное, хотя и не доказанное прямыми экспериментами. (Мы пока говорим только о прямом действии ПРМ на макрофаги и не затрагиваем механизмы повышения резистентности, опосредованные через иммунную систему.)

Нельзя не заметить биологической целесообразности такой своеобразной "подстраховки": ведь если активирующее действие ПРМ не сопровождается повышением резистентности макрофага к цитотоксическому действию частиц, то повышение фагоцитарной активности создает (когда речь идет не о безвредных частицах латекса, а о высоко цитотоксичной пыли, т. е. об естественных условиях образования самих ПРМ) предпосыл-

ку для еще более интенсивного повреждения макрофага и разрушения еще большего числа клеток, т. е. в конечном счете не для повышения, а для потенциального снижения эффективности его защитной функции.

Не удастся моделировать действием преформированных ПРМ и то влияние этих продуктов на адгезионную способность макрофагов, которое, с нашей точки зрения, лежит в основе ее повышения при действии цитотоксичных доз пыли (см. выше). Оказалось, что примесь любого белка (например альбумина) к клеточной среде либо предварительное пропускание среды, содержащей белок, через нейлоновую вату существенно ослабляет прикрепление макрофагов к ее волокнам. Однако во всех тех случаях, в которых не возникают подобного рода артефакты, маскирующие либо, напротив, симулирующие результат активации клеток, эта активация под влиянием ПРМ (как цельных, так и супернатанта после их центрифугирования) может быть показана достаточно убедительно.

До сих пор мы рассматривали преимущественно те эффекты активации макрофага, которые играют существенную роль в защитно-приспособительной регуляции фагоцитарного механизма самоочищения легких и/или должны учитываться в трактовке различных феноменов, регистрируемых при действии на клеточную культуру цитотоксичных пылевых частиц (идет ли речь о теоретической трактовке, например в аспекте изучения механизмов цитотоксичности, или же об использовании этих феноменов для ее количественной оценки). Однако наряду с этим два важнейших собственно патогенетических механизма пневмокониозов, имеющих отношение к тем его звеньям, которые включаются в качестве патологической реакции организма на взаимодействие пыли и макрофага, также могут быть связаны с активацией последнего.

Один из этих механизмов лежит, по представлениям ряда современных исследователей, в основе многих иммунологических феноменов, присущих в различной степени силикозу, асбестозу и другим пневмокониозам. Различные патогенетические схемы (в том числе рассмотренные в главах 3 и 4) различаются в деталях, однако общей их чертой является принимаемое за исходную точку прямое активирующее действие на макрофаг частиц диоксида кремния либо асбеста, в результате которого усиливается взаимодействие этой клетки с Т-лимфоцитами. Первую схему подобного рода предложили создатели "иммунологической теории" патогенеза силикоза В. Pernis и E.C. Vigliani (1982). В ее

основе лежит порочный круг взаимной гиперстимуляции макрофага и лимфоцита Т-хелпера: активированный пылевыми частицами макрофаг усиленно продуцирует интерлейкин-1, а одним из эффектов действия последнего на Т-лимфоцит является усиленная выработка этой клеткой фактора MIRF (Macrophage Ia Recruitment Factor), вызывающего экспрессию Ia-антигена клеточной мембраной макрофага<sup>1</sup>. (Действительно, D. J. Struhar с соаврами (1989а) нашли позднее, что относительная плотность экспрессии Ia-антигенов на альвеолярных макрофагах из БАЛ и на клетках альвеолярного эпителия, изолированных из легочной ткани крыс, которым за 3 нед до этого ввели по 10 мг кварца, значимо повышена, как и доля Ia-позитивных клеток обоего рода.)

Таким образом, MIRF поддерживает состояние активации макрофага, и в частности усиленную переработку им различной антигенной информации. Интерлейкин-1 стимулирует также фибробласты, что может объяснить усиление силикотического фиброза при антигенных и адьювантных воздействиях, а следствием стимуляции Т-хелперов является повышенная функция В-клеток с их трансформацией в плазмциты и усиленной продукцией иммуноглобулинов.

Таким образом, старые представления о так называемом адьювантном действии кварца, лежащем в основе иммунопатологии силикоза, были углублены авторами на основе данных о механизмах межклеточной кооперации в иммунной системе и гипотезы о макрофаг-активирующем действии диоксида кремния и асбестов. J. A. Schmidt с соавторами (1984) позднее показали, что под влиянием частиц кварца (но не алмаза) макрофаги в культуре продуцируют фактор, стимулирующий пролиферацию фибробластов, который, по их мнению, может быть идентичным интерлейкину-1. В том же эксперименте D. J. Struhar с соавторами (1989 а, b) показана усиленная секреция интерлейкина-1 и альвеолярными макрофагами крыс, получивших кварц.

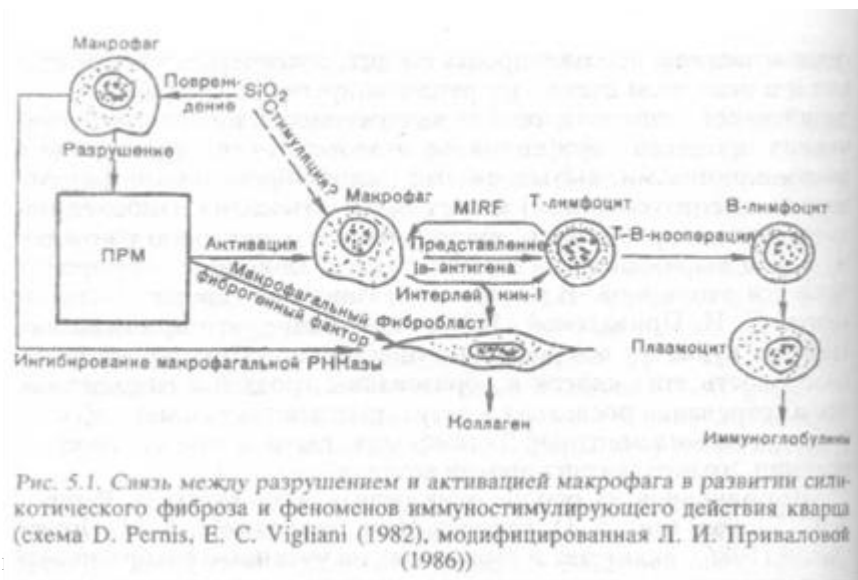
Можно, однако, допустить, что и в данном случае непосредственным активатором жизнеспособного макрофага в его кооперации с Т-лимфоцитами является не столько сама цитоток-

<sup>1</sup>Авторы не рассматривают того, что при этом стимулируются также Т-супрессоры/киллеры. Эта особенность их взглядов может быть сопоставлена с данными D.J.Struhar с соавторами (1989 а), которые нашли, что и лимфоцитарной популяции БАЛ, и в легочной ткани начиная с 14-го дня после интратрахеального введения 10 мг кварца существенно преобладают именно Т-хелперы.

сичная частица, сколько продукты цитотоксического повреждения и в конечном счете—разрушения других макрофагов. С позиций такой гипотезы, особая выраженность иммунопатологических процессов при силикозе и асбестозе (по сравнению с пневмокозиозами, вызываемыми малофиброгенными пылями низкой цитотоксичности) может быть объяснена наиболее интенсивным повреждением макрофагов, по отношению к которому особо выраженная активация "дуэта" макрофаг—лимфоцит является вторичной. В пользу этой гипотезы говорят эксперименты Л. И. Приваловой (1986), показавшие, что при действии ПРМ на культуру макрофагов существенно стимулируется как способность этих клеток к образованию гроздей с тимоцитами, так и созревание последних в результате контакта с макрофагом в иммунокомплементный Т-лимфоцит, выявляемое с помощью реакции "трансплантант против хозяина".

Дополненная на основе этих результатов схема В. Pernis и Е. С. Vigliani (рис. 5. 1), которая была предложена Л. И. Приваловой (1986), включает в себя также не учтенные авторами первоначальной схемы современные представления о связи между разрушением макрофага кварцевой пылью и стимуляцией фибробласта (см. главу 2). Отметим, что эти авторы рассматривают только "гиперстимуляцию иммунной системы", которая, по их мнению, характерна для силикоза, в то время как другие исследователи придают важное значение также феноменам супрессии отдельных ее звеньев (см. главу 3). Однако поскольку активация макрофага как начальное звено всех этих реакций признается в любом случае, подобным же образом (т. е. через включение активирующего действия ПРМ) могут быть видоизменены и эти патогенетические представления. Эту оговорку следует иметь в виду для понимания термина "иммуностимулирующее действие кварца", использованного нами в подрисуночном тексте.

Придавая рассматриваемой реакции иммунной системы патогенетическое значение, нельзя вместе с тем не отметить, что какая бы антигенная информация ни перерабатывалась этой системой, в процессе выработки активного иммунитета могут оказаться стимулированными и неиммунные функции макрофага, играющие важную роль в защите организма от пыли. Так, было найдено, что макрофаги, взятые у крыс на высоте выработки гуморального иммунитета (при иммунизации эритроцитами барана), обладают существенно повышенной фагоцитарной активностью в культуре по отношению к частицам полистирольного латекса, а при культивировании таких макрофагов с части-



цитотоксическому действию последних (Л. И. Привалова, 1989). Это позволяет допустить, что, стимулируя взаимодействие макрофаг—лимфоцит и тем самым способствуя выработке иммунитета по отношению к разнообразным антигенам и аутоантигенам, ПРМ включают дополнительный механизм обратной связи, повышающий фагоцитарную активность жизнеспособных макрофагов (дополнительно к показанному выше аналогичному эффекту прямого стимулирующего влияния ПРМ) при одновременной защите этих клеток от повреждения цитотоксичными частицами. Этот механизм был отражен нами в схеме ауторегуляции РАФ (см. рис. 1.2), но он, вероятно, действует и по отношению к макрофагам интерстициального легочного пула.

Нельзя не отметить также, что ряд хорошо известных экспериментов, свидетельствующих об усиливающем развитии силикотического фиброза влиянии различных антигенных или адьювантных воздействий, был проведен исключительно на интратрахеальной модели силикоза (см. обзор этих данных у А. А. Герасименко и Б. А. Кацнельсона (1976)). В этом случае повышение эффективности РАФ не может играть существенной роли и преобладают, очевидно, собственно патогенетические механизмы, связанные с иммуностимуляцией. Однако при

ингаляционной пылевой экспозиции представляется более вероятной или, по крайней мере, возможной только что рассмотренная защитная роль иммунизации.

Второй патологический сдвиг, характерный для пневмокониозов и могущий быть хотя бы отчасти связанным с активацией легочных макрофагов, заключается в усиленном накоплении липидов в легочной ткани. Первоначально было обращено внимание на то, что это накопление коррелирует с фиброгенностью ряда кварцсодержащих пылей, причем может опережать повышение содержания коллагена в легких (Кацнельсон и др., 1964). Предложенное уже тогда применение данного сдвига в качестве одного из критериев сравнительной оценки кониозо-опасности промышленных пылей широко используется в экспериментах различных исследователей, а сам этот сдвиг за прошедший период углубленно изучался как в нашей лаборатории (Л. Г. Бабушкиной, Л. В. Русяевой, Н. С. Кислицыной), так и другими лабораториями нашей страны, а также ЧССР, ФРГ, Англии,

Накопленный опыт показал, однако, что содержание липидов в легких коррелирует не столько с фиброгенностью, сколько с цитотоксичностью пыли, т. е. может не соответствовать сравнительной фиброгенности в тех случаях, когда имеются расхождения между последней и сравнительной цитотоксичностью. Причины подобных расхождений были рассмотрены в главе 2. Напомним, в частности, что примесь металла к пыли, фиброгенность которой в основном определяется специфическими последствиями особого действия диоксида кремния на макрофаг, может ее ослабить, хотя общая цитотоксичность такой смешанной пыли оказывается повышенной и *in vitro*, и *in vivo*; в этом случае накопление липидов в легких также усилено. Этот факт косвенно указывает на вероятную роль ПРМ в качестве тента, непосредственно приводящего к усиленной задержке липидов в легочной ткани.

Однако прежде чем перейти к другим аргументам в пользу этой роли, укажем еще на одну возможность существенного расхождения между "липогенным" и фиброгенным действием кремнеоксидной пыли на легкие. При весьма массивных пылевых экспозициях в картине патологического легочного процесса могут преобладать явления так называемого альвеолярного липопротеиноза: просвет альвеол на больших участках ткани оказывается выполненным белково-липидным детритом при минимальном фиброзообразовании. По мнению наиболее глу-

боку изучавшего этот вариант экспериментального силикон английского исследователя А. G. Hephleston (1984, 1989), избыток липидов создает условия для разобщения пылевых частиц и макрофагов, а также макрофагов и фибробластов, чем к тормозит усиление биосинтеза коллагена последним. Источником же липидов в этом случае, по мнению большинства исследователей, является гиперстимуляция биосинтетической и секреторной функций клеток альвеолярного эпителия 2-го типа (гранулярных пневмоцитов), ответственных за образование фосфолипидов легочного сурфактанта (дипальмитоиллецитина). Действительно, липиды, извлекаемые из легких в этом случае, обогащены фосфолипидными фракциями<sup>2</sup>. Признаки гиперфункции продуцирующих сурфактант эпителиальных клеток (в том числе ультраструктурные) описывались рядом авторов и при обычных формах экспериментального силикоза крыс, однако значение этой гиперфункции в качестве причины общего увеличения липидов в легких в подобных случаях невелико. Об этом прежде всего говорит то, что, как неоднократно было показано в экспериментах Л. Г. Бабушкиной (1970—1975 гг. и др.) и в других работах нашей лаборатории, при "обычном" силикозе содержание всех липидных фракций повышено по сравнению с контролем примерно в равной мере, а наибольший абсолютный вклад в суммарное повышение содержания липидов дает та фракция, которая в легких преобладает и в норме, т. е. нейтральные жиры. Во-вторых, неоднократно показывалось (Русяева, 1976; Русяева и др., 1977), что это повышение может быть дополнительно существенно усилено на фоне хронической пероральной жировой нагрузки, причем такого усиления не происходит, когда энергетический расход жира повышен тяжелой мышечной нагрузкой. Мы еще вернемся к некоторым данным такого рода, рассматривая вопросы биологической профилактики иневмокониозов (глава 8), но здесь отметим, что все эти факты прямо указывают на то, что повышенное накопление жира в легких связано главным образом с усилением легочной липопексии<sup>3</sup>. Как известно, легкие, через которые по сосудам

<sup>2</sup>В следующей главе будет показано, что явления альвеолярного липопротеиноза присущи и силикозу людей уже на начальных стадиях его развития.

<sup>3</sup>По-видимому, определенную роль играет и некоторое подавление липодиереза, т. е. способности легочной ткани к комбинации и расщеплению задержанного ею жира (Бабушкина, 1970—1977).



малого круга должен пройти весь жир, попавший из кишечника в лимфу, задерживают значительную его часть и благодаря этому играют важнейшую роль в регуляции липидного гомеостаза крови, а отчасти — и в энергетическом использовании жира. Захват жира из капилляров малого круга кровообращения осуществляется прилежащими к ним макрофагами в результате пиноцитоза. Ряд работ, выполненных в лаборатории М. Хвапила, свидетельствует о том, что важным источником липидов, захватываемых легкими, является наблюдаемый в норме и усиливающийся при силикозе синтез их печенью, причем это относится ко всем липидным фракциям; возможную роль играет образование в легких и выделение ими в кровь фактора белковой природы, стимулирующего липогенез в изолированных гепатоцитах (Eskelson et al., 1988).

Резко повышенное число суданофильных включений в легочных макрофагах при действии кварцевой пыли Л. Г. Бабушкина наблюдала при микроскопии отпечатков ткани, а Л. В. Русяева — в альвеолярных макрофагах бронхо-альвеолярного лаважа крыс, ингалировавших кварцевую пыль. Например, если те АМ, которые содержали от 10 суданофильных включений до числа, не поддающегося подсчету, составляли в контрольной группе только  $2,0 \pm 1,9\%$ , то в группе крыс, ингалировавших пыль, —  $12,2 \pm 1,9\%$ , а если эта ингаляция происходила на фоне жировых нагрузок, то  $48,9 \pm 2,8\%$ . При этом возрастала также доля АМ, содержащих от 5 до 10 включений, и снижалась доля АМ, содержащих от 0 до 5 включений. Однако сама по себе жировая нагрузка без запыления изменяла соотношение между этими тремя группами АМ точно так же, как комбинация жировой и пылевой нагрузок, т. е. именно липопексия, связанная с алиментарной гиперлипемией, контролирует рассматриваемый сдвиг.

Выраженная связь содержания жира в АМ с пероральной жировой нагрузкой свидетельствует о том, что не только в норме, но и при "обычном" силикозе не столько поглощение альвеолярными макрофагами израсходованного сурфактанта (являющееся одной из функций АМ), сколько выход на свободную поверхность ацинуса макрофагов легочного интерстициального пула, уже нагружившихся липидами, является основной причиной рассматриваемых сдвигов. А то обстоятельство, что под влиянием пыли в макрофагах оказывается и при нормальном потреблении жиров с пищей столько же суданофильных включений, сколько их без действия пыли можно получить только с

помощью дополнительной пероральной дачи жира, говорит о стимулированной под влиянием пылевой экспозиции липопектической функции легочных макрофагов.

В том же эксперименте Л. В. Русяевой было показано, что тяжелая мышечная работа полностью снимает и у запылившихся, и у незапылившихся крыс суданофильный сдвиг, вызванный пероральной дачей жира (результат его энергетического использования), хотя эта же работа без дачи жира увеличивает содержание суданофильных гранул в АМ (результат мобилизации жира из внелегочных депо), особенно на фоне действия пыли.

Таким образом, усиленная легочная липопексия оказывается, как уже было сказано, одним из эффектов активации макрофага, и все рассмотренные факторы действовали на суммарное содержание липидов в легких в том же направлении, что и на их содержание в АМ

Прежде чем перейти к обсуждению роли ПРМ в этой активации, укажем на два важных следствия усиленного захвата жира макрофагами. С одной стороны, такой макрофаг, распадаясь, дает ПРМ с повышенным содержанием липидов, а как было показано в наших экспериментах, именно липидная фракция ПРМ играет основную роль в аттракции АМ и НЛ в дыхательные пути (глава 1). С другой стороны, в том же эксперименте Л. В. Русяевой было найдено, что у крыс, ингалировавших кварц на фоне дополнительной жировой нагрузки, повреждение АМ более выражено. Это, по-видимому, и служит важнейшей причиной просиликозогенного действия жиров, особенно обогащенных полиненасыщенными жирными кислотами (см. главу 8). Однако не следует думать, будто само увеличение числа суданофильных гранул в макрофаге есть результат цитотоксического действия кварца, поскольку такого увеличения не наблюдается, например, в перитонеальных макрофагах после внутрибрюшинного введения пылей разной цитотоксичности. Подвергнув же культуру перитонеальных макрофагов действию высоко цитотоксичного кварца  $DQ_{12}$  *in vitro*, мы нашли, что ПРМ, полученные последующим замораживанием и оттаиванием этих клеток, как и осадок при центрифугировании ПРМ и надосадочная жидкость, не отличаются от таковых при разрушении интактных макрофагов по содержанию ни суммарных липидов, ни фосфолипидов и холестерина, ни неэтерифицированных жирных кислот. Был лишь несколько увеличен переход в супернатант фракции, аналогичной бета-липопротеидам, что, по-видимому, отражает усиленное кварцем диспергирование мембранных ли-

попротеидных комплексов; это отличие предупреждалось, если за 24 ч до получения макрофагов из брюшной полости крысам вводился противокварцевый протектор — поливинилпиридин-N-оксид. В целом же следует принять, что повышенное в результате действия пыли накопление жира в макрофагах есть исключительно легочный феномен, причем основной его причиной является усиление липопектической функции легочных интерстициальных макрофагов, естественно отражающееся и на состоянии происходящих из них альвеолярных.

В эксперименте, проведенном нами, крысам была введена интратрахеально надосадочная жидкость от центрифугирования ПРМ. В лаваже, полученном через 24 ч, доля АМ, содержащих от 5 до 10 суданофильных включений, была вдвое выше, чем у крыс, которым был введен физиологический раствор ( $14,0 \pm 1,3$  против  $7,2 \pm 1,1\%$ ,  $P < 0,01$ ); более чем втрое увеличилась и доля АМ, содержащих свыше 10 гранул жира ( $2,0 \pm 0,6$  против  $0,6 \pm 0,3\%$ ,  $P < 0,05$ ); доля же АМ, содержащих менее 5 включений, снизилась с  $92,2 \pm 1,1$  до  $84,4 \pm 1,4\%$  ( $P < 0,001$ ). Если учесть, что введение ПРМ увеличило общее число АМ в лаваже, то общее количество суданофильных гранул, дополнительно включенных в АМ, выглядит еще более существенным. Учитывая значительный разрыв во времени между введением ПРМ и взятием лаважа, это увеличение логичнее всего рассматривать как своего рода след временной активации липопектической функции легочных (интерстициальных) макрофагов действием резорбированных в интерстициальную ткань компонентов ПРМ с последующей мобилизацией части этих клеток в альвеолы в качестве АМ. Можно поэтому думать, что эндогенное образование ПРМ, вызываемое разрушением как альвеолярных, так и особенно (после пенетрации частиц) интерстициальных макрофагов под влиянием цитотоксичной пыли, оказывается тем фактором, который активирует липопектическую функцию жизнеспособных макрофагов и приводит в результате к усиленному накоплению липидов при пылевой экспозиции. Играют ли ПРМ роль также в стимуляции клеток альвеолярного эпителия или же гиперсекреция сурфактанта ими происходит под влиянием прямого стимулирующего действия самих пылевых частиц, сказать со всей определенностью невозможно, хотя первый механизм представляется нам более вероятным.

Что же касается не вызывающей сомнения у большинства исследователей возможности прямого активирующего действия цитотоксичных пылевых частиц на жизнеспособный макрофаг,

то отрицать ее безоговорочно также пока нет оснований. Надо лишь не упускать из виду того, что ее пока нельзя считать и убедительно доказанной, ибо практически в любом эксперименте *in vitro* с клетками и пылью не исключается разрушение ею какой-то части макрофагов, т. е. образование ПРМ, вторичное активирующее действие которых несомненно. С позиций же анализа патогенеза пневмокониозов, такая активация через ПРМ *in vivo* представляется наиболее важной и вполне достаточна для того, чтобы не считать парадоксальным ни сочетание эффектов повреждения и активации макрофагов на одних и тех же стадиях патологического процесса, ни то обстоятельство, что чем цитотоксичнее пыль, тем больше выражены и те, и другие. Напомним, что такая диалектическая взаимосвязь противоположностей (гибели и повышения жизнедеятельности макрофагов) реализуется не только прямой, но и обратной связью между этими процессами: если гибель одной части клеток ведет к активации другой, то некоторые проявления такой активации (усиленный захват цитотоксичных частиц и жира, потенцирующего их повреждающее действие; стимуляция свободнорадикальных процессов, способная в сочетании с прооксидантным действием самих частиц содействовать опасному для клетки нарушению равновесия между генерацией и элиминацией радикалов) могут в условиях, экстремальных для клетки, повысить вероятность ее гибели. Это требует от организма включения новых защитных обратных связей, о части которых мы уже упоминали (вероятный мембраностабилизирующий эффект активации), а другие еще будут рассмотрены (о повышении резервов антиокислительной системы легких см. главу 8).

В заключение отметим еще один предполагаемый результат активации макрофагов при пневмокониозе, чем бы она ни вызывалась. Локализация фокальных эмфизематозных изменений вблизи скоплений кониофагов (т. е. макрофагов, нагруженных пылью) обычно связывается в литературе с тем нарушением нормального баланса между синтезом эластина и его катаболизмом, которое является результатом гиперсекреции протеолитических (в том числе эластолитических) ферментов активированными клетками. Этим и можно завершить общий обзор данных о многообразном и во многих отношениях решающем, значении легочного макрофага в патогенезе пневмокониозов.

## Глава 6

### КЛИНИЧЕСКАЯ МОРФОЛОГИЯ ПНЕВМОКОНИОЗОВ

В последние 15—20 лет в клинической медицине широко и пользуются эндоскопические методы обследования больного, позволяющие наблюдать на больном человеке прижизненные структурные изменения органов, а исследование биопсийного материала привело к возникновению нового направления в патологической анатомии — клинической морфологии. Изучая развитие патологического процесса в живом организме, клинический морфолог получил возможность увидеть начальные проявления болезни и проследить динамику развивающихся типовых общепатологических процессов (нарушение крово- и лимфообращения, воспаление, регенерация, дистрофия и т. д.). Биоптат становится одним из наиболее важных объектов внимания патолога (Серов, 1987).

Исследование биоптатов слизистой оболочки бронхов и респираторных отделов легких больных пневмокониозами в последние 15 лет стало обязательным компонентом их углубленного обследования в клинике Института медицины труда РАМН. С этой целью при эндоскопическом обследовании больного для патогистологического исследования получают биоптаты слизистой оболочки воздухоносных путей методом щипковой биопсии с поверхности шпор долевых, сегментарных и субсегментарных бронхов, а также биоптаты респираторных отделов легких методом трансбронхиальной биопсии органа. При патогистологическом исследовании в световом и электронном микроскопе каждого биоптата мы анализировали от 60 до 85 структурных признаков для составления индивидуальной карты морфологических признаков. Такой методический подход позволяет объективизировать сопоставление структурных изменений у различных больных.

Работа с биоптатами органов дыхания показала, что некото-

рые представления о морфологии пневмокониотического процесса, сформировавшиеся к настоящему времени в результате экспериментальных работ и анализа секционного материала, требуют в определенных аспектах своего уточнения, а в некоторых и принципиального переосмысливания. Анализ более чем 4300 биоптатов, полученных при обследовании около 1200 больных пневмокониозами, позволил прийти к заключению об общих, характерных этапах или стадиях морфологического развития любой формы пневмокониоза, в частности стадии воспаления.

Рассмотрим, из чего складывались патогистологические изменения в органах дыхания больных пневмокониозами, заболевшими от воздействия пыли диоксида кремния. У них в отдельных ацинусах респираторных отделов легких значительно; увеличивается число АМ, фагоцитировавших частицы кварца. Эти кониофаги вначале располагаются маргинально, а затем, по мере их аккумуляции, вынуждены занимать и центральные, свободные пространства альвеолы. В результате АМ создают 2—3-слойный пласт клеток на люминальной поверхности альвеолы, нарушая ее обычную архитеконику. В этот же начальный период отмечается пролиферация альвеолоцитов II типа, в норме составляющих 3—4% всех клеток, выстилающих альвеолу. Проллиферация альвеолоцитов II типа приводит к двум структурным изменениям в ацинусе. Во-первых, в альвеолах появляются участки, покрытые высокими клетками кубической формы, что нарушает нормальные функциональные взаимоотношения элементов аэрогематического барьера. Создавшееся положение усугубляют еще и наслаивающиеся на альвеолоциты в 2—3 ряда АМ. Данные структурные изменения в аэрогематическом барьере могут проявиться нарушениями функции внешнего дыхания.

Во-вторых, гиперплазия альвеолоцитов II типа является увеличением числа клеток, синтезирующих сурфактант, что приводит к появлению среди популяции АМ так называемых "пенистых клеток", имеющих светлую, вакуолизованную цитоплазму и содержащих обилие элементов сурфактанта. Часть пенистых клеток разрушается и совместно с увеличенным количеством сурфактанта скапливается в просветах альвеол в виде эозинофильных масс, а затем вместе с продуктами поврежденных АМ выводится из ацинуса по воздухоносным путям. АМ с признаками некробиоза (ацидофилия цитоплазмы и каріопикноз) в этот период постоянно встречаются в просветах альвеол.

Отмеченные структурные изменения в альвеолах затрагивают главным образом компоненты сурфактантной системы, которая обеспечивает стабильность архитектоники, а также процессы самоочищения легочного ацинуса в обычных физиологических условиях (Ерохин, Филипенко, 1981; Groniowski et al., 1980). Сурфактантная система — это самый первый барьер против пылевого воздействия внутри ацинуса. Он включает клеточный и внеклеточный компоненты. К первому относятся альвеолоциты II типа и АМ, а ко второму — фосфолипиды, гликопротеины и белки, из которых состоит сурфактант легких (Сыромятникова и др., 1987). Между клеточным и внеклеточным компонентами сурфактантной системы постоянно поддерживается динамическое равновесие, благодаря секреторным процессам в альвеолоцитах и элиминации сурфактанта из альвеол по воздухоносным путям, включая и фагоцитоз АМ как элемент элиминации. Отмеченные нарушения при воздействии пыли свидетельствуют о поломках в работе сурфактантной системы как первичного барьера для частиц пыли, уже проникших в респираторные отделы органов дыхания, и выражаются в сочетании дистрофических и некротических изменений в ее структуре. Иными словами, они являются выражением альтерации тканевых элементов органа. В результате в легких развивается альвеолярный липопроотеиноз, который морфологически проявляется скоплением в просветах альвеол разрушающихся пенистых клеток и рыхлых эозинофильных масс. О накоплении в просветах альвеол белкового экссудата у лиц, погибших от силикоза, впервые сообщили G. Me Donald с соавторами (1930). И в дальнейшем исследователи обращали внимание на то, что при так называемом остром силикозе в просветах альвеол скапливаются пенистые клетки и липидно-белковые вещества (Beucher. Ansari, 1969; Suratt et al., 1977). Отмеченные нарушения в виде развернутой картины альвеолярного липопроотеиноза в биоптатах легких встречаются довольно редко, поскольку они характерны лишь для начальных стадий кониотического процесса, а в дальнейшем сменяются другими патологическими процессами. Однако альвеолярный липопроотеиноз не проходит бесследно для структурной организации ацинуса. Как его отголосок в просветах альвеол весьма часто попадают так называемые "крахмальные тельца", дающие положительную окраску конго-красным, что свидетельствует об их гистохимической близости к амилоиду.

В зоне сформировавшегося альвеолярного липопроотеиноза

АМ, содержащие частицы пыли и в большом количестве элементы сурфактанта, начинают элиминировать из альвеол по воздухоносным путям. Однако по ряду причин эта элиминация может быть затруднена. Одной из них, если не основной, является гиперплазия альвеолоцитов II типа на фоне структурных нарушений мукоцилиарного эскалатора бронхов. Такие нарушения постоянно встречались у наших больных в виде различных морфологических форм эндобронхита.

Слизистая оболочка бронхов была поражена диффузно, хотя и с умеренным полиморфизмом конкретных тканевых изменений в различных отделах воздухоносных путей и степени их выраженности. Подобно тому, как в ацинусе респираторных отделов воздействие диоксида кремния вызывает гиперплазию альвеолоцитов II типа, так и в мерцательном эпителии бронхов происходит гиперплазия бокаловидных гранулоцитов — этих одноклеточных желез реснитчатого эпителия, что вызывает нарушение клиренса мукоцилиарного эскалатора. Мерцательный эпителий как бы ослизняется. Одновременно страдают и собственные железы слизистой оболочки бронхов. Их секрет оводняется, а концевые отделы гипертрофируются. Однако это продолжается при воздействии высокофиброгенной пыли не долго. Вскоре ослизненный мерцательный эпителий начинает очагово метаплазироваться в многослойный. Постепенно метапластическая перестройка приобретает тотальный характер.

Особого внимания заслуживает появление в собственном слое слизистой оболочки бронхов макрофагов, содержащих в цитоплазме пылевые частицы. Такие макрофаги располагаются по лимфатическим сосудам и часто скапливаются, obtурируя их просвет, иногда раздвигая стенки последних. Формируются очажки клеток, фагоцитировавших пыль. В периферии от них часто присутствуют эозинофильные лейкоциты. Особенностью таких макрофагальных очажков является то, что они не трансформируются в кониотические гранулемы и тем более в гиалинизированные узелки, которые специфичны для ацинусов респираторных отделов органов дыхания больного силикозом и генез которых подробно описан в работах Н. З. Слинченко (1979). Таким образом, в биоптатах слизистой оболочки бронхов, макрофагальных гранулем, характерных для силикоза, не обнаружено, однако встречаются кониотические макрофагальные очажки, которые лежат в основе формирования эндоскопического признака "татуировка" слизистой оболочки бронхов, а гранулемы, характерные для силикоза, располагаются перибронхиально.



Итак, в слизистой оболочке воздухоносных путей разворачиваются воспалительные и регенераторные процессы. Первые проявляют себя в прогрессировании эндобронхита от катаральной, через катарально-склеротическую к склеротической морфологической форме, вторые — главным образом в метапластической перестройке эпителия, на фоне активной пролиферации последнего. Метаплазия носит распространенный, диффузный характер и является истинной метаплазией с формированием многослойного плоского частично ороговевающего эпителия. Характер метаплазии во многом зависит от вида промышленного аэрозоля (Ложилов, 1984).

Вернемся вновь к респираторным отделам. Помимо альвеолярного липопроотеиноза в них развивались нарушения в микроциркуляторном русле. В кровеносных сосудах межальвеолярных перегородок происходило набухание ядер эндотелиоцитов и мукоидное набухание базальной мембраны кровеносных сосудов. Становились заметными признаки отека межальвеолярных перегородок, а кое-где появлялся серозный выпот в просвете альвеол. Эти изменения сопровождала десквамация альвеолоцитов, что приводило к появлению открытых, как бы оголенных участков базальной мембраны аэрогематического барьера, благодаря чему межальвеолярные перегородки приобретали петлистую внешность, похожую на звенья цепи, так называемый "симптом проволочных петель". Отмеченные структурные нарушения более характерны для первых стадий заболевания и отражали острые проявления патологического процесса. Однако они могут встречаться и на фоне хронического, длительно текущего пневмокониоза в результате вовлечения в процесс новых, ранее не пораженных регионов легкого. Определяя отмеченные нарушения, коротко их следует обозначить как гистологические признаки серозного десквамативного альвеолита. Такой альвеолит проходит три характерные фазы развития: 1) серозный отек и мукоидное набухание альвеолярных перегородок; 2) десквамация альвеолоцитов с формированием симптома проволочных петель; 3) десквамативно-инфильтративная обтурация просвета альвеол.

У ряда больных силикозам отмеченные изменения были распространенными и имели яркий характер. Как правило, эти нарушения сочетались с уже развившимся пневмосклерозом, что позволяет отнести их к проявлению обострения кониотического процесса. Последнее может быть вызвано рядом причин, в том числе — обострением эндобронхита. Необходимо под-

черкнуть, что обострение эндобронхита возможно не только как следствие воздействия пыли, но и в результате присоединения неспецифического воспаления, что и было отмечено в ряде случаев у наших больных. Любая причина, вызвавшая на фоне серозно-десквамативного альвеолита воспаление в воздухоносных путях, приводит к затруднению бронхолегочной элиминации пыли из органов дыхания и этим способствует прогрессирующему нарастанию проникновения пыли в лимфатические пути. Этому же способствуют и другие патологические состояния организма, в частности врожденная патология легких. Так, в биоптатах легких у наших больных, при наличии в них гистологических признаков пороков ацинуса легкого, мы постоянно встречали морфологические черты, характерные для пылевой патологии вплоть до гранулематозной реакции и силикотических гранулем. При этом весьма характерно, что их стаж работы в пылевой профессии весьма небольшой (3—5 лет). В обычных физиологических условиях проникновение АМ в лимфатические сосуды возможно в зонах слепо начинающихся лимфатических капилляров или так называемых корней лимфатических сосудов (Carr, 1977; Lauwerys, Baert, 1977). Как известно, у человека лимфатические капилляры в межальвеолярных перегородках отсутствуют. Их можно обнаружить лишь в участках стыковки соседних межальвеолярных перегородок ацинуса (Ерохин, 1987; Nam, Cormack, 1983). При этом зона корней лимфатических сосудов непосредственно прилежит к посткапиллярным венулам сосудов бассейна легочной вены, в то время как лимфатические капилляры вокруг воздухоносных путей начинаются только на уровне терминальных бронхиол (Дворецкий, Ткаченко, 1987), что способствует проникновению АМ именно по периваскулярным лимфатическим коллекторам, а не по перибронхиальным. Обнаружение содержащих пыль макрофагов в перибронхиальной лимфатической системе человека возможно, но уже вне структур ацинуса дольки легкого. Скопления макрофагов в собственном слое слизистой оболочки бронхов встречались у наших больных, но не на уровне терминальных отделов воздухоносных путей, а на уровне мелких и средних бронхов.

Отмеченные анатомические особенности строения лимфатической системы легких обуславливают топику первичных структурных изменений кониотического процесса. Именно таким был гистологический субстрат кониотического процесса в биоптатах обследованных больных. Подтверждением этому служат результаты работ, в которых при силикозе находили по-

ражение в первую очередь в области кровеносных сосудов (Hoffman et al., 1973), причем в начале процесса поражаются именно венозные отделы малого круга кровообращения (Крычкова, 1966). Перегрузка лимфогенного пути кониофагами приводит к инфильтрации ими зоны корней лимфатических сосудов. В дальнейшем по лимфатическим коллекторам вокруг более крупных кровеносных сосудов видны скопления клеток, содержащих в цитоплазме частицы пыли. Эти кровеносные сосуды являются ветвями легочных вен, несущих артериальную кровь к левому предсердию. Перегрузка лимфогенного пути со временем приводит к обструкции кониофагами корней лимфатических сосудов, а в дальнейшем и более крупных лимфатических сосудов, расположенных периваскулярно. В респираторных отделах формируется, по выражению П. П. Движкова (1951), кониотический лимфангит. При этом частицы пыли диоксида кремния лежат не только интрацеллюлярно, но и экстрацеллюлярно. Помимо макрофагов сюда же, в зону корней лимфатических сосудов, мигрируют лимфоидные клетки, появляются гранулоциты. Последние представлены как нейтрофилами, так и эозинофилами. Здесь же в данный период развития кониотического процесса постоянно встречаются тканевые базофилы. Роль этих клеток в формировании пылевой патологии органов дыхания в последние годы интенсивно изучается (Яглов, Лошилов, 1987). Следует отметить, что о времени появления тех или иных клеток при анализе биопсийного материала судить весьма затруднительно. Косвенным указанием на последовательность происходящих событий служит картина общей клеточной кооперации в гранулемах и степень проградентности фиброза. При этом в соседних участках биоптата могут сосуществовать события различной стадии кониотического процесса.

Описанные морфологические изменения, наступающие вслед за лимфангитом, являются начальным этапом формирования кониотической гранулемы. Асептический кониотический лимфангит вызывает обструкцию лимфатического сосуда. В зоне корней лимфатических сосудов лимфангит выражается главным образом скоплением макрофагов вокруг посткапиллярной венулы, которая подвергается прогрессирующей обтурации. При достаточно высоком содержании в фагоцитированных АМ частицах пыли диоксида кремния в зоне клеточного скопления появляются клетки фибробластического ряда. Главным образом это фибробласты, хотя известно, что в процессах фибриллогенеза стромальных элементов легких активное участие при-

нимают также миофибробласты и гладкие миоциты (Серов, I Шехтер, 1981), идентификация которых в биоптате возможна только на ультраструктурном уровне или иммуноморфологическими методами. С приходом в зону гранулемы фибробластов начинается синтез коллагеновых волокон. В гистологических препаратах они выглядят как рыхлая, хаотически оплетающая клетки сеть тонких волоконцев. Помимо фибриллогенеза фибробластами в зоне гранулемы заметно выпадение более грубых волокнистых структур из лимфы и прототевающей плазмы крови. При этом из выпота формируются нити фибрина, расположение которых в пространстве ограничено конфигурацией лимфатических сосудов. Таким образом, создается концентрическая слоистая структура макрофагальной пылевой гранулемы. Параллельно с процессами фибриллогенеза в составе клеточного инфильтрата гранулемы заметна дифференцировка В-лимфоцитов в иммуноглобулинсинтезирующие плазматические клетки, что морфологически подтверждает давно известный факт содержания иммуноглобулинов в составе кониотической гранулемы. Конечным этапом превращений кониотической гранулемы является ее гиалиноз.

Развитие бронхолегочной инфекции не вносит каких-либо принципиальных изменений в течение кониотического процесса как бронхов, так и легких, однако степень склероза в этих случаях бывает неадекватной пылевому воздействию. Склероз особенно преобладает в зоне кровеносных сосудов слизистой оболочки бронхов. Изменения последних схожи с явлениями острой сосудистой патологии. Местами встречались грануляционные разрастания кровеносных сосудов. В респираторных отделах, несмотря на выраженный десквамативный процесс, происходило "утолщение" межальвеолярных перегородок, но не за счет гипертрофии ее структурных элементов, а благодаря организации выпотевающих компонентов плазмы из кровеносных сосудов в просвет альвеол. Эта организация экссудата аналогична организации фибриноидного выпота при затянувшейся бронхопневмонии. Она заканчивается карнификацией просвета альвеол и образованием полей склероза, причем в зону организации у больных пневмокониозом были включены АМ и фибробласты. Все это стимулирует кониотический пневмосклероз, хотя принципиально отличается по генезу от участков пневмосклероза в области агрегирующих кониотических гранул при силикозе.

При воздействии на органы дыхания промышленных рабо-

чих других, менее кониозоопасных по сравнению с диоксидом кремния, видов пыли морфологические проявления начальных стадий развития пневмокониоза в принципе не отличаются от таковых при силикозе. Однако можно отметить ряд особенностей, обусловленных меньшей цитотоксичностью этих частиц. Так, на стадии кониотического альвеолоцита межальвеолярные перегородки полнокровны, заметен умеренный серозный отек, однако выраженной десквамации альвеолоцитов нет. Инфильтрация лимфоцитами зон стыковки соседних альвеол ацинуса незначительна. Постепенно в зоне корней лимфатических сосудов появляются макрофаги с фагоцитированными частицами пыли. По мере их скопления вокруг кровеносных сосудов обнаруживаются очажки кониофагов, обтурирующие дилатированные периваскулярные лимфатические сосуды. Обращает на себя внимание гипертрофия гладких миоцитов кровеносных сосудов малого круга кровообращения. Кое-где появляются пучки продольных мышечных волокон на границе внутренней и средней оболочек кровеносных сосудов. Морфологические перестройки кровеносных сосудов происходят на фоне обструкции альвеол и прогрессирующего кониотического лимфангита, который вызывает посткапиллярный блок в гемодинамике малого Круга кровообращения. Это отражается и на течении катарального; эндобронхита, поскольку изменение гемодинамики в малом круге кровообращения, благодаря наличию анастомозов, влияет на кровоснабжение слизистой оболочки бронхов, что приводит к гиперсекреции желез и усугубляет течение хронического бронхита. Все это нарушает бронхолегочную элиминацию пыли и способствует прогрессированию кониотического лимфангита.

Особого внимания заслуживают закономерности развития кониотического процесса у лиц, имевших профессиональный контакт с пылью, содержащей промышленные аллергены. В респираторных отделах легких и слизистой оболочке бронхов у них формируется особая форма гранулематоза при воздействии диоксида кремния и других менее цитотоксичных и фиброгенных видов промышленного аэрозоля. Главной особенностью этой формы пневмокониоза является образование эпителиоидно-клеточных гранулем, причем гранулемы формируются как в ацинусах легких, так и в слизистой оболочке бронхов. Следует отметить, что последняя поражается не реже, чем ацинусы легких. Преобладающей клеточной формой гранулем были истинные эпителиоидные клетки с характерным бобовидным, заостренным с одного полюса ядром, имеющим гомогенный рисунок

хроматина, среди которого заметны одно, чаще два слегка оксифильных ядрышка. Помимо эпителиоидных клеток в гранулеме присутствовали макрофаги и лимфоциты. Макрофаги, фагоцитировавшие частицы пыли, встречались крайне редко. Весьма характерным было образование эпителиоидными клетками гигантских клеток. Так, в серийных срезах гранулем можно встретить одну — две гигантские клетки. Перифокально в гранулеме видны скопления фибробластов с признаками фибриллогенеза. Знаменательно, что между сердцевинной гранулемы и ее перифокальной зоной встречается свободное пространство щелевидной формы, что может косвенно свидетельствовать о локализации гранулем по лимфатическим коллекторам, так как наружная поверхность щелевидного пространства местами образована эндотелиальными клетками. Еще одной характерной особенностью гранулематоза от воздействия аллергенсодержащих видов пыли является наличие конхоидальных структур в цитоплазме гигантских клеток, чаще всего выявляемых при действии пыли, содержащей металлы-аллергены, причем не обязательно бериллий, с которым обычно связывают их появление. Эти структуры имеют различное строение — от так называемых телец Шаумана до типичных конх при бериллиозе. Полиморфизм проявляется и в тинкториальных свойствах этих структур — от оптически прозрачных до резко базофильных образований. Большинство конхоидальных образований дают положительную ШИК-реакцию и окрашиваются на соединения железа методом Перлса. Помимо гранулематоза у этих больных в слизистой оболочке бронхов в субэпителиальной зоне выражена эозинофильная инфильтрация, много здесь и лимфоцитов с плазмочитами. Часто видны микротромбозы в сосудах слизистой оболочки бронхов. В зоне корней лимфатических сосудов респираторных отделов в клеточном составе гранулем много также макрофагов, фагоцитировавших частицы пыли. Последние локализуются чаще по периферии гранулем. Лимфоциты постоянно встречаются в эпителиоидно-клеточных гранулемах, кое-где они образуют очаговые скопления, чаще с примесью эозинофилов.

Здесь же можно встретить и фибробласты. Такие гранулемы весьма напоминают саркоидозные в гиперпластической стадии развития. Известно, что гранулематозное воспаление встречается более чем при 70 болезнях, однако в основе любого из них могут быть гранулемы только двух типов: макрофагальные и эпителиоидно-клеточные. Конкретный тип гранулемы зависит от трансформации макрофагов. Эпителиоидно-клеточная

трансформация макрофагов, как свидетельствуют исследования J.L. Turk (1985), говорит о высокой метаболической активности гранулемы. Конкретный тип гранул при гранулематозном воспалении, связанном с воздействием пыли, зависит от ее характера. Макрофагальные гранулемы формируются при воздействии диоксида кремния. При воздействии пыли, содержащей аллергены (в том числе металлы-аллергены), образуются эпителиоидно-клеточные гранулемы. Как те, так и другие являются выражением гранулематозного воспаления, в механизмах развития которого определенную роль играют иммунные процессы (см. главу 1).

У некоторых больных клеточный состав гранулемы более монотонный, чем описанный выше. Практически нет эпителиоидных и гигантских клеток. Морфология ядра в клетках таких гранул и пикринофилия цитоплазмы, а также наличие фибрилл в цитоплазме позволяют предположить, что эти гранулемы образованы в основном миоидными клетками. Как правило, такие гранулемы формируются у лиц, контактировавших с пылью абразивных и полировочных материалов.

Изучение биоптатов из различных отделов легких, взятых у одного и того же больного в различные сроки заболевания и с различным стажем в пылевой профессии, позволило отметить, что в общем генерализованный кониотический процесс в разных участках органа находится на различных стадиях морфологического развития. На основании этих данных были выделены следующие четыре стадии формирования тканевых изменений в развитии пневмокониоза у человека:

Стадия

#### Морфологические проявления

- 1 Альвеолярный липопроотеиноз с нарушением функции мерцательного эпителия бронхов
- 2 Серозно-десквамативный альвеолит с катаральным эндобронхитом
- 3 Кониотический лимфангит; возможно формирование макрофагальных и эпителиоидноклеточных гранул, а также развитие катарально-склерозирующего эндобронхита
- 4 Кониотический псевмосклероз с развитием гранулем до их исхода в гиалиноз. Формирование посткапиллярного блока гемодинамики и гипертензии малого круга кровообращения, эмфизематозных изменений структуры ацинусов, склерозирующего эндобронхита и асептических бронхоэктазов

Уместно напомнить, что еще А. И. Нодов (1956) указывал, что развитию силикоза всегда предшествует "вяло текущая неспецифическая пневмония", которая является субстратом силикотического пневмосклероза. Этот субстрат, формирующийся на первой, второй и третьей стадиях кониотического процесса, становится рентгенологически видимым лишь на четвертой стадии кониотического склероза. На первой стадии альвеолярного липопротеиноза с декомпенсацией функции мерцательного эпителия на первый план выступают гиперфункция и гипертрофия структурных элементов органа как проявление структурного обеспечения компенсаторно-приспособительных реакций (Саркисов, 1987). Одновременно и параллельно с ними разворачиваются альтернативные изменения (дистрофия и некробиоз) компонентов системы сурфактанта. Вторая стадия в полном объеме раскрывает экссудативно-инфильтративные процессы. На третьей стадии патологический процесс подходит к периоду, когда либо формируется кониотический лимфангит без сопутствующего гранулематозного воспаления (этот путь характерен для мапифиброгенной пыли), либо помимо лимфангита формируется гранулематоз: при действии диоксида кремния — макрофагальный, а при наличии в пыли сенсибилизирующих веществ — эпителиоидноклеточный. В любом варианте течения кониотического процесса на стадии кониотического лимфангита сосуществуют два патологических процесса, реализующихся в пневмосклероз. Один из них связан с действием пыли. Это повышенный фибриллогенез благодаря взаимодействию пылевых частиц с макрофагами, фибробластами и лимфоцитами. Второй процесс базируется на поражении в ацинусах корней лимфатических коллекторов и нарушении в связи с этим лимфодинамики на уровне ащшуса легкого. Следует заметить, что лимфостаз любой этиологии является одной из центральных причин склеротических нарушений в органе (Есипова, 1989). Поражение магистральных лимфатических сосудов и лимфоузлов наступает позже. Это нередко выражается в мнимом рентгенологическом благополучии при обследовании больного, когда в биоптированной ткани легкого в зоне корней лимфатических сосудов уже сформировался кониотический лимфангит и даже гранулематоз с признаками фиброзирования. К указанной причине пневмосклероза непосредственно примыкают и тканевые нарушения при серозно-десквамативном альвеолите, которые также сопровождаются отеком, гипоксией, как и лимфостаз, и влекут за собой склерозирование структур ацинуса.



Следовательно, в пневмокониотический пневмосклероз существенную лепту вносят патологические процессы, не имеющие непосредственного отношения к пылевой частице. Они в большей степени связаны с воспалительными и компенсаторно-приспособительными реакциями.

И еще один механизм участвует в формировании пневмосклероза при пневмокониозе: нарушение гемодинамики в малом круге кровообращения. Оно связано с частичным, но прогрессирующим, посткапиллярным блоком вследствие кониотического лимфангита. Последний приводит к фатальной обтурации кровеносных сосудов все новых и новых регионов органа и в результате — к компенсаторному напряжению в гемодинамике малого круга кровообращения, нарастающей гипертензии и формированию легочно-сердечной недостаточности.

Отметим также, что характерные для больных пневмокониозами асептические бронхоэктазы и эмфизематозные нарушения ацинусов развиваются на терминальной стадии кониотического процесса. В связи с этим вновь правомерна постановка вопроса о целесообразности разработки клинической диагностики пневмокониоза до начала развития фиброза.

В заключение следует заметить, что методы клинической морфологии позволяют считать пневмокониоз стадийно прогрессирующим процессом, включающим комплекс воспалительных и регенераторных реакций как проявление компенсаторно-приспособительных механизмов органа, направленных на поддержание гомеостаза организма в условиях длительного воздействия на органы дыхания промышленных аэрозолей. Эффективность этих компенсаторно-приспособительных процессов, а следовательно, и развитие тяжелого пневмосклероза зависят не только от физико-химических свойств и количества накопленной в органе пыли, но в не меньшей степени и от анатомо-генетических особенностей органов дыхания человека.

## Глава 7

### ИНДИВИДУАЛЬНАЯ ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТЬ К РАЗВИТИЮ ПНЕВМОКОНИОЗА

Всякое заболевание, связанное с воздействием на организм вредного фактора окружающей среды, в частности всякое профессиональное заболевание, развивается в зависимости не только от свойств этого фактора и его интенсивности, но и от определенных особенностей самого организма, с которыми связана, с одной стороны, способность последнего противостоять воздействию (защитная способность, резистентность), а с другой - отреагировать на него более или менее выраженным, а иногда и качественно своеобразным патологическим процессом (восприимчивость, чувствительность). Применительно к проблеме пневмокониозов внимание к роли этих особенностей заметно возросло, когда стало очевидным, что при сниженной в большинстве отраслей промышленности пылевой экспозиции заболевание обнаруживается лишь у небольшой части рабочих. Выяснение причин, которые делают эту относительно малую, но в сумме все еще многочисленную группу чувствительной к тем пылевым экспозициям, которые практически безвредны для абсолютного большинства, должно служить научной основой тех мероприятий, которые следовало бы назвать системой биологической профилактики пневмокониозов.

Безусловно, основным направлением профилактики любого профессионального заболевания является разработка технических и организационных мер, направленных если не на полное исключение вызывающего его вредного фактора из производственной среды, то хотя бы на снижение его интенсивности до такого уровня, на котором его воздействие даже на наиболее чувствительные лица в течение максимального трудового периода не может вызвать доступных определению отклонений со стороны здоровья (т. е. до ПДК, ПДУ). Однако гигиена как ме-

дицинская наука не может не стремиться к развитию встречного направления: попытаться снизить чувствительность (или повысить устойчивость) работающего контингента к действию того или иного фактора так, чтобы и при некоторой потенциально не безвредной его интенсивности существенно уменьшить соответствующую профессиональную заболеваемость. Там, где технология не допускает радикального изменения, а при существующей достижении полностью безопасного уровня воздействия крайне затруднительно и ненадежно, это вспомогательное направление профилактики приобретает особое значение.

Биологическая профилактика не является чем-то принципиально новым для медицины. Профилактическая вакцинация как способ повышения резистентности организма и в целом популяции к бактериальной или вирусной инфекции может служить примером того мероприятия, которое, отнюдь не исключая необходимость борьбы с этой инфекцией методами гигиеническими и эпидемиологическими, повышает их эффективность, так что лишь в совокупности с такой биологической профилактикой названные методы могут предупредить эпидемию. Наряду с этим еще более древнюю историю имеют теория и особенно практика неспецифических методов повышения резистентности организма к разнообразным заболеваниям (через физкультуру, закаливание, рационализацию питания и в целом образа жизни). Однако теория и особенно практика подобного же подхода к профилактике заболеваний профессиональной этиологии, в частности пневмокониозов, делают лишь первые шаги. В этой области нет пока и установившейся терминологии, но мы полагаем определение ее как "биологической профилактики" вполне адекватным, поскольку им подчеркивается, что речь идет о воздействии не на технологию или производственную среду, но на чувствительность (соответственно на резистентность) той человеческой субпопуляции, которая находится под ее влиянием, т. е. имеются в виду категории, по преимуществу биологические. (Как всякий классификационный термин, и этот не следует абсолютизировать, поскольку биологическая профилактика тесно соприкасается с проблемами социального характера.)

Вместе с тем биологическая профилактика в таком ее понимании включает в себя два существенно различных подхода. Один из них состоит в поиске таких воздействий на организм, которые повышали бы его резистентность к действию вредного фактора, сами не причиняя никакого вреда. Сюда же можно отнести и исключение (или ограничение) из жизни индивидуума

таких воздействий, которые, независимо от того, вредны ли они сами по себе, повышают чувствительность организма к действию конкретного вредного фактора производственной среды. Поскольку непосредственным объектом таких мероприятий является каждый индивидуум в отдельности (хотя в совокупности достигается повышенная резистентность рабочей субпопуляции и сниженная заболеваемость ее), то этот подход мы предлагаем называть "индивидуальной биологической профилактикой" (Кацнельсон и др., 1989). Некоторым методам индивидуальной биологической профилактики пневмокониозов будет посвящена глава 8. Принцип же второго подхода состоит в том, чтобы снизить вероятность поступления на работу в определенной отрасли производства тех лиц, которые отличаются повышенной восприимчивостью к развитию свойственных этой отрасли профессиональных заболеваний. Тем самым рабочая субпопуляция в целом окажется менее восприимчивой, т. е. снизится вероятность развития в ней этих заболеваний и, следовательно, будет достигнута цель биологической профилактики, которую в данном случае мы предложили называть "коллективной" (Кацнельсон и др., 1989).

Следует иметь в виду, что та или иная степень стихийного отбора в контингент работающих на предприятиях с вредными условиями труда лиц, наиболее к ним устойчивых, практически всегда имеет место, что и проявляется хорошо известным в эпидемиологии неинфекционных заболеваний так называемым "эффектом здорового рабочего". Речь, однако, идет о том, чтобы сделать этот отбор организованным и направленным на профилактику конкретных профзаболеваний. Мы здесь не затрагиваем формы такого организованного отбора, которые в принципе могут быть достаточно разнообразными (обязательное медицинское обследование при поступлении, направленное на выявление признаков повышенной чувствительности, или же соответствующее тестирование по желанию поступающего на работу; законодательное запрещение найма лиц, несущих эти признаки, на работу в определенных условиях или же мотивированная врачебная рекомендация, учитываемая либо не учитываемая претендующим на эту работу по его собственному разумению и т. п.). Однако в любом случае совершенно необходимы научно обоснованные принципы такого профессионального отбора. Основываться же они могут лишь на анализе причин большей или меньшей восприимчивости организма к вредному действию конкретного фактора. Именно в этом плане и рассматривается чаще всего проблема индивидуальной предрасполо-

жености к пневмокониозам (Величковский, Кацнельсон, 1974; Liddell, Miller, 1983; Кацнельсон и др., 1986, 1989).

Вместе с тем значение индивидуальной предрасположенности к развитию силикоза и других пневмокониозов достаточно ясно проявлялось и в тех условиях, в которых меры технической профилактики еще только начинали внедряться, а высокие уровни запыленности делали неизбежным заболевание значительной части рабочих. Тем не менее, как показывает, например, опыт оловянных рудников Боливии, где еще в 60-е годы силикоз обнаруживался почти у половины подземных рабочих, некоторые заболели при стаже 5 лет, а другие оставались здоровыми при стаже 20 лет (Pinell, 1976). Именно подобные эпидемиологические данные в первую очередь и анализировались в прошлом с позиций выявления факторов индивидуальной предрасположенности к силикозу. Не следует, разумеется, упускать из виду, что определенную роль в подобных различиях судьбы людей, работающих на одном и том же предприятии, играет не всегда явное различие реальной пылевой экспозиции на отдельных рабочих местах и даже для отдельных рабочих. Однако нет серьезных оснований сводить к подобным различиям всю проблему и даже объявлять индивидуальную восприимчивость к пневмокониозу мифической категорией (Bonnievie, 1977), так как совершенно несомненно, что и в прошлом, и в нынешних условиях среди заболевших встречаются люди с той же или даже с меньшей реальной пылевой нагрузкой, чем та, которой подвергались некоторые из оставшихся здоровыми. Отметим еще один дискуссионный вопрос общего характера, иногда поднимаемый в литературе: существуют ли отдельные факторы индивидуальной чувствительности и индивидуальной резистентности к пневмокониозу (Liddell, Miller, 1983) или же особая чувствительность объясняется дефицитом механизмов индивидуальной резистентности? По-видимому, справедливы обе точки зрения, что будет ясно из оценки конкретных данных.

Завершая анализ литературы по проблеме индивидуальной предрасположенности к силикозу за 1931—1976 гг., западногерманский автор N. Manojlovic (1977) пришел к выводу, что роль такой предрасположенности высоко вероятна, но трудно сказать, связана ли она только с неодинаковой эффективностью самоочищения легких или помимо этого — с различиями реактивности на клеточном и тканевом уровне. Подобного рода разграничение предполагаемых механизмов предрасположенности, как мы постараемся показать, едва ли оправданно, учитывая их тесную взаимообусловленность.

## НЕКОТОРЫЕ ТЕОРЕТИЧЕСКИЕ ПРЕДПОСЫЛКИ

Патогенез пневмокониозов сложен и многоступенчат, и не которые из его ступеней рассматривались в настоящей монографии. Тем не менее целесообразно еще раз рассмотреть его в несколько схематизированной форме, с тем чтобы задаться естественным вопросом: с какими же звеньями этого процесса может быть в принципе связано влияние того или иного фактора, воздействующего на индивидуальную предрасположенность к заболеванию? С этой целью процесс можно условно разделить на три основных этапа (не забывая, однако, о том, что они тесно переплетены и лишь для упрощения рассматриваются нами как последовательные).

Первым этапом, которому была посвящена глава 1, является длительная задержка пыли в легочной ткани и региональных лимфоузлах в результате противонаправленных феноменов отложения ингалируемых частиц в глубоких дыхательных путях (так называемой пульмонарной области) и их клиренса. Напомним, что, казалось бы, небольшие различия эффективности клиренса (например, удаление из легких 99 или 98% первично отложившихся частиц) означают весьма существенные различия задержки (в этом случае двукратную разницу) и что, судя по результатам опытов на добровольцах, ингалировавших меченые частицы, именно такие и даже большие различия могут наблюдаться как межиндивидуальные, в то время как эффективность клиренса у каждого испытуемого при повторных проведениях теста оказывается довольно стабильной характеристикой (Albert, Lippmann, 1972). Едва ли подобные различия могут не играть важнейшей роли в формировании патологического процесса, вызываемого накопившейся пылью. Представляет поэтому особый интерес вероятность реализации действия тех или иных эндо- или экзогенных факторов восприимчивости именно через повышение или снижение эффективности механизмов клиренса. Сомнительна, однако, ценность подобных кратковременных тестов для прогнозирования этой эффективности применительно к многолетнему периоду воздействия цитотоксичной пыли, поскольку он может быть связан, как было показано в главе 1, с существенной перестройкой указанных механизмов. В то же время теоретический прогноз, согласно которому компенсационные резервы клиренса в этих условиях, связанные с усилением нейтрофильного фагоцитоза, должны зависеть от индивидуального "вегетативного портрета", являющегося до-

статочной стойкой конституциональной характеристикой, хорошо согласуется с упоминавшимися в той же главе данными о неодинаковом соотношении между различными типами "портрета" у заболевших и не заболевших силикозом рабочих одного и того же предприятия. Эти данные позволяют рассматривать преобладание парасимпатотонии как фактор резистентности, а преобладание симпатотонии — как фактор повышенной восприимчивости к силикозу. Вполне вероятно, что и некоторые экзогенные факторы (например курение и связанный с ним хронический бронхит) повышают, как будет показано далее, индивидуальную восприимчивость к пневмокониозу, если не исключительно, то хотя бы отчасти, потому что действуют неблагоприятно на механизмы клиренса, а возможно — и первичного отложения частиц. Нельзя исключить и некоторую роль генетически обусловленных дефектов, например нарушения клиренса при муковисцидозе легких.

Второй этап патогенеза пневмокониоза: первичное взаимодействие пылевых частиц с фагоцитирующими их клетками, в первую очередь с легочными макрофагами (как альвеолярными, так и интерстициальными). Этому посвящены главы 2 и 5. Напомним, что повреждение макрофага не только является причиной особой склонности цитотоксичной (в особенности кварцевой) пыли к пенетрации, задержке и лимфогенной транслокации, но и механизмом, поддерживающим усиленный фиброгенез, а также иммунологические компоненты пневмокониотического процесса и некоторые другие его звенья, которые можно связать либо с повреждением этой клетки как таковой, либо с активирующим действием продуктов ее разрушения. Между тем широкая межиндивидуальная вариабельность резистентности макрофагов к тому же кварцевому повреждению как *in vivo*, так и *in vitro* неоднократно демонстрировалась в экспериментах на животных (Привалова, Морозова, 1982). При этом вариабельность чувствительности тем выше, чем ниже действующая доза пыли, что вполне естественно и что имеет прямое отношение к отмеченному общему повышению значимости проблемы межиндивидуальных различий на фоне сниженных пылевых нагрузок.

Показанная в экспериментах Л. И. Приваловой (1988) тесная корреляционная связь между чувствительностью к повреждению альвеолярных, перитонеальных макрофагов и моноцитов крови одной и той же крысы свидетельствует в пользу того, что рассматриваемая межиндивидуальная вариабельность не слу-

чайна, а отражает определенные свойства всех клеток системы фагоцитирующих мононуклеаров.

Имеются данные, согласно которым половозрастные различия восприимчивости к силикозу соответствуют именно таким различиям чувствительности легочных макрофагов: например, при равной пылевой экспозиции в БАЛ у крыс-самок выше, чем у крыс-самцов, доля явно дегенерированных альвеолярных макрофагов и у них же — интенсивнее силикотический фиброгенез (Лемясев и др., 1977). Вполне вероятно, что усиление фиброгенного действия кварцевой пыли на фоне пероральной жировой нагрузки, демонстрировавшееся неоднократно, объясняется хотя бы отчасти тем, что легочные макрофаги, участвующие в процессе липопексии и поэтому дополнительно нагруженные жиром, чувствительнее к цитотоксическому кварцевому повреждению (Русяева и др., 1977), и не вызывает сомнения, что; противосиликотическое действие некоторых активных метаболитов, напротив, связано со снижением этой чувствительности (см. главу 8). Таким образом, есть основания полагать, что пищевые факторы, влияющие на индивидуальную восприимчивость к пневмокониозам, реализуют свое влияние именно на рассматриваемом этапе патогенеза, хотя нелишне напомнить, что повреждение альвеолярных макрофагов имеет прямое отношение и к первому условно выделенному нами этапу. Не случайно те же метаболиты (в частности глутаминовая кислота) существенно снижают задержку пыли в легких и особенно в лимфоузлах.

В принципе то же самое может быть сказано и о благоприятном влиянии на резистентность легочных макрофагов к повреждению кварцем некоторых факторов, вызывающих развитие состояния неспецифически повышенной сопротивляемости организма — СНПС (Старикова, Кацнельсон, 1970; Кацнельсон, 1972). Однако, как упоминалось в главе 1, один из этих факторов (акклиматизация к периодически умеренным охлаждениям), несмотря на такое благоприятное влияние, в целом изменяет реактивность организма таким образом, что может усилить задержку кварцевой пыли и ее фиброгенное действие.

Вместе с тем не ясно, может ли исходный уровень резистентности макрофага к кварцевому повреждению рассматриваться как стабильная индивидуальная характеристика, определяющая развитие пневмокониотического процесса на длительное время вперед или хотя бы заметно сказывающаяся на его интенсивности. Только в этом случае было бы возможно про-



гнозировать большую или меньшую вероятность заболевания, оценив указанную резистентность в момент поступления индивидуума на работу в пыльных условиях. Экспериментальные данные, полученные Л. И. Приваловой, пока не подтверждают такой возможности.

С другой стороны, следует напомнить о роли процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) в первичных или, во всяком случае, во вторичных механизмах цитотоксического действия пылевых частиц на макрофаг и о важном значении антиокислительной системы (АОС) организма в регуляции уровня ПОЛ (см. главу 2). В эксперименте, проведенном Н. С. Кислициной, было показано, что интенсивность силикотических изменений, развивающихся в легких крыс в результате хронической ингаляционной кварцевой экспозиции, зависит от исходного уровня функциональной активности АОС.

Например, при контрольных показателях массы сухих легких  $276 \pm 9$  мг, массы сухих трахеобронхиальных лимфоузлов  $18,0 \pm 1,7$  мг, абсолютного содержания в легких оксипролина  $3305 \pm 162$  мкг и липидов  $37,9 \pm 2,4$  мг, в той подгруппе ингалировавших кварцевую пыль крыс, в которой средний исходный показатель антиокислительной активности (АОА) плазмы крови был равен  $0,776 \pm 0,05$  усл. ед., все эти количественные показатели развития силикоза равнялись соответственно  $414,3 \pm 21$ ;  $64,9 \pm 6,9$ ;  $4736 \pm 233$  и  $56,7 \pm 4,0$ . В той подгруппе, где исходная АОА была существенно выше ( $1,174 \pm 0,12$ ,  $P < 0,01$ ), показатели силикозогенеза были, напротив, ниже: соответственно  $343,3 \pm 1,3$ ;  $52,9 \pm 4,0$ ;  $3571 \pm 102$  и  $47,9 \pm 2,3$ . Особо отметим, что основной показатель силикотического фиброгенеза, а именно содержание оксипролина в легких, во второй подопытной группе был не только статистически значимо ниже, чем в первой ( $P < 0,01$ ), но и практически не отличался от контроля. В другом эксперименте ею же ранее была показана и зависимость чувствительности макрофага к цитотоксическому действию кварцевых частиц от уровня АОА. Нагрузочная проба выявила, что различия АОА, сказывающиеся на восприимчивости крыс к силикозу, связаны не столько с неодинаковыми функциональными резервами АОС, сколько с тем, насколько полно они мобилизованы.

Третий этап патогенеза пневмокониоза — это сложная, многократно разветвленная и переплетенная цепь ответных реакций на первичное взаимодействие пылевых частиц с клетками-мишенями, в первую очередь с макрофагом, которая включает

в себя как относительно простые, почти непосредственные ответы, так и многоступенчато опосредованные реакции с множеством прямых и обратных связей, затрагивающих активность местных (легочных) клеточных пулов и состояние некоторых важнейших клеточных систем организма в целом, включая, в частности, иммунные механизмы (см. главы 2 и 5). Оговоримся, что и это подразделение реакций весьма условно. Так, если мобилизация АМ и НЛ в альвеолы является относительно простой защитной реакцией, регулируемой в основном количеством образующихся продуктов макрофагального разрушения, то уровень и качественные особенности этой реакции явно зависят от нейрогормонального фона (глава 1). Усиленный биосинтез коллагена фибробластами может рассматриваться как непосредственная реакция на разрушение макрофага, однако несомненная возможность усиления или ослабления силикотического фиброгенеза под влиянием иммуностимулирующих или иммунодепрессантных воздействий свидетельствует о том, что реальный процесс значительно сложнее и не может быть оторван от иммунопатологии пневмокониоза. По всей вероятности, различны отношения между разными звеньями того, что мы условно выделяем как третий этап патогенеза, при разных пневмокониозах (в частности при силикозе, асбестозе, угольном пневмокониозе), и даже сами эти звенья могут иметь определенные качественные различия, как, например, различны некоторые особенности реакции иммунной системы.

Несомненно, что общая реактивность целостного организма (в частности иммунная реактивность), будучи заведомо вариабельной, является важнейшей предпосылкой вариабельности индивидуальной восприимчивости к пневмокониозу. Однако речь идет не только о зависимости от нее рассматриваемых здесь ответных реакций защитного и патологического характера, но и о тесной связи с ней тех процессов, которые мы условно отнесли к первым двум этапам патогенеза. Например, холодовая акклиматизация, о сложном и противоречивом влиянии которой на протекание этих этапов уже шла речь, одновременно является фактором, изменяющим соотношение между кортикоидными гормонами, а также активность иммунной системы, т. е. влияет и на третий этап. В свою очередь активация тех или иных звеньев иммунной системы может, с одной стороны, играть патогенетическую роль, но с другой — повышать эффективность защитных реакций за счет усиления фагоцитарной активности макрофагов и повышения их резистентности к пыле-

вому повреждению (см. главу 5). Как показывает обобщение экспериментального материала, соотношение между подобными "полезными" и "вредными" эффектами может быть различным в зависимости от характера пылевой экспозиции, силы и условий воздействия сопутствующего (в том числе иммуногенного) фактора и т. д. Поэтому конечный результат любого вмешательства в протекание третьего этапа патогенеза пневмокониоза трудно предсказуем.

Следует также помнить о том, что реактивность организма (в частности иммунная) существенно меняется в результате хронического пылевого воздействия, как это неоднократно демонстрировалось и в экспериментах (Варзина и др., 1974), и обследованием рабочих силикозоопасных производств (Петрова, Кацнельсон, 1980). Именно потому, что иммунная реактивность в свою очередь создает фон для более или менее интенсивного включения патогенетических механизмов пневмокониоза, такие изменения могут сказаться вторично на этой интенсивности. Поэтому исходное состояние параметров иммунной реактивности, как показало специальное экспериментальное исследование, может быть совершенно неинформативным для прогнозирования интенсивности развития силикоза к концу хронической ингаляционной кварцевой экспозиции, и даже характер корреляции между этими показателями и показателями РАФ резко меняется в зависимости от продолжительности экспозиции (Петрова и др., 1977). В литературе иногда предлагается использовать те или иные иммунные индексы как критерий прогнозирования восприимчивости к пневмокониозу на том основании, что именно по этим индексам обнаруживаются значимые средне-групповые различия между больными пневмокониозом и здоровыми лицами. Можно, однако, согласиться с мнением В. Rasche (1981), что подобные различия есть, скорее, следствие, чем причина развития пневмокониоза у первых и отсутствия его у вторых.

В целом рассмотренные в этом разделе теоретические предпосылки позволяют лишь в самом общем виде понять механизмы межиндивидуальной варибельности восприимчивости к пневмокониозу. Достаточные для того, чтобы отвергнуть сомнения в закономерности Этого феномена, они далеки от исчерпывающего объяснения его зависимости от каждого конкретного фактора, тем более прогнозирования такой зависимости. Практическое же значение имеют сведения о влиянии конкретных факторов чувствительности и/или резистентности.

## ОТДЕЛЬНЫЕ ФАКТОРЫ ИНДИВИДУАЛЬНОЙ ВОСПРИИМЧИВОСТИ

Чувствительность организма к действию фиброгенной пыли зависит от комплекса факторов, как конституциональных, так и средовых, причем вклад каждого из них определяется не только его изолированным эффектом, но и взаимовлиянием эффектов и поэтому может быть неодинаково существенным в разных обстоятельствах. Тем не менее направленность влияния того или иного фактора, взятого в отдельности, представляет несомненный интерес как предпосылка к анализу многофакторной обусловленности индивидуальной восприимчивости к пневмокониозу. К тому же подавляющая часть имеющейся в литературе информации по рассматриваемой проблеме получена пока в исследованиях (экспериментальных либо эпидемиологических) однофакторного типа.

Вполне оправданно при этом рассматривать как зависимость восприимчивости от биологических особенностей организма (таких, как пол, возраст, генетическая характеристика), так и влияние на нее факторов окружающей среды, либо сопутствующих пылевой экспозиции (т. е. в первую очередь производственных), либо разобщенных с ней во времени (например условий питания, бытовой обстановки и т. п.); к этому следует добавить также вредные привычки и интеркуррентные заболевания. При всем несходстве этих факторов, сложности и разнонаправленности их влияния на организм, объединить их позволяют два принципиальных соображения. Во-первых, результатом этого влияния в конечном счете оказывается повышенная или сниженная вероятность развития пневмокониоза при заданных параметрах хронической пылевой экспозиции, а в этом и состоит суть проблемы индивидуальной восприимчивости. Во-вторых, в этом их влиянии так или иначе затрагиваются рассмотренные в предыдущем разделе защитные и/или патогенетические механизмы. Например, изменение чувствительности макрофага к цитотоксическому действию пыли, судя по экспериментальным данным, может зависеть от пола и возраста (Лемясев и др. 1977), от действия ряда сопутствующих факторов производства (Кацнельсон, 1972), от алиментарного факта (Русяева и др., 1977), от активной иммунизации (Петрова и др., 1983; Привалова, Ш89). Правда, для каждого из перечисленных факторов это изменение чувствительности макрофага не является обособленным эффектом, и в совокупности с другими итоговое влияние факторов на силикогенез может оказаться существенно различным (в зави-

симости также от условий воздействия каждого). Однако значение самого по себе повышения или снижения резистентности макрофага к повреждению для развития того же силикоза всегда одно и то же, чем бы это повышение или снижение ни были вызваны.

### **Конституциональные характеристики**

Связь индивидуальной чувствительности к действию пыли с имманентными характеристиками конкретного организма отчетливо проявляется в условиях эксперимента. Даже в строго контролируемых условиях равной пылевой экспозиции животных одного пола, возраста, одной "чистой" линии, находящихся в равных условиях содержания и кормления, неизбежно оказываются вариабельными и масса пыли, задержавшейся в легких, и вызываемые ею патологические изменения, начиная с неодинаковой доли поврежденных макрофагов и кончая неодинаковыми показателями интенсивности фиброгенеза. Наряду с этим имеются доказательства различной восприимчивости к фиброгенному действию кварцевой пыли животных различных чистых линий, например крыс Swiss и Sprague Dawley (Governal et al., 1967) или мышей CBA/J, DBA/2, C3H/He и других линий (Callis et al., 1985), BALBc (Stark et al., 1988), что, по мнению последних авторов, связано, скорее, с фенотипическими особенностями поверхности макрофагов и/или фибробластов, чем с какими-либо различиями иммунной системы.

Было сделано немало попыток установить связь индивидуальной предрасположенности к развитию пневмокониоза с теми или иными особенностями генотипа и у человека, однако решение этой задачи намного труднее, с учетом заведомой неоднородности человеческих популяций не только по генетическим, но и по средовым факторам. По мнению Н. А. Лукашевич (1977), выявляется "семейная предрасположенность" к заболеванию пневмокониозом у шахтеров-угольщиков, которая может быть связана с геном муковисцидоза; предполагается также способствующая развитию заболевания роль гена дефицита альфа-1-антитрипсина (тот же автор, а также M. Bressler, 1980). Однако даже в группе, включающей в себя подобные семейные случаи пневмокониоза, эти гены обнаруживались у малой части больных. По-видимому, наличием локальных дефектов генного аппарата можно объяснить особую восприимчивость к пневмо-

кониозу лишь у незначительной группы заболевших им лиц, а в большинстве случаев болезнь при достаточно высокой пылевой экспозиции развивается у тех, кто характеризуется полноценным фенотипом. Это не исключает, однако, возможности того, что те или иные его особенности делают организм более чувствительным или более резистентным к действию пыли.

Этим оправдывается довольно активный поиск связи между заболеванием пневмокониозами и частотой обнаружения того или иного "генного маркера", например группы крови (Etnara et al., 1977; Noveir et al., 1980). Наибольшее число таких работ было посвящено антигенам тканевой совместимости системы HLA (Певницкий и др., 1978; Merchant et al., 1975; Evans et al., 1977; Gualde et al., 1977; Matej et al., 1977, 1988; Gregor et al., 1979; Huuskonen et al., 1979; Heise et al., 1979; Rasche, 1981; Soutar et al., 1983; Vergnaud et al., 1983; Koskinen et al., 1983; Sluis-Cremer et al., 1984), однако результаты их весьма противоречивы. Различными авторами названы в сумме примерно полтора десятка антигенов этой системы, "повинных" в предрасположенности к тому или иному пневмокониозу, но даже при одном и том же пневмокониозе эти антигены в разных исследованиях, как правило, не совпадают, а иногда выявленная разными авторами связь имеет даже противоположный характер. Например, при асбестозе в качестве антигенов предрасположенности в одном случае указывается В12, в другом В27, в третьем В8, в четвертом В27; в качестве антигенов непрасположенности — в разных работах либо В5, либо А10, либо В18, В27, С2; в одном исследовании вообще не обнаружено никакой связи. Столь же неубедительны и данные, относящиеся к силикозу и к угольному пневмокониозу.

Во всех этих случаях показателем связи считалась статистически значимо более высокая встречаемость того или иного антигена в группе больных пневмокониозом по сравнению с контрольной группой (признак предрасположенности), или наоборот (признак непрасположенности). Однако при исследовании до полусотни антигенов на малых выборках из популяции весьма высока вероятность того, что хоть по какому-нибудь из них как будто бы значимые различия обнаружатся, даже будучи совершенно случайными. Кроме того, подобный подход страдает двумя принципиальными недостатками. Во-первых, не учитывается, что формирование генетически обусловленной чувствительности или резистентности к агентам, вызывающим то или иное ненаследственное заболевание, чаще всего связано не с отдельными генами, а со всем фенотипическим комплексом, и

поэтому для обнаружения такой обусловленности необходим, скорее, многофакторный анализ, чем простое исследование по схеме "случай—контроль". Во-вторых, группы "случай" и "контроль", даже если и подбирались по известному принципу "копия—пара", выравнивались лишь по полу, иногда — возрасту, но не по каким-либо другим признакам. Между тем при сравнении малых выборок практически неизбежны случайные различия по многим из тех факторов, которые сами по себе существенно влияют на предрасположенность к пневмокониозу, что может как замаскировать, так и симулировать влияние выявляемого генетического различия. В следующем разделе главы будут изложены результаты наших собственных исследований, встроенных таким образом, чтобы избежать этих ошибок, и свидетельствующих о том, что генетическая предрасположенность к силикозу и асбестозу вполне реальна.

Сопоставление распространенности и темпов развития силикоза и некоторых других пневмокониозов у мужчин и женщин, работавших, по-видимому, в одинаковых условиях, привело ряд исследователей к выводу о большей предрасположенности женского организма (Помбрак, Потехина, 1970; Лемясев и др., 1974; Brandt, 1962; Janu, 1967; Kandus, 1971), хотя возможно, что это различие выявляется лишь при действии высоко фиброгенной пыли (Лемясев и др., 1974). Если учесть, что злоупотребление алкоголем, курение, хронический бронхит (т. е. факторы, которые, как будет далее показано, безусловно способствуют предрасположенности к пневмокониозу) более распространены в мужской части рабочих контингентов, то возможность выявления на этом фоне особой предрасположенности женщин даже при однофакторном анализе без выравнивания групп по перечисленным признакам выглядит особенно убедительной. Вместе с тем далеко не всегда имеется уверенность в том, что реальная пылевая экспозиция мужчин и женщин даже в одном и том же цехе в среднем действительно была одинаковой, поскольку нередко их преимущественная занятость в той или иной профессии различна.

Судя по экспериментальным данным, половозрелые молодые самки крыс чувствительнее самцов к фиброгенному действию кварцевой пыли как при интратрахеальном (Кацнельсон, Бабушкина, 1969), так и при ингаляционном воздействии (Лемясев и др., 1977). Как уже упоминалось? во втором случае была обнаружена также более высокая чувствительность легочных макрофагов к повреждающему действию кварца *in vivo*. У неполовозрелых крысят эта чувствительность оказалась весьма низкой, причем равной

для самцов и самок; у стареющих крыс появляется тенденция к опережающему развитию силикотического фиброза у самцов.

Вместе с тем Mohr с соавторами (1989), подвергшие крыс ингаляционному воздействию низкой концентрации высокоцитотоксического кварца  $DQ_{12}$  на протяжении 2 лет, во все сроки исследования находили в легких и лимфоузлах самцов заметно более высокое его накопление, чем у самок. Возможно, однако, что это различие соответствует большей массе тела, а тем самым и легких у самцов и не свидетельствует об их большей восприимчивости к силикозу. Наоборот, в результатах этого же эксперимента можно найти свидетельство того, что механизмы самоочистения легких от пыли менее эффективны у самок: за 45 дней послеэкспозиционного периода масса ее в легких снизилась всего на 6,6% в то время как у самцов — на 16,3%. В то же время транслокация кварца в лимфоузлы была в процентном отношении одинаковой у крыс обоего пола. В целом результаты различных экспериментов не позволяют прийти к окончательному заключению о характере половых различий восприимчивости к силикозу даже у крыс; экстраполяция же этих данных на человека еще более затруднительна.

Не найдено половых различий у крыс при хроническом ингаляционном воздействии хризотил-асбеста (Деминов и др., 1978), однако Н. А. Гусельникова (личное сообщение) нашла, что у женщин, работавших на асбестообогащительных фабриках при довольно высоких пылевых экспозициях, асбестоз развивался в более молодом возрасте и при меньшем стаже, чем у мужчин.

Хотя приведенные экспериментальные данные говорят и о значении возраста, однако трудно назвать другой физиологический параметр, по которому было бы столь же неосторожно проводить экстраполяцию с лабораторных грызунов на человека, не говоря уже о том, что для последнего возрастные различия неизбежно сцеплены с теми или иными различиями социального характера. Нет практически ничего общего между возрастом, в котором начинается и завершается обычная хроническая пылевая экспозиция в эксперименте на крысах, и возрастными границами профессиональной пылевой экспозиции человека. На основании же эпидемиологических данных часть авторов говорит об особой опасности начала ее в молодом возрасте (Зислпн, Семенова, 1956; Сатпаева, 1963; Маркин, 1967; Номбрак, Потехина, 1970), а другая — в пожилом (Хамитова и др., 1961; Любомудров, 1965; Сирота, 1973). Результаты нашего



многофакторного анализа (см. следующий раздел) свидетельствуют о том, что как те, так и другие правы, хотя причины повышенной восприимчивости молодых и пожилых, вероятнее всего, существенно неодинаковы. Возможно, что у последних они связаны с более значительным грузом респираторной и внелегочной патологии, в то время как у первых — с недостаточной функциональной зрелостью защитных реакций. (Необходимо лишь подчеркнуть, что речь идет о возрасте, в котором начата работа в пыльных условиях, а не о возрасте на тот момент времени, в который мы хотели бы оценить вероятность последующего заболевания пневмокониозом конкретного индивидуума. Когда старение происходит на фоне пылевой экспозиции, то оно сопровождается, с одной стороны, возрастанием массы задержанной пыли и удлинением времени ее действия на легочную ткань, но с другой — отсевом из контингента рабочих, еще не имеющих пневмокониоза, тех лиц, которые заболели им ранее в силу более высокой предрасположенности. Поэтому, как показали наши исследования в ряде производств, зависимость вероятности заболевания от стажа и возраста на данный момент носит двухфазный характер.)

Мы уже упоминали о том, что среди больных силикозом рабочих огнеупорного производства было обнаружено значимо больше симпатотоников и значимо меньше парасимпатотоников, чем среди незаболевших рабочих того же возраста, стажа и пола. Остается, как и в случае сопоставления подобных групп по показателям иммунной реактивности, возможность объяснения этого различия как результата развития заболевания, против чего говорит, однако, то, что Л. И. Привалова, проводившая данное исследование, не нашла соответствующих расхождений между больными различными формами силикоза (неосложненным силикозом и силикотуберкулезом). Кроме того, известно, что так называемый "вегетативный портрет" — весьма стабильная индивидуальная характеристика человека, как правило, не меняющаяся в течение жизни, т. е. при самых разнообразных экзогенных воздействиях (Кассиль, 1983). Учитывая к тому же, что положительная роль холинергических и отрицательная — адренергических механизмов в адаптации реакции-альвеолярного фагоцитоза к цитотоксичной пылевой нагрузке и в ее компенсации при повреждении, связанном с развитием силикоза, рассмотренные в главе 1, могут служить теоретическим объяснением роли вегетотонуса в предрасположенности к заболеванию, связанному с задержкой пыли в легких, мы склонны считать эту роль реальной.

## Средовые факторы

Влияние ряда факторов труда и производственной среды на развитие силикоза еще в 60—70-е годы исследовалось в серии экспериментов Б. А. Кацнельсона и его сотрудников (Кацнельсон, 1972; Кацнельсон и др., 1966—1968; Мокроносова и др., 1967; Русяева и др., 1977; Флоренцев и др., 1980). При этом изучалась комбинация интратрахеального или (в большинстве случаев) ингаляционного воздействия кварцевой пыли с воздействием какого-либо одного такого фактора: охлаждающего или перегревающего микроклимата, сернистого газа, длительной тренировки к физическим нагрузкам разной тяжести (бег крыс на тротуаре с разной скоростью). Почти все ингаляционные эксперименты были организованы так, что пылевая экспозиция и воздействия "внепылевого" фактора проводились в чередующиеся дни. Такая схема воздействия (как и длительное воздействие тех же факторов после однократного интратрахеального введения пыли), исключая прямое взаимодействие факторов или их влияние на первичное отложение частиц при дыхании<sup>1</sup>, позволила обратить внимание на изменение реактивности организма как на один из важных механизмов комбинированного действия фиброгенной пыли и сопутствующих факторов (Кацнельсон, 1972) и тем самым увидеть в этих "внепылевых" вози действиях факторы индивидуальной предрасположенности к пневмокониозу.

Весьма плодотворной для осмысления результатов этих экспериментов оказалась концепция "состояния неспецифически повышенной сопротивляемости" (СПНС), развития Н. В. Лазаревым и его школой. В рамках этой концепции, обоснованной огромным фактическим материалом, в картине реагирования организма на хроническое воздействие разнообразных химических и физических факторов относительно низкой интенсивности, наряду с реакциями (в том числе защитно-приспособительными), которые качественно специфичны для конкретного

<sup>1</sup> Экспериментаторы нередко упускают из виду, что многие воздействия изменяют характер дыхания у крыс совсем не так, как у человека, и поэтому одновременная экспозиция, изменяя кинетику поступления ишализуемого вещества в организм, может создать совершенно ошибочное представление о характере комбинированного действия этого вещества и сопутствующего фактора в условиях производства.

фактора, четко вырисовываются также общие и в целом однотипные сдвиги неспецифической реактивности. Эти сдвиги повышают устойчивость физиологического гомеостаза и усиливают способность организма к защитно-приспособительному реагированию на другие, в том числе потенциально повреждающие воздействия (например, способность к иммуногенезу при инфицировании или при вакцинации). Особенно важно в свете непосредственно интересующей нас проблемы то, что СНПС проявляется не только на организменном или системно-органном, но и на клеточном уровне (так называемое СНПС клетки), повышая резистентность различных типов клеток к самым разнообразным повреждающим воздействиям. Интересно также то, что в трудах школы Н. В. Лазарева можно найти немало экспериментальных подтверждений того, что к индукторам СНПС ("адаптогенам") относятся, в частности, и все перечисленные выше "внепылевые" факторы производственной среды при соответствующей их интенсивности, за исключением акклиматизации к перегреваниям, которая, напротив, развитию СНПС препятствует. Феноменология СНПС клетки наиболее полно была изучена при действии некоторых фармакологических препаратов, в частности производных бензимидазола (к фармакологическим индукторам СНПС — "адаптогенам" — школа Н. В. Лазарева относит также различные препараты растений семейства *Agaliaceae* и некоторые другие традиционные стимулирующие средства восточной медицины).

Разумеется, далеко не все механизмы, вовлекаемые в развитие СНПС, являются безоговорочно и в любых условиях благоприятными для организма, подвергающегося воздействию такой пыли. Так, противоречива роль стимуляции иммуногенеза, с которой может быть связана, с одной стороны, повышенная защитная эффективность реакции альвеолярного фагоцитоза, а с другой — усиление пневмокониотического фиброгенеза, вызываемого незлиминированной из легких пылью (см. главу 5, а также первый раздел этой главы). Сам фиброгенез и при пневмокониозах в биологической основе своей является защитно-ограничительной реакцией (неслучайно бесфиброзный вариант экспериментального силикоза, развивающийся при высоких экспозициях и протекающий по типу альвеолярного липопроотеиноза, как показали Р. Gross и R. T. P. fie Treville (1972), А. G. Heppleston с соавторами (1970), течет особенно неблагоприятно). Однако, с другой стороны, именно чрезмерность фиброгенеза составляет сущность обычной формы силикоза и дру-

гих прогрессирующих пневмокониозов. Не удивительно поэтому, что как раз антииндуктор СНПС, т. е. периодическое воздействие высокой температуры воздуха, вызывает торможение силикотического фиброгенеза у крыс и у кроликов это показали также болгарские исследователи Б. Славков и Б. Стоев (1965)).

От проявления СНПС на клеточном уровне следует ожидать благоприятного влияния на то звено патогенеза, которое было нами условно выделено в качестве второго его этапа. Действительно, в различных экспериментах, в которых ингаляции кварцевой пыли чередовались либо с воздействием тренировок умеренными мышечными нагрузками, либо с акклиматизацией к периодическим кратковременным (30 мин или 2 ч) воздействиям умеренного охлаждения крыс (5—7°C), либо с хроническим воздействием не слишком высоких концентраций сернистого ангидрида (в среднем 47 мг/м<sup>3</sup>), однотипным эффектом оказалось повышение резистентности альвеолярных макрофагов к цитотоксическому действию кварцевых частиц, фагоцитированных *in vivo*. Это проявлялось как значимым снижением доли явно дегенерированных АМ в БАЛ, так и ослабленной ответной мобилизацией фагоцитоспособных клеток. И все-таки на фоне общего несомненно благоприятного эффекта каждый фактор особым образом влиял и на задержку пыли в легких, и на развитие силикотического фиброза. Это может быть объяснено не только двойственностью значения СНПС организма для развития силикоза (при том, что соотношение различных механизмов СНПС при индуцировании его разными факторами может быть различным), но и тем, что последние могут влиять на силикозогенез не только как индукторы СНПС. По-видимому, существенную роль играет соотношение между агрессивностью и уровнем пылевой экспозиции, с одной стороны, и интенсивностью, а также длительностью действия "внепылевого" фактора — с другой.

Так, умеренная физическая нагрузка способствовала снижению пылевой задержки и ослаблению развития силикоза при ингаляционной экспозиции, что вполне соответствует эффекту повышения резистентности макрофага. Такая же нагрузка, однако, усилила развитие силикоза после интратрахеального введения 50 мг кварца. В этом случае возможность эффективного фагоцитарного механизма легочного клирена сведена к минимуму, и, хотя можно ожидать благоприятной роли ослабленного распада легочных макрофагов (2-й этап патогенеза), по-видимому, преобладало потенциально опасное влияние СНПС на меха-

низмы 3-го этапа<sup>2</sup>. Тем же влиянием логично объяснить и тот факт, что удвоенная по тяжести физическая тренировка крыс, подвергнутых ингаляционной кварцевой экспозиции, не давшая благоприятного эффекта ослабления дегенерации АМ и задержки пыли, но и не ухудшившая эти явления, все же усилила развитие силикотического фиброза. Вместе с тем в группе животных, получавших в дополнение к общему пищевому рациону жир через желудочный зонд, та же физическая нагрузка действовала подобно менее тяжелой, т. е. давала ослабление и цитотоксического эффекта, и силикотического фиброгенеза (хотя у "неработающих" крыс такая же нагрузка жиром давала прямо противоположные эффекты). Иными словами, если расход жира в качестве дополнительного источника энергии снимал рассматриваемое ниже неблагоприятное влияние избытка этого компонента пищи, наличие такого источника энергии, по-видимому, ослабляет хронический стресс, связанный с тяжелой мышечной нагрузкой, позволяя организму реагировать на нее как на более легкую.

В контексте данной главы мы не рассматриваем важной зависимости развития пневмокониоза от того увеличения объема легочной вентиляции, которое (происходя к тому же за счет преимущественного углубления вдоха) означает повышенное отложение пыли в легких. Этот механизм, обсуждавшийся в главе 1, имеет наибольшее значение для оценки роли тяжелого физического труда непосредственно в запыленной рабочей атмосфере. Однако и в этом случае определенную роль играет влияние такого труда на реактивность организма, а в усилении прогрессирования силикоза в "послепылевом" периоде только такое опосредованное влияние тяжелой работы и может иметь место. Благоприятное же изменение реактивности под влиянием регулярной умеренной мышечной тренировки, чередующейся с пылевыми экспозициями, указывает на возможную роль физической культуры и массового спорта в системе биологической профилактики пневмокониоза. К сожалению, эпидемиологических данных, подтверждающих такую роль, пока крайне мало (Хайрова, Шевелев, 1963).

<sup>2</sup> Экспериментальная физическая нагрузка в течение длительного времени после накопления в легких пыли в количестве, могущем вызвать развитие силикоза, служила моделью тяжелого труда в "послепылевом" трудовом периоде. Показано, что такой труд действительно способствует прогрессированию силикотического процесса (Мокроносова и др., 1967).

Холодовая акклиматизация во всех экспериментах с кварцевой пылью, проведенных в лаборатории Б. А. Кацнельсона (трех ингаляционных и одном интратрахеальном), а также в интратрахеальном эксперименте упомянутых выше болгарских авторов, усиливала силикотический фиброгенез. По-видимому, это связано не только с обнаруженным в ингаляционных экспериментах усилением задержки кварца в легких, несмотря на ослабленную регенерацию АМ (причины чего рассматривались в главе 1), но и со сдвигами, затрагивающими 3-й этап патогенеза. В частности, особое значение нельзя не придавать тем изменениям иммунной системы, которые наблюдаются у человека при акклиматизации к условиям Крайнего Севера или Антарктиды: активизация фагоцитарной функции нейтрофилов крови и функционального состояния В-систем иммунитета, снижение числа Т-лимфоцитов за исключением Т-хелперов (Шубик и др., 1978; Ташпулатов, 1976, 1978). Имеются и экспериментальные данные о том, что при холодовой акклиматизации стимулируется иммуногенез (Караванская, 1965) и преобладает минерало-кортикоидная функция коры надпочечников (Boulauard, 1966). Последняя может не только усилить и без того весьма значительную мобилизацию клеток в альвеолы, создавая предпосылки к дополнительной задержке пыли (см. главу 1), но и непосредственно стимулировать фиброгенез. Там же, где в силу малой цитотоксичности пыли мобилизация фагоцитирующих клеток умеренная, ее усиление под влиянием холодовой акклиматизации не только не создает затруднений клиренса, но и повышает его эффективность (Шмидт, 1979); тем не менее и в этом случае фиброгенное действие задержанной пыли было усиленным.

Следует, однако, проявлять большую осторожность, перенося на человека экспериментальные данные о просиликотическом действии холода, учитывая весьма существенные различия механизмов холодовой акклиматизации у людей и грызунов. К тому же нет сомнений в том, что у человека постепенная тренировка к охлаждению ("закаливание") повышает устойчивость организма к простудным заболеваниям и, следовательно, снижает вероятность возникновения острых, а в дальнейшем — хронических воспалительных заболеваний респираторного тракта. Между тем, как будет показано ниже, эти заболевания занимают важное место в числе признаков, повышающих вероятность развития пневмокониоза у человека. Поэтому, несмотря на возможную неблагоприятную роль охлаждений как таковых в усилении действия пыли, в комплекс методов биологичес-

кой профилактики этого заболевания целесообразно включение закаливания организма, в том числе зимних видов спорта.

Переходя к роли газовых загрязнителей запыленной рабочей атмосферы, мы обойдем те механизмы комбинированного действия, которые связаны с сорбцией газа на пылевых частицах и относятся, скорее, к характеристике этиологии пневмокониоза, чем к проблеме индивидуальной восприимчивости. Зависимость же последней от сопутствующего действия газа сложна и определяется типом действия этого газа, уровнем и длительностью экспозиции. В частности, раздражающие газы известны способностью вызывать фазовое развитие СНПС, во всяком случае, при умеренных концентрациях. В экспериментах Б. А. Кацнельсона и его сотрудников этому соответствует снижение доли дегенерировавших АМ у крыс, ингалировавших попеременно кварцевую пыль и сернистый ангидрид, и показанное также в эксперименте на морских свинках уменьшение задержки пыли в легких. Однако у части свинок гистопатологические изменения в легких были все же усилены, а среднегрупповые показатели интенсивности силикотического процесса у крыс, ослабленные при 4-месячной продолжительности эксперимента, оказались усиленными при 8-месячной; в этот срок исчезли и отмеченные положительные эффекты. Несомненно, что собственная пульмонотоксичность сернистого газа и вызываемые ею хронические воспалительные изменения раньше или позже, в зависимости от уровня воздействия, суммируются с фиброгенным действием пыли.

Наряду с факторами производственной среды большой интерес представляет зависимость восприимчивости к пневмокониозу от непроизводственных средовых факторов и вредных привычек. Роль алиментарных факторов затрагивается в других главах монографии в связи с рассмотрением механизмов цито-токсичности пыли и экспериментальных работ, имеющих отношение к индивидуальной биологической профилактике пневмокониоза. В частности, не вызывает сомнения просиликотическая роль жировой нагрузки, особенно обогащенной жирами с высоким содержанием полиненасыщенных жирных кислот, служащих субстратом перекисного "окисления. Как уже упоминалось, при этом усиливается кварцевре повреждение легочных макрофагов, причем это вредное влияние на 2-й этап патогенеза отсутствует, если избыток жира уравнивается усиленной потребностью в энергии, связанной с тяжелой физической нагрузкой. Вместе с тем комбинированное действие жировой

нагрузки и холодовой акклиматизации, несмотря на то, что последняя связана у крыс с повышенным метаболическим термогенезом за счет в основном окисления жиров, оказалось наиболее неблагоприятным (Флоренцев и др., 1980). Отметим также, что единственное известное нам эпидемиологическое подтверждение просиликотического действия диеты с высоким содержанием жира (свиного сала) относится к горнорабочим, т. е. к профессии с достаточно выраженной тяжестью физического труда (Suciú et al., 1972). Это лишний раз подтверждает трудности, с которыми сталкивается экспериментатор, пытаясь дать животным некий количественный эквивалент того, что может считаться легким или тяжелым трудом для человека.

Судя по некоторым экспериментальным данным, неблагоприятна для восприимчивости к силикозу любая несбалансированность диеты, даже с избытком белка (Neradilova, 1961). Из пищевых добавок несомненен положительный эффект глутамината натрия (глава 8). Менее изучена роль витаминов. Витамин Е (альфа-токоферол) ослабляет цитотоксичность и фиброгенность кварца, по-видимому, в результате антиоксидантного действия. Избыток витамина С усиливает силикозогенез у крыс (Бару, 1961; Петрова и др., 1967), что, вероятнее всего, связано с участием аскорбиновой кислоты в ферментной системе, контролирующей биосинтез коллагена; давно известно, что ее содержание в легких при развитии экспериментального силикоза повышено (Родкина, 1965). Надо полагать, однако, что у человека, организм которого (в отличие от организма крысы) не способен к синтезу аскорбиновой кислоты, создать подобный ее избыток гораздо труднее, и едва ли эти экспериментальные данные позволяют остерегаться назначения лицам кониозонозных профессий обычных профилактических дозровок витамина С.

В литературе отсутствуют прямые экспериментальные данные о неблагоприятном влиянии алкоголя на развитие пневмокониоза. Неблагоприятное его действие на защитные механизмы легких, например на мобилизацию нейтрофильных лейкоцитов как механизм легочной антибактериальной защиты (Astry et al., 1983), позволяет ожидать аналогичного неблагоприятного действия на самоочищение от пыли, а известное прооксидантное влияние алкоголя — усиления 2-го этапа патогенеза силикоза.

Д. Г. Хачилов (1964) отметил, что среди горняков, заболевших силикозом, доля пьющих была выше, чем среди оставшихся здоровыми. По данным J. Suciú с соавторами (1972), средний "пылевой стаж" к моменту заболевания силикозом у пьющих



почти вдвое короче, чем у непьющих. Эти же авторы нашли подобное различие "пылевого стажа" между курящими и некурящими. Ниже, излагая данные собственного многофакторного анализа, мы сможем подтвердить предрасполагающее к развитию пневмокониозов влияние вредных привычек.

Вместе с тем следует учесть, что такой анализ практически всегда проводился на основе сопоставления умеренно пьющих и злоупотребляющих алкоголем и свидетельствует поэтому о неблагоприятной роли именно такого злоупотребления скорее, чем повышении восприимчивости к силикозу под влиянием любого количества спиртных напитков. В недавно проведенном эксперименте Н. С. Кислициной, Л. И. Приваловой и Л. Г. Малышевой была сделана попытка моделировать на крысах условия умеренного потребления алкоголя на фоне хронической кварцевой ингаляционной экспозиции. При этом не обнаружено никакого потенцирования силикозогенеза, а судя по клеточным показателям БАЛ (особенно по числу НЛ) и гистологической картине легких, влияние алкоголя оказалось даже благоприятным.

### **ЗАБОЛЕВАНИЯ, ПРЕДШЕСТВУЮЩИЕ И СОПУТСТВУЮЩИЕ ПЫЛЕВОЙ ЭКСПОЗИЦИИ**

Нетипичность патологического процесса, вызываемого кварцевой пылью в легких специфически беспатогенных крыс (Heppleston, 1967), а также усиление экспериментального силикогенеза под влиянием различных микроорганизмов (Навакатилян и др., 1970; Zaidi, 1977; Chiappino, Vigliani, 1982) не только служат аргументами в подтверждение важной роли усиления иммуногенеза в развитии этого процесса (Perms, Vigliani, 1982), но и косвенно указывают на то, что различные заболевания инфекционной этиологии могут предрасполагать к нему человека. Однако прямые эпидемиологические доказательства такой предрасполагающей роли тех или иных болезней достаточно противоречивы. В литературе имелись высказывания и в пользу признания неблагородной роли хронического тонзиллита (Любомудров, 1965; Овчаренко, 1974), и против него (Зислин, Кацнельсон, 1965); и за (Любомудров, 1965), и против (Morgan et al., 1973) роли ревматоидного артрита<sup>3</sup>; и за (Нодов, 1956), и против

<sup>3</sup> Эта дискуссия не касается особой формы комбинированной ревматоидно-пылевой патологии (синдрома Каплана).

(Сатпаева, 1959) значения перенесенных пневмоний. Хотя хронический бронхит нередко рассматривается как важнейший компонент клинической картины пневмокониоза (или объединяется с последним в единое "пылевое заболевание" легких), однако на вопрос о том, способствует ли хронический бронхит, имевшийся до развития рентгенологической картины пневмокониоза, ускорению этого развития, одни авторы (Noweir et al., 1980) отвечают утвердительно, а другие (Thiel et al., 1981) — отрицательно. К. А. Мокроносова (1970) не нашла какого-либо негативного влияния пневмоний, тонзиллитов и других сопутствующих или предшествующих болезней на течение силикоза в "послепылевом" периоде.

Можно думать, что и в этом случае основная причина противоречий — в неизбежном при обычном однофакторном подходе к анализу искажающем влиянии неучтенных факторов восприимчивости, а также в их объективной взаимосвязанности.

### **МНОГОФАКТОРНЫЙ АНАЛИЗ ВОСПРИИМЧИВОСТИ**

Реальные ситуации, в которых возникает вопрос об индивидуальной восприимчивости к пневмокониозу, всегда многофакторны. При этом, как следует из рассмотренных выше фактов и теоретических соображений, отдельно взятый фактор влияет на восприимчивость в принципе неоднозначно, причем не только сила, но даже характер влияния может измениться на фоне действия (пример тому — сочетание физической тренировки и пероральной жировой нагрузки). Все это указывает на необходимость многофакторного анализа с использованием адекватного математического аппарата. Хотя таких математических подходов к анализу известно немало, мы остановились на методах, основанных на математической теории распознавания образцов, позволяющих комплексно учитывать как количественные (градированные), так и качественные (альтернативные) признаки.

В общем виде ход исследования таков. Формируя когорту из лиц, работавших в некотором году (например в 1960) на определенном предприятии, мы включаем в нее лишь тех, кто на этот момент не имел признаков пневмокониоза, мог быть охарактеризован полным набором интересующих нас признаков и чья судьба за последующий период прослеживания (например за 20 лет) имела два варианта: либо дожитие до конца периода без заболевания пневмокониозом, либо заболевание им в любой год

этого периода. Таким образом, когорта разделяется на два класса (или на три, если раздельно рассматриваются заболевшие кониотуберкулезом, что необходимо, если число их достаточно велико). Из каждого выделяется наугад некоторая часть (обычно 15%) для последующего контроля, а остальные случаи наблюдения используются для "обучения" компьютера дискриминации между заболевшими и незаболевшими на базе исходных признаков. Дискриминирующее (решающее) правило, дающее при его проверке на контрольных выборках ("экзамене") не менее 80% правильных распознаваний, считается удовлетворительным. Сама возможность выработки компьютером такого правила свидетельствует о том, что вероятность заболевания пневмококиозом при заданных (в среднем равных) условиях труда, действительно, достаточно тесно зависит от использования комплекса признаков, которые в данном случае интерпретируются как факторы восприимчивости (или резистентности) к этому заболеванию. Далее устанавливается та минимальная часть этого комплекса, при которой распознавание еще остается удовлетворительным, т. е. тот набор факторов восприимчивости, который является наиболее весомым.

Использованный нами пакет программ, разработанный в Институте математики и механики УрО РАН, позволяет также оценить в относительных единицах сравнительную информативность признаков, эквивалентную сравнительной силе влияния соответствующих факторов. Однако в ходе проведенных исследований выявилось, что хотя информативность первого и последнего признака минимально необходимого комплекса может различаться на порядок, однако исключение из него даже наименее информативного признака резко ухудшает дискриминирующее правило (т. е. существенно снижает показатель правильного распознавания контрольных случаев). Это подтвердило исходную предпосылку о тесной взаимосвязи и взаимообусловленности влияния факторов восприимчивости.

Исследования проводились на медных и золотодобывающих рудниках, динасовом и шамотном заводах огнеупорной промышленности, а также асбестообогатительных фабриках. Поскольку конкретные результаты всех этих исследований нами неоднократно публиковались (Ползик, Казанцев, 1984; Ползик и др., 1988 а, б, 1990; Кочнева, 1988; Кочнева и др., 1988 а, б; Гольдельман и др. 1989; Кацнельсон и др., 1986 а, 1989) и поскольку в принципе результаты эти оказались достаточно однородными, мы можем дать здесь лишь их сводную характеристику и остановиться на наиболее существенных факторах.

В ходе проведения исследований был выработан поэтапный подход к комплексному анализу восприимчивости к пневмококиозу. На первом этапе ставится задача выявления наиболее существенного комплекса признаков, не включающего в себя какие-либо генетические маркеры. Исходя из приведенного в предыдущем разделе анализа литературы, в набор признаков, характеризующих каждый индивидуум, нами включаются те, которые оценивают условия пылевой экспозиции (профессия, стаж в ней, наличие предшествующего стажа в других пыльных производствах), пол, принадлежность к одной из основных этнических групп данного региона, возраст начала работы в запыленной атмосфере, вредные привычки, предшествующие заболевания, жилищно-бытовые условия, наличие подсобного хозяйства — всего 15 признаков. (Напомним, что все эти характеристики даются по сведениям на момент ретроспективного формирования когорты.)

На втором этапе делается попытка выявить возможную роль генетической предрасположенности на основе комплексной оценки системы антигенов тканевой совместимости HLA или дерматоглифической картины по отпечаткам ладоней и пальцев. Если антигены HLA ранее неоднократно испытывались в качестве предполагаемого маркера фенотипа предрасположенности к различным пневмококиозам (см. предыдущий раздел), то дерматоглифические признаки использовались с этой целью впервые, хотя уже имелся ряд исследований, свидетельствующих о ценности дерматоглифики для прогнозирования предрасположенности к некоторым наследственным, онкологическим, инфекционным и другим заболеваниям. На этом этапе из ранее исследованных когорт формируются методом направленного подбора специальные группы заболевших и незаболевших, уравновешенные по тем признакам, которые на первом этапе оказались наиболее информативными, а также по тем (независимо от их информативности), которые сами несут в себе определенную связь с генотипом, т. е. по национальности и полу. Далее именно на этих группах проводится многофакторный анализ генетической предрасположенности к пневмококиозу с использованием того же аппарата распознавания образов. Таким образом, мы избегаем обоих методических недостатков ранее проводившихся исследований, а именно — возможности получения ложнопозитивного или ложнонегативного результата в связи с неэлиминированностью и неучтенностью случайных различий между группами по другим факторам предрасположенности, а также недоучета вероятной ее зависимости не

столько от отдельных генетических "меток", сколько от цельного фенотипического комплекса.

На третьем этапе, необходимость которого становится очевидной после получения положительных результатов в исследованиях второго этапа, решается вопрос о том, насколько существенно и заметно ли вообще влияние генетической предрасположенности в реальных многофакторных условиях, т. е. на фоне неэлиминированного влияния средовых и конституциональных негенетических факторов. На этом этапе воспроизводится полностью исследование первого этапа, но в набор признаков, характеризующих каждый индивидум, включаются дополнительные: "генетически предрасположен к неосложненному силикозу" и "генетически предрасположен к силикотуберкулезу" либо к соответствующим формам другого пневмокониоза, поскольку было найдено, что предрасположенность к этим двум формам существенно различна (см. ниже). Альтернативное значение каждого из этих двух признаков ("да" или "нет") основывается на многофакторной оценке дерматоглифической характеристики индивидума с помощью дискриминирующего правила, выработанного на втором этапе исследований.

Соответствующее правило, выработанное на третьем этапе, рассматривается как математическая модель зависимости индивидуальной предрасположенности к заболеванию от всего доступного определению комплекса средовых и конституциональных признаков, включая генетическое маркирование. На заключительном, четвертом, этапе эта модель используется для прогнозирования эффективности различных мер биологической профилактики пневмокониозов. С этой целью в любом наблюдении, включающем тот или иной неблагоприятный признак, в принципе поддающийся управлению, производится замена его на альтернативный признак (например, вместо "курит" подставляется "не курит", вместо наличия хронического бронхита — его отсутствие, вместо женского пола — мужской и т. п.), после чего такой искусственно измененный комплекс признаков предъявляется компьютеру для распознавания на основе того же решающего правила. Доля тех случаев заболевания, которые без такой подмены признаков распознавались правильно, а после нее оказались отнесенными компьютером в класс не заболевших пневмокониозом, расценивается как прогноз того относительного снижения заболеваемости, которого можно было бы достичь реальным внедрением соответствующих методов индивидуальной или коллективной биологической профилактики.

На первом этапе исследований в различных производствах удовлетворительное распознавание наблюдений контрольных выборок (80—85% правильных ответов, а иногда и больше) было получено при учете не менее 12 признаков из предъявленных 15. Уже это подтверждает, что предрасположенность к пневмокониозу определяется достаточно сложным многофакторным влиянием. В различных конкретных условиях взаимовлияние факторов может складываться по-разному, что проявляет себя изменением рангового порядка информативности признаков, однако ни разу не было обнаружено, чтобы тот признак, который для одной когорты проявлял себя как повышающий или понижающий вероятность заболевания, для другой выступал бы в противоположной роли либо вообще не проявлял влияния. Такая воспроизводимость результатов свидетельствует о неслучайном характере выявляемых связей. Вместе с тем следует особо подчеркнуть, что уже на этом этапе исследований выявилось своеобразие комплексов признаков, формирующих предрасположенность к "простому" пневмокониозу (мы здесь предпочитаем этот термин, принятый западными авторами, термину "неосложненный пневмокониоз" по соображениям, которые будут ясны из дальнейшего) и предрасположенность к кониотуберкулезу. Если одни признаки оказались повышающими или, напротив, снижающими вероятность развития обеих форм заболевания, то зависимость от других оказалась разнонаправленной. К признакам первого рода относятся, например, курение и злоупотребление алкоголем (факторы восприимчивости) или наличие индивидуального сада, огорода, иногда скота и птицы (фактор резистентности). Напротив, тот, у кого в анамнезе имелись пневмонии или ревматизм, а также больной хроническим бронхитом скорее заболевает простым пневмокониозом, чем остается без любой формы пневмокониоза, но скорее останется без пневмокониоза вообще, чем заболеет кониотуберкулезом. Женский пол повышает вероятность заболевания простым силикозом и снижает — силикотуберкулезом, а мужской — наоборот. К трактовке этих различий мы еще вернемся.

В исследованиях второго этапа при оценке связи антигенов HLA с заболеванием силикозом, проведенных только на одном предприятии (динасовый завод), были получены решающие правила, позволяющие на основе информации об антигенных комплексах локусов А и В с достаточно высокой надежностью прогнозировать заболевание. Еще более надежные решающие правила были выработаны как на этом же, так и на других

предприятиях при оценке особенностей дерматоглифики. При этом оказался достаточным комплекс из 10 наиболее информативных признаков, чтобы распознавание заболевших и незалевавших было практически безошибочным (в большинстве групп 100% правильных распознаваний контрольной выборки).

Делая таким образом наличие генетической предрасположенности доказанным феноменом, мы в исследованиях вместе с тем обнаружили, что для простого силикоза и силикотуберкулеза она существенно различна, т. е. маркируется разными комплексами HLA -антигенов или дерматоглифических признаков. При этом дискриминирующие правила для силикотуберкулеза в основном совпали для всех изученных когорт, а при объединении их в единую достаточным оказался комплекс всего из восьми признаков (ладонный гребневой счет ab, характер рисунка на I пальце, характер рисунка в зоне между III и IV пальцами, ширина ладонных линий, положение ладонного осевого трирадиуса на правой руке; ладонный гребневой счет сё, гребневой счет на III пальце и особенности ладонного рисунка на левой). Минимальные комплексы, необходимые для распознавания простого пневмокоииоза, в когортах разных предприятий и в объединенной когорте не совпадали, но при рассмотрении всех 59 дерматоглифических признаков оказалось, что знак влияния любого из них на вероятность заболевания и в этом случае полностью воспроизводится во всех когортах (т. е. меняется лишь порядок информативности).

Когда же мы говорим о несовпадении "образов" предрасположенности к простому пневмокоииозу и кониотуберкулезу, то имеем в виду не только порядок убывающей информативности признаков, но во многих случаях и знак их влияния. Опять-таки, как и в отношении негенетических признаков, некоторые генетические "метки" означают предрасположенность к обеим формам заболевания, в то время как значение ряда других альтернативно. Например, антиген В13 входит в число признаков чувствительности как к силикозу, так и к силикотуберкулезу (занимая соответственно 11-е и 2-е места по информативности), а антиген В14 — в число признаков резистентности к обеим формам (22-е и 16-е места), но носитель антигена В8 скорее останется здоровым, чем заболеет простым силикозом (1-е место по информативности) и скорее заболеет силикотуберкулезом, чем останется здоровым (6-е место), а для носителей антигена А11 соотношение обратное (соответственно, 5-е и 3-е места). Таково же положение с дерматоглифическими признаками, часть из ко-

торых входит в комплексы генетической предрасположенности к простому пневмокониозу и кониотуберкулезу, влияя на нее одинаково, а другая часть — альтернативно.

Эти соотношения заставляют внимательно присмотреться к некоторым важным аспектам эпидемиологии кониотуберкулеза, в частности наиболее серьезного и распространенного из пневмокониозов, сочетающихся с туберкулезом, а именно — си-икотуберкулеза. "Энциклопедический словарь медицинских терминов" (1984, т. 3) определяет силикотуберкулез как "осложнение силикоза туберкулезом легких, для которого силикоз является предрасполагающим фактором". Однако, в общемедицинском понимании, осложнение есть патологический процесс, вторично присоединившийся к основному заболеванию. Его вероятность тем выше, чем дальше зашло прогрессирование этого заболевания. Между тем, если больной, которому первично был поставлен диагноз неосложненного силикоза, не перешел затем в группу больных силикотуберкулезом в течение первых 3—5 лет динамического наблюдения в "послепылевом" периоде, то вероятность перехода в дальнейшем оказывается чрезвычайно низкой (Мокроносова, 1967). Кроме того, такое обнаружение туберкулеза как осложнения силикоза, т. е. спустя то или иное время после обнаружения основного заболевания (порядок, обычный для всякого осложнения), оказывается далеко не преобладающим в больших эпидемиологических выборках даже там, где обеспечены регулярность и квалифицированность периодических осмотров рабочих силикозоопасных производств, сводящие к минимуму возможность запоздалой диагностики. По нашим данным, относящимся к 1214 случаям силико-туберкулеза, диагностированным в 1979—1988 гг., такой порядок имел место лишь в 21,2% случаев (от 30,7 до 10,3% по отдельным отраслям), в то время как в 61,6% заболевание сразу же диагностировалось в качестве силикотуберкулеза, а в 17,2% вначале в качестве туберкулеза легких с последующим уточнением диагноза как "силикотуберкулез" (Гольдельман и др., 1989).

Таким образом, комбинированное кониотуберкулезное заболевание приобретает черты такового если не с самого начала, то уже на ранних (как правило, дорентгенологических) стадиях развития пневмокониоза. Давно и хорошо известно, что вероятность этого комбинированного процесса, проявляющаяся соотношением между случаями кониотуберкулеза и просто пневмокониоза, тем выше, чем опаснее пыль, в частности, чем



выше в ней содержание свободного диоксида кремния. При заданных же характеристиках пылевого фактора речь идет об индивидуальной предрасположенности, которая может, очевидно, складываться различно. Если речь идет о факторах, повышающих чувствительность организма к вредному действию пыли или резистентность к нему, то тем самым повышается или снижается вероятность развития как простого силикоза, так "и силикотуберкулеза. Но если речь идет о факторе, повышающем восприимчивость организма к туберкулезной инфекции, то на фоне действия пыли, в свою очередь подрывающей механизмы противотуберкулезной защиты, эта восприимчивость не только скорее реализуется, но реализуется именно в форме комбинированного патологического процесса — силикотуберкулеза. Тем самым снижается альтернативная вероятность формирования простого пневмокониоза, и в исследовании того плана, который использован нами, соответствующий фактор выступает как признак, учитываемый при прогнозировании этой формы заболевания со знаком "минус", хотя при прогнозировании кониотуберкулеза он выступал со знаком "плюс". Обратное соотношение складывается, если речь идет о факторе, специфически повышающем устойчивость к туберкулезной инфекции.

Понятным примером факторов первого рода может служить расширенная возможность полноценного сбалансированного питания в сочетании со здоровым образом жизни (подсобное хозяйство, отсутствие вредных привычек) с той лишь оговоркой, что повышая неспецифическую сопротивляемость организма, эти факторы делают его устойчивым, по всей вероятности, не только к вредному действию пыли, но и к инфекции. Напомним также, что не было найдено различий "вегетативного портрета" двух форм силикоза при наличии заметной разницы между заболевшими и здоровыми рабочими (см. предыдущий раздел). Поскольку от этого признака (не включенного в наш многофакторный анализ ввиду отсутствия ретроспективных данных) зависит, по изложенным в главе 1 представлениям, эффективность самоочищения легких от пыли, то понятно, что он в одном и том же направлении должен влиять и на развитие простого силикоза, и на реализацию предрасположенности к туберкулезу в форме силикотуберкулеза.

Что же касается факторов специальной предрасположенности к силикотуберкулезу (рассматриваемой нами, таким образом, в качестве частного случая предрасположенности к туберкулезу вообще), то наиболее четким примером таких факторов

являются генетические "метки". В этом отношении интересен результат своеобразного эксперимента, проведенного нами на 2-м этапе исследования, когда было получено дискриминирующее правило для распознавания предрасположенных к силикотуберкулезу рабочих динасового завода. Введя затем в ЭВМ дерматоглифические характеристики группы больных туберкулезом из числа жителей того же города, не имевших профессиональной пылевой экспозиции, мы в 75% случаев получили "распознавание" их в качестве больных силикотуберкулезом — показатель, который следует признать достаточно высоким, если учесть, что данная группа не была выравнена по каким-либо признакам с той, на которой было выработано решающее правило, и что среди больных туберкулезом могли, очевидно, оказаться и лица без особой генетической предрасположенности к нему. Далее, на самом динасовом заводе в качестве предрасположенных к силикотуберкулезу были распознаны и все те лица, которым вначале ставился диагноз простого силикоза, а спустя то или иное число лет — силикотуберкулеза, хотя для "обучения" ЭВМ подобные случаи вообще не использовались.

Таким образом, можно прийти к заключению, что человек, предрасположенный к туберкулезу в силу влияния различных факторов, среди которых важное место принадлежит генетическим, попадая в условия достаточно высокой и длительной пылевой экспозиции, скорее всего заболеет, но не простым силикозом, а силикотуберкулезом, который будет диагностирован сразу либо вскоре после обнаружения силикоза. Человек, относительно резистентный к туберкулезу, либо останется здоровым, либо заболеет простым силикозом (пневмокониозом). Нелишне еще раз подчеркнуть, что конкретное количественное соотношение между вероятностями этих исходов зависит не только от количественных характеристик пылевой экспозиции, но и от качественных особенностей пыли (судя по нашим результатам, от нее может зависеть также соотношение между разными генетическими "метками" по информативности их для выявления предрасположенности к простому пневмокониозу). Поэтому любой количественный прогноз в данной сфере правомерен лишь в рамках тех условий, для которых получено конкретное решающее правило, но общие тенденции и закономерности справедливы в целом.

Выработав критерии оценки генетической предрасположенности к развитию различных форм пневмокониоза, можно было перейти к 3-му этапу исследований, на котором первоначаль-

ный комплекс факторов риска дополняется признаком ее наличия или отсутствия. В ходе решения поставленных таким образом новых задач по распознаванию заболевших и цезаболевших были получены дискриминирующие правила, проверка которых на контрольных выборках дала более высокую долю правильных распознаваний по сравнению с результатами первого этапа исследования на тех же когортах. При этом значительно упростились сами правила, что косвенно свидетельствует о более четкой дискриминации распознаваемых образов в том случае, если в число признаков, по которому она проводится, включен также признак генетической предрасположенности.

В качестве примера приводим данные об информативности отдельных признаков по результатам исследования на динасовом заводе (табл. 7.1). Генотип предрасположенности к соответствующей форме заболевания занимает первое место, причем информативность этого признака заметно выше, чем следующего за ним.

Таким образом, даже на фоне комплексного влияния средовых и негенетических конституциональных факторов весомость генетической предрасположенности весьма высока. Однако взятая в качестве единственного признака она, в отличие от результата, полученного на предыдущем этапе, когда это комплексное влияние было элиминировано выравниванием групп по прочим факторам риска, никогда не обеспечивает надежного распознавания. Новым результатом оказалось то, что в число информативных признаков вошла генетическая предрасположенность к альтернативной форме пневмокониоза, причем со знаком "плюс". Иными словами, это означает, что человек, предрасположенный генетически к простому силикозу, все же скорее заболеет силикотуберкулезом, чем не заболеет вообще (и наоборот). По-видимому, в данном случае берут верх не столько различия, сколько отмеченные выше необходимо общие черты генетической предрасположенности к силикозу и силикотуберкулезу.

На том же заводе, обследовав дерматоглифически большое число ныне трудящихся рабочих, мы нашли, что лица, проявляющие генетическую резистентность к заболеванию силикозом в любой его форме, составляют 16%. Столь низкая доля их не должна удивлять, поскольку когорта, по данным которой было выработано дискриминирующее правило, включала немалое число лиц, начавших работу на заводе еще в первой половине 50-х годов и даже раньше, когда здесь наблюдались весьма вы-

Таблица 7.1

Степень влияния различных факторов на формирование  
 предрасположенности к заболеванию силикозом и силикотуберкулезом  
 (в относительных единицах)

Ранговое место	Наименование фактора	Информативность факторов для прогнозирования заболевания силикозом	Информативность факторов для прогнозирования заболевания силикотуберкулезом
1.(9)	Генетическая предрасположенность к силикозу	1	0,14
2.(14)	Наличие хронического бронхита	0,53	0,05
3.(3)	Наличие индивидуального хозяйства	0,38	0,22
4.(6)	Пол	0,35	0,2
5.(1)	Генетическая предрасположенность к силикотуберкулезу	0,34	1
6.(16)	Наличие в анамнезе пневмоний	0,27	0,01
7.(10)	Национальность	0,23	0,14
8.(11)	Благоустроенность жилья	0,21	0,14
9.(7)	Длительность работы в огнеупорном производстве	0,21	0,17
10.(15)	Наличие ревматизма	0,2	0,02
11.(8)	Длительность общей пылевой экспозиции	0,19	0,15
12.(13)	Профессия	0,18	0,05
13.(5)	Злоупотребление алкоголем	0,15	0,21
14.(12)	Возраст начала пылевой экспозиции	0,09	0,06
15.(4)	Курение	0,03	0,22
16.(2)	Наличие в анамнезе туберкулеза	0,01	0,34

Примечание: В скобках даны ранговые места, занимаемые факторами при прогнозировании развития силикотуберкулеза.

Таблица 7. 2

**Прогнозирование эффективности некоторых профилактических мероприятий на динасовом заводе**

Наименование мероприятия	Снижение заболеваемости, %	
	силикозом	силикотуберкулезом
Запрещение труда женщин	17,2	—
Запрещение труда лиц моложе 20 лет	1,7	14
Запрещение труда больных туберкулезом	—	12,5
Отказ от курения	18,9	41
Отказ от злоупотребления алкоголем	15,5	12,5
Трудоустройство больных хроническим бронхитом	17,2	—
Трудоустройство больных ревматизмом	6,9	—
Проведение всех указанных мероприятий в комплексе	60,34	54,38
Отсутствие в контингенте лиц с генетической предрасположенностью к данному заболеванию	55,2	83,9

сокие концентрации пыли, содержащей свыше 90% свободной двуокиси кремния. При такой экспозиции еще не нужна была особая чувствительность для того, чтобы раньше или позже заболеть силикозом либо силикотуберкулезом, так что выявленные нами 16% — это лица, обладающие особо высокой резистентностью.

Однако в том случае, если каждый из работающих характеризовался набором перечисленных в табл. 7. 1 признаков (даже за вычетом наименее стабильных из них, а именно длительности пылевого стажа, благоустроенности жилья, наличия подсобного хозяйства), т. е. при учете не только генетических, но и иных факторов риска, то лиц с низкой вероятностью заболевания даже при высокой пылевой экспозиции оказалось уже не 16, а 77,1%. Между тем за период с 1 декабря 1989 г. по 1 марта

1993 г. из числа выявленных на этом заводе 25 новых случаев силикоза и силикотуберкулеза только шесть относились к этой группе, причем четыре из них все же имели генетическую предрасположенность (Ползик и др., 1993).

Определив с помощью ЭВМ наличие предрасположенности к заболеванию только у каждого четвертого или пятого поступающих на работу, вполне можно было бы рекомендовать этой части обследованных менее опасное для него трудоустройство и тем самым реализовать один из подходов к коллективной биологической профилактике пневмокониоза в том ее понимании, которое изложено в начале этой главы. Когда же в дальнейшем удастся выработать дискриминирующие правила по данным длительного прослеживания когорт, начавших работать при сниженной запыленности (т. е. оценить фенотип особой предрасположенности к пневмокониозу), доля лиц, которых было бы целесообразным не допустить в соответствующее производство, вероятно, окажется еще ниже и такой отсев — еще осуществимее.

Представление же о том, каков мог бы быть профилактический эффект этого мероприятия, а также отбора контингента по негенетическим факторам риска и некоторых мероприятий, которые, скорее, относятся к индивидуальной биологической профилактике (отказ от вредных привычек), может дать табл. 7. 2, отражающая результаты четвертого этапа исследования, т. е. математического моделирования этих управляющих воздействий.

## Глава 8

### **ПЕРСПЕКТИВЫ ИНДИВИДУАЛЬНОЙ БИОЛОГИЧЕСКОЙ ПРОФИЛАКТИКИ И ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ПНЕВМОКОНИОЗОВ**

Индивидуальная биологическая профилактика профессионального заболевания, как она определена в предыдущей главе, включает в себя осуществление таких воздействий на организм работающего в условиях той или иной вредной экспозиции, которые повышали бы его резистентность к ней, сами не оказывая никакого вредного влияния. Условно можно выделить два основных направления поиска подобных воздействий. Первое нацелено на повышение эффективности специальных защитных механизмов; говоря конкретно о защите от пылевой экспозиции, мы имеем в виду рассмотренные в главе 1 механизмы самоочистения респираторного тракта от отлагающихся в нем пылевых частиц. Второе направление ориентировано на снижение чувствительности к действию вредного фактора тех биологических структур, поражение которых лежит в основе ингибирования первичных процессов повреждения этих структур, и на повышение эффективности репаративных реакций, препятствующих его развитию.

Относительность этого подразделения ясно видна как раз в том случае, когда имеется в виду поиск средств, способствующих самозащите организма от действия фиброгенной пыли. Добиваясь повышения резистентности макрофага к цитотоксическому влиянию ее частиц, мы одновременно обеспечиваем более эффективный альвеолярный клиренс этих частиц и более или менее полно блокируем патогенетические механизмы, инициируемые повреждением макрофагов. Тем не менее не сняты с повестки дня ни поиск воздействий, напрямую повышающих эффективность клиренса (например, через стимуляцию РАФ), но

не затрагивающих механизмов пылевого повреждения АМ, поиск воздействий, направленных на последующие патологические реакции.

Следует подчеркнуть также, что оба направления в принципе могут быть реализованы не только через то или иное воздействие на организм, требующее экспериментального испытания и выбора средств такого воздействия, но и наоборот, через исключение либо ограничение действия на организм того или иного фактора, который, будучи или даже не будучи вредным для него сам по себе, повышает его чувствительность к действию пыли. В этом случае задача эксперимента на животных состоит в подтверждении такой неблагоприятной роли этого фактора, на возможность которой указывают либо эпидемиологические данные (см. главу 7), либо теоретические соображения, а также в анализе механизмов его неблагоприятного действия на резистентность к пневмокониозу для последующего поиска средств ослабления этого действия.

Еще одно замечание общего характера касается вопроса о так называемой специфичности средств защиты организма от действия фиброгенных пылей. Если под специфичностью понимается избирательная эффективность защиты от конкретного вредного вещества (например от диоксида кремния или от хризотил-асбеста), то по крайней мере все известные более или менее эффективные средства специфическими не являются, хотя наличие определенных особенностей молекулярных механизмов первичного повреждающего действия разных пылей (см. главу 2) и вселяет иногда надежды на отыскание средств, нейтрализующих именно эти особые механизмы. Разумеется, можно привести примеры неодинаковой эффективности имеющихся средств по отношению к разным пылям. Например, хорошо известна высокая противокварцевая эффективность поливинилпиридин-N-оксида (PVPNO), но, как правило, негативны либо незначительны результаты испытания этого препарата в экспериментах с асбестовыми пылями. Едва ли, однако, можно говорить о противокварцевой "специфичности" PVPNO, учитывая широкий спектр защитной эффективности этого препарата. Показано, например, что он защищает от интоксикаций четыреххлористым углеродом и уретаном, от барбитуратного наркоза, от фенолового гемолиза, от анафилактического шока и феномена Артюса и т. д. (Antweiler, 1970). Таким образом, независимо от того, вступает ли PVPNO в те или иные конкурентные химические взаимодействия, препятствуя особым механизмам



мембранолитического действия диоксида кремния, или нет, можно согласиться с этим автором в том, что важнейшую роль играет неспецифическое мембраностабилизирующее действие препарата. Еще в большей степени это справедливо для веществ, противокварцевое действие которых может быть объяснено только подобным мембраностабилизирующим эффектом (глутаминовая кислота и другие активные метаболиты, антиоксиданты). Неспецифично по своей сущности и любое воздействие, направленное на повышение механизмов легочного клиренса.

Вместе с тем не следует забывать о том, что, поскольку стабилизация касается мембран легочных макрофагов, а проявляется повышением их устойчивости к повреждающему действию минеральных пылевых частиц, постольку речь идет о торможении эффекта, играющего ключевую роль как в нарушении нормальных механизмов самоочистки легких от таких частиц, так и в развитии патологического процесса, вызываемого частицами, не удаленными из легких. Поэтому такое средство защиты, не будучи специфическим в строгом смысле этого слова, может быть с полным основанием названо патогенетическим. И именно потому, что наибольшие успехи экспериментального поиска противокониотических препаратов достигнуты как раз в направлении поиска средств, повышающих резистентность макрофага, те из них, которые оказываются эффективными как профилактические, тем самым эффективны и при терапевтическом применении.

Действительно, основная задача патогенетической терапии силикоза и других пневмокониозов, характеризующихся неблагоприятным течением (как в смысле особой склонности к прогрессированию пневмофиброза даже после прекращения пылевой экспозиции, так и в отношении склонности к развитию кониотуберкулеза), состоит прежде всего в существенном снижении вероятности такого течения, т. е. в стабилизации процесса хотя бы в той мере, в какой она свойственна так называемым "доброкачественным пневмокониозам". А поскольку в основе и прогрессирования фиброза, и перемещения вызывающих его цитотоксических частиц в новые, ранее не пораженные участки легочной паренхимы, и кониотуберкулезного процесса лежит повреждение макрофага, постольку защита последнего создает препятствие неблагоприятному течению болезни. Более того, при действии подобных противокварцевых цитопротекторов соотношение между непрерывной стимуляцией фиброгенеза, с од-

ной стороны, и непрерывно протекающими процессами катаболизма коллагена, с другой, может настолько сдвинуться в сторону последних, что возможно и обратное развитие силикотического фиброза (подобно тому, как это наблюдается в тех упоминавшихся экспериментах с относительно хорошо растворимыми формами диоксида кремния (см. главу 2), в которых ослабление фиброгенного стимула связано просто с ускоренной элиминацией этого вещества из ткани). Действительно, в эксперименте на крысах такое обратное развитие иневмосклеротического процесса при блокаде цитотоксического эффекта кварца действием, например, РVPNO) наблюдать не трудно (Аронова, Кацнельсон, 1977). Не следует лишь забывать, что ввиду значительно менее быстрых темпов метаболизма и цитокинетики у человека рассчитывать на столь же яркие результаты клинических испытаний подобных средств трудно (что и подтверждается пока имеющимся опытом таких испытаний).

Таким образом, объединенное рассмотрение в этой главе| вопросов как индивидуальной биологической профилактики пневмокозиозов, так и их патогенетической терапии вполне оправдано, хотя в принципе эти две задачи могут ставиться и раздельно. Выше уже отмечалась возможность поиска профилактических воздействий, не затрагивающих собственно патогенетические механизмы и, следовательно, не могущих играть роль в терапии. С другой стороны, поиск терапии силикоза и других пневмокозиозов знает немало попыток добиться успеха с помощью средств, направленных не на защиту макрофага, а на последующие звенья патогенеза (противовоспалительные препараты, различные гормоны, ферменты и т. д.) и, как правило, не могущих найти профилактического применения. Однако ни одно из этих средств как в отношении терапевтической эффективности, так и в отношении побочного действия не может соперничать со средствами цитопротекторного типа, а посвященные им многочисленные исследования (в основном относящиеся к 50-м или к началу 60-х годов) сегодня представляют лишь исторический интерес и нами рассматриваться не будут.

## **АЗОТСОДЕРЖАЩИЕ ПРОТИВОСИЛИКОТИЧЕСКИЕ ПОЛИМЕРЫ**

Уже неоднократно упоминавшийся в этой книге препарат РУРНО был открыт более 30 лет назад (Schlipkötter, Brockhaus, 1961). Достаточно давно опубликованы и результаты первых

отечественных исследований с аналогами этого препарата, различающимися лишь способами синтеза и степенью полимеризации (Кацнельсон и др., 1968, 1970 в; Дубовик и др., 1969; Богданская, Толгская, 1973). За 60—70-е годы были выполнены десятки исследований, подтвердивших высокую профилактическую и лечебную его эффективность при экспериментальном силикозе или антракосиликозе, доказавших, что в основе этой эффективности лежит защита макрофага от цитотоксического действия оксида кремния, и пытавшихся вскрыть механизмы самого этого антицитотоксического действия. Не ставя перед собой задачу анализа всей этой литературы, мы все же сочли целесообразным рассмотреть некоторых освещенных в ней вопросов, сохранивших актуальность, по следующим соображениям. Во-первых, PVPNO послужил отправной точкой поиска других противосиликотических азотсодержащих полимеров, давшего некоторые успехи. Во-вторых, это был первый во всей истории борьбы с силикозом эффективный препарат и, что уже подчеркивалось, первый противосиликотический препарат, обеспечивающий защиту макрофага, поэтому некоторые принципиальные характеристики его действия не могли не учитываться и в дальнейшем при испытании противокварцевых цитопротекторов совершенно иной структуры. Наконец, на сегодня это один из двух-трех препаратов, лечебное действие которых испытано не только в эксперименте, но и в клинике, и опыт этих испытаний указывает на то, как они должны проводиться с другими средствами сходного механизма действия и чего от них можно ожидать.

У крыс, которым РУРЬЮ вводился (как правило, внутримышечно) повторно на фоне хронической ингаляционной кварцевой экспозиции, большинством исследователей наблюдалось снижение задержки пыли в легочной ткани и особенно в региональных лимфоузлах (Кацнельсон и др., 1970 а, б; Schipkötter et al., Sklenský, 1969). Однако и при интратрахеальном введении пыли, после которого элиминация ее из легких крайне замедлена и не ускоряется заметно под влиянием PVPNO, и на перитонеальной или печеночной моделях силикоза (при которых вообще возможно лишь лимфогенное перемещение пыли из очага, не только усиливаемое, но даже ослабляемое препаратом) развитие фибробластического процесса в легких или в другом органе существенно тормозится, причем наиболее резко — опять-таки в региональных лимфоузлах (Кацнельсон и др., 1968; Schipkötter et al., Sklenský, 1969).

Все эти эффекты — повышение эффективности легочного клиренса пыли с одновременным ослаблением ее транслокации в лимфоузлы и подавление фиброгенного (а в случае легких — также липогенного) действия незелиминированных частиц на ткань того органа, в котором они задержались, есть закономерное следствие ингибирующего действия PVPNO на цитотоксичность диоксида кремния для макрофагов. Поскольку цитопротектор, предупреждая пенетрацию частиц в лимфоток, снижает вероятность их попадания в лимфоузлы еще в большей степени, чем он способствует самоочищению легочной ткани (в то время как для обеих локализаций пыли защита тканевых макрофагов от повреждения означает ослабление последующих патогенетических связей), постольку для профилактического действия практически всех препаратов цитозащитного противокварцевого действия весьма типично, что их эффект проявляется по изменениям в лимфоузлах и раньше, и резче, чем по соответствующим изменениям в легких. Например, через 6 мес после интратрахеального введения кристобалита содержание оксипролина в легких крыс, получивших инъекции PVPNO, было в 2,1 раза ниже, чем у не получивших препарат, в то время как в трахеобронхиальных лимфоузлах — в 16, 7 раз (Кацнельсон и др., 1968). Для менее цитотоксичной пыли кварцита это различие было менее выраженным, но имело тот же знак (соответственно в 1,4 и в 2,15 раза), что справедливо и для занимавшего промежуточное положение по цитотоксичности и фиброгенности конденсата аморфного диоксида кремния. Отметим в этой связи еще одно обстоятельство, типичное для всех цитопротекторов: их защитное действие тем более выражено, чем агрессивнее испытываемая пыль. Ингибирующее действие PVPNO на цитотоксичность кварца неоднократно демонстрировалось и прямыми данными с использованием световой и электронной микроскопии, цитохимических и иных показателей повреждения макрофага как *in vitro*, так и *in vivo*. Судя по тому, в частности, что при этом существенно ослабляются такие эффекты действия диоксида кремния на макрофаг, как диффузия лизосомальных ферментов в цитоплазму (Кацнельсон и др., 1970 а; Шнайман, 1974) и угнетение митохондриальных энзимов (Barhad et al., 1970), а также кварцевый гемолиз (Аронова я др., 1980 а) и повреждение изолированной лизосомальной фракции (Dehnen, Fetzner, 1967), противокварцевое цитозащитное действие PVPNO и ряда его аналогов можно локализовать еще точнее как мембранозащитное.

Остается не вполне ясным, однако, что служит точкой приложения этого действия: клеточная (лизосомальная, митохондриальная) мембрана или же активные центры поверхности частиц диоксида кремния, блокада которых делает такую частицу как бы "инертной", т. е. мало цитотоксичной. Было показано, что краситель, степень сорбции которого различными модификациями оксида кремния коррелирует с их цитотоксичностью, сорбируется на кварцевых частицах значительно слабее, если они предварительно были выдержаны в растворе PVPNO (Кацнельсон и др., 1968). Вместе с тем Н. Antweiler и Т. Dije (1971), продемонстрировавшие, что PVPNO конкурирует также с сорбцией белка на поверхности кварцевых частиц (в отличие от не обладающего противокварцевым действием поливинилпирролидона), высказали веские аргументы против допущения важной роли этого механизма: при несравненно более высокой концентрации белка в организме по сравнению с концентрацией полимера блокада сорбционной активности частиц по отношению к белку *in vivo* не может быть сколько-нибудь полной, в то время как подавление их особой цитотоксичности (по сравнению с "инертными" частицами) таковым является. К тому же энергия связи диоксида кремния с фосфолипидами значительно выше энергии связи с белками, т. е. подавление мембранолитического действия поверхности частиц за счет конкурентного их взаимодействия с полимером представляется еще менее вероятным.

Выше уже приводились данные той же лаборатории о многонаправленности антитоксического действия PVPNO, свидетельствующие в пользу неспецифического мембраностабилизирующего эффекта. О том же говорят и показанное позднее подавление мембраностабилизирующего эффекта и гемолизирующего влияния частичек оксидов и карбоната свинца (Glitz, Einbrodt, 1972), повышение осмотической резистентности эритроцитов (Grünspan, Schlipkötter, 1973), снятие действия некоторых иммунодепрессантов (Rios, Simmons, 1972), предупреждение развития тромбгеморрагического феномена по Селье (Gaus, 1975) и т. п.

Защита клеточной культуры от повреждения диоксидом кремния эффективнее при ее преинкубации с PVPNO, чем при предварительной сорбции полимера на частицах пыли (Beck, 1969). М. А. Marchisio с соавторами (1970), испытывая ряд других полимеров (как содержащих, так и не содержащих группу NO), нашли, что противосиликотическим действием *in vivo* обладают только те из них, которые *in vitro* эффективны в обоих

только что названных вариантах опыта, и не обладают те, которые подавляли цитотоксичность оксида кремния (тридимита) лишь при непосредственной сорбции на нем. Г. В. Аронова с соавторами (1976, 1980) также показали, что способностью тормозить развитие силикоза при интратрахеальном введении кварца обладают только те из испытанного большого числа азотсодержащих полимеров, которые делают резистентной к его цитотоксическому действию культуру макрофагов, преинкубированных с этими веществами. По мнению М. А. Marchisio с соавторами (1970), взаимодействие между полимером и частицей диоксида кремния, возможно, и является необходимым, но во всяком случае, недостаточным условием защиты живого организма от действия диоксида кремния. Еще решительнее высказались против признания связи механизмов защитного действия PVPNO с его сорбцией на частицах кварца М. Dobrova с соавторами (1975), нашедшие, что стереомеры этого вещества, обладающие неодинаковой биологической активностью, имеют совпадающие изотермы адсорбции.

В пользу того, что полимер, скорее, изменяет свойства клеточных мембран, чем взаимодействует с поверхностью частиц, говорит и то, что торможение силикоза наблюдалось даже в том случае, когда PVPNO ввели однократно за 3—4 мес до введения кварцевой пыли (Grünspan, Schlipköter, 1973). Иногда высказывалось предположение, что указанное взаимодействие обусловлено высоким отрицательным зарядом атома кислорода NO-группы, позволяющим ему образовывать водородные связи с силанольными группами (Величковский и др., 1975). Однако было найдено, что целый ряд производных полиметакриловой кислоты (четвертичные производные ее аминоэтиловых эфиров и амидов) обладают не меньшей противокварцевой эффективностью в экспериментах на клетках и целостном организме, хотя многие из них не содержат NO-группу; отсюда был сделан вывод о том, что единственным необходимым условием этой эффективности является наличие в структуре вещества положительно заряженного атома азота (Аронова и др., 1976, 1980 а, б, 1982 а, б). Сравнительная эффективность изученных полимеров менялась в зависимости от характера радикалов, связанных с этим атомом, или гетероциклов, в структуру которых он входит, но различия были только количественными. По-видимому, определенную роль играет и степень полимеризации, от которой зависит способность вещества более или менее длительное время удерживаться в клетке, хотя существенных различий противосиликоти-

ческого действия препаратов PVPNO разной молекулярной массы часто не обнаруживается (Аронова, Кацнельсон, 1982).

Данные разных исследователей о фармакокинетике PVPNO, рассмотренные в обзоре Б. А. Кацнельсона и Б. Т. Величковского (1976), в целом свидетельствуют о том, что количество этого вещества, сохраняющегося в организме к тому времени, когда оно еще проявляет высокую противосиликотическую эффективность, ничтожно мало. Однако вместе с тем имеются данные о возможности побочных эффектов, связанных с задержкой полимера, особенно в месте подкожного или внутримышечного введения (вплоть до развития сарком). Поэтому для клинического применения рекомендованы препараты с молекулярной массой порядка 40—80 тыс., обладающие достаточной эффективностью и не создающие опасности чрезмерного накопления в организме, и главное — внутривенное (капельное) введение, а также применение в виде аэрозольных ингаляций.

Сообщения о клинических испытаниях PVPNO, проводившихся в СССР, КНР, ФРГ, НРБ, ЧССР, Австрии, за единственным исключением (Глотова и др., 1981) носят позитивный характер<sup>1</sup>. Следует отметить, что раньше всего (с конца 60-х годов) и в наиболее широких масштабах лечебное применение этого препарата было начато в Китае: только в одном Шанхае аэрозольную терапию за первые 15 лет получили свыше 1000 больных силикозом (Schlipkötter, 1983). По данным китайских медиков, работающих в контакте с западногерманскими авторами препарата, терапевтическая эффективность заключается в отчетливом замедлении прогрессирования силикоза на любой стадии, снижении числа инфекционных осложнений, улучшении общего состояния, снижении летальности. Наиболее убедительно об этом говорят данные сравнения леченных и не леченных групп больных, которые при численной ограниченности имеют то преимущество, что подобраны из лиц одинаковой профессии и с примерно одинаковым исходным состоянием. Такое выравнивание групп чрезвычайно важно, если иметь в виду, что снижение вероятности прогрессирования силикоза является, как уже говорилось выше, основным показателем эффективности его терапии, но сама эта вероятность существенно зависит от содержания диоксида кремния в пыли и от некоторых сопутст-

<sup>1</sup> Западногерманский препарат именовался Р204, китайский — кексипинг, отечественный — поливиноксид.

вующих факторов условий труда, стадии процесса, срока, прошедшего между диагностикой заболевания и взятием случая под динамическое наблюдение. Формирование групп, не выравненных по этим характеристикам, может привести как к ложнонегативным, так и к ложнопозитивным результатам клинических испытаний любого средства, предложенного для терапии пневмокониозов.

В качестве примера наблюдений китайских авторов, рассмотренных Н. W. Schlipkötter (1986), можно привести данные по 28 больным, получавшим внутривенно PVPNO повторными курсами на протяжении 1969—1977 гг., и 28 не получавшим такого лечения больным из числа рабочих того же кирпичного завода: в первой группе прогрессирование наблюдалось только у 10 человек (35,7%), во второй — у всех (100%). Более стабильным было течение у 21 больного шахтера-угольщика (71,4% случаев прогрессирования без лечения за 1971—1973 гг.), но и здесь в попарно подобранной группе больных, получавших лечение, прогрессирование дали лишь 38,1%. В одной и той же каменоломне на 108 больных силикозом, наблюдавшихся в 1965—1970 гг., до начала лечения препаратом приходилось 55 случаев силикотуберкулеза (50,9%), а после введения терапии за 1971—1976 гг. было только три таких случая на 53 больных (5,6%).

В нашей стране Д. М. Зислин с соавторами (1985) за 5 лет наблюдения за группой больных силикозом рабочих огнеупорной промышленности (35 чел.), леченных повторными курсами в/в вливаний PVPNO, отметили прогрессирование у 17,1%; в не-леченной группе оно наблюдалось у 35,5%, несмотря на то, что эта группа была сформирована из рабочих обрубного цеха, для силикоза которых свойственно менее прогрессивное течение. В этой же работе отмечается, что если из 15 больных силикотуберкулезом, получавших только антибактериальную терапию, неблагоприятное течение наблюдалось у 9 (60%), то из 26 больных, получавших аналогичную терапию в сочетании с курсами PVPNO, — только у четверых (15,4%), причем у 13 процесс стабилизировался, а у 9 было явное улучшение рентгенологической картины.

К сходным в принципе выводам о положительных результатах внутривенной или аэрозольной PVPNO-терапии при силикозе у рабочих разных производств приходят и другие авторы (Prüger et al., 1984; Bmilkov, 1988; Li, Hu, 1988; Sklensky, 1988).

Учитывая сохраняющееся опасение побочных эффектов, следует признать, что профилактическое применение этого и



подобных полимерных препаратов едва ли имеет серьезные перспективы. Однако мы уже подчеркивали, что результаты клинических испытаний имеют принципиальное значение не только потому, что ими впервые подтверждена возможность успешной медикаментозной терапии заболевания, ранее традиционно считавшегося неизлечимым, но и потому, что они показали: воздействие, существенно тормозящее цитотоксический эффект пылевых частиц, является ингибитором развития силикоза не только у животных, но и у человека. Этот вывод, отнюдь не явившийся неожиданным, но все же нуждавшийся в фактическом подтверждении, повышает значимость поиска защитных средств с той же точкой приложения действия, но более "физиологичных" и потому допускающих многолетнее и широкое применение в целях не только патогенетической терапии, но и биологической профилактики пневмокониозов.

## **АКТИВНЫЕ МЕТАБОЛИТЫ ЦИКЛА КРЕБСА**

Первые успехи поиска такого рода средств были достигнуты при испытании противопневмокониотического действия глутаминовой кислоты (ГК) и ее соли — глутамината натрия (ГН). Как известно, ГК принимает многостороннее участие в различных метаболических процессах (Волков и др., 1975; и др.). Будучи (в совокупности с амидом, т. е. глутамином) основным коллектором небелкового азота, она играет ключевую роль в поставке его для синтеза заменимых аминокислот и через них — различных биологически активных веществ. ГК и глутамин принимают участие и в процессах переноса аммиака, трансаминирования, синтеза мочевины, пуриновых оснований и нуклеиновых кислот и других биосинтетических процессах. Наконец, ГК играет важнейшую роль в энергетическом метаболизме клетки через участие в окислительном дезаминировании, декарбоксилировании и других метаболических путях. Окислительный метаболизм молекулы ГК в цикле Кребса сопровождается фосфорилированием трех молекул АДФ с образованием АТФ, что является важным фактором стабилизации клеточных мембран.

Соли ГК широко используются в терапии невропсихических и печеночных заболеваний, при астенических состояниях, при гипоксиях и т. п. Широко известно использование ГН в качестве приправы к мясным и рыбным блюдам и пищевым концентратам, что связано с повышением вкусовой чувствительно-

сти. Лишь значительная передозировка ГН, особенно при добавлении его к бульонам, т. е. в условиях быстрого всасывания, вызывает ряд преходящих вегетативных нарушений, известных как "синдром китайского ресторана". Благодаря многосторонности физиологического значения ГК, она была испытана и при ряде экспериментальных интоксикаций. Более или менее значительный антиоксидантный эффект наблюдался при отравлении марганцем (Верещагина, 1976), кобальтом (Глотов и др., 1972), фтором (Грехова и др., 1993; Шугаев, 1973), четыреххлористым углеродом (Ротенберг, Сербиновская, 1975), нитритом натрия (Шмелева, 1986), этанолом (Шишов и др., 1976) и др. В этом ряду было испытано также действие ГК на развитие экспериментальных пневмокоцидозов.

Г. В. Аронова с соавторами (1980 б), К. И. Морозова с соавторами (1982) впервые провели такие испытания на экспериментальных моделях силикоза и асбестоза, получаемых при интратрахеальном введении больших доз кварцевой или хризотиловой пылей. ГК, нейтрализованная бикарбонатом натрия (т. е. по существу ГН), вводилась перорально, парентерально или при сочетании этих способов. Наиболее эффективным оказалось потребление раствора ГН и питье крысами (в этих экспериментах использовался только 1,5%-й раствор). По сравнению с животными, получавшими в питье воду, было отмечено значимое торможение всех сдвигов, характерных для развития пневмокоцидоза в эксперименте, т. е. увеличения массы легких и трахеобронхиальных лимфоузлов, содержания в легких оксипролина и липидов. Дальнейшие исследования вскрыли основные механизмы этого благоприятного действия и показали, что при использовании ингаляционной модели силикоза оно еще более выражено (Морозова, 1980 а; 1986, 1988; Морозова и др., 1982, 1984; Кацнельсон и др., 1984).

Было найдено, что противосиликотический эффект ГН для целостного организма связан с действием ГК на клеточном уровне, которое состоит в значительном повышении резистентности макрофага к цитотоксическому действию пылевых частиц. Такая противокварцевая защита макрофага легко выявляется уже в экспериментах на клеточных-суспензиях, преинкубированных с ГК, отмытых от нее, а затем подвергнутых действию стандартного высоко цитотоксичного кварца DQ<sub>12</sub>.

Так, если при воздействии последнего на контрольные макрофаги в дозе 2,0 мг на 3,5 x 10<sup>6</sup> клеток ТТС-редуктивная активность культуры снизилась до 59,6 ± 2,5% от уровня интактной,

то при таком же воздействии после ГК в концентрации 50 мкг/мл только до  $83,5 \pm 4,9\%$  ( $P < 0,001$ ). Такой защитный эффект был тем более выражен, чем выше использованная доза кварца и, следовательно, чем более выражено повреждение контрольной культуры. Зависимости защитного действия ГК от ее концентрации в среде мы коснемся ниже.

То, что это защитное действие имеет место и при пероральной даче ГН, неоднократно демонстрировалось в экспериментах, в которых воздействию того же кварца подвергались перитонеальные макрофаги, взятые у крыс после более или менее продолжительного получения ими в питье нейтрализованного содой раствора ГК либо обычной воды (контроль). Например, после 2-месячного воздействия 1,5%-го раствора ГН кварцевая экспозиция культуры макрофагов подопытных крыс давала снижение ТТС-редуктивной активности только до  $81,9 \pm 5,2\%$ , а контрольных — до  $55,7 \pm 6,0\%$  ( $P < 0,001$ ), в то время как исходные показатели в обеих группах практически совпадали (соответственно  $49,3 \pm 7,2$  и  $47,4 \pm 6,2\%$ ). Максимальная продолжительность этих экспериментов (4 мес) не приводила к снижению защитной эффективности ГН.

Наконец, совершенно несомненное повышение резистентности к цитотоксическому действию пылевых частиц, отлагающихся в легких из ингалируемого воздуха, наблюдалось и в макрофагах бронхоальвеолярных лаважей крыс, подвергавшихся хронической кварцевой экспозиции. Как видно из экспериментальных данных, приведенных в табл. 8.1, этот эффект проявился в существенном снижении доли явно дегенерированных АМ в БАЛ и в снижении отношения НЛ/АМ. На фоне питья 1,5%-го раствора ГН оба показателя снижены не только у крыс, ингалировавших кварцевую пыль, но и у не помещавшихся в пылевую камеру. В этом случае речь идет об уменьшении цитотоксического действия частиц пыли из окружающего воздуха, что подтверждает неспецифичность противопылевого цитозащитного действия глутамината.

Естественным следствием этого цитозащитного действия должно быть сниженное накопление обоих видов пыли как в легких, так и особенно в лимфоузлах. А если учесть, что, судя по упомянутым выше тестам на перитонеальных клетках, под влиянием вводимой в организм ГК повышается противокварцевая резистентность макрофагов любой локализации и что ослабление цитотоксического действия кварца на тканевые макрофаги легкого и лимфоузлов должно привести к ослаблению

Таблица 8. 1

Влияние глутамината натрия на резистентность альвеолярных макрофагов к действию частиц, отлагающихся из вдыхаемого воздуха

Предождатель- ность эксперимента	Ингаляция кварцевой пыли в концентрации 71 мг/м, 5 ч 5 раз в неделю	Получение в питье 1,5%-го раствора ГН	Дегенерированные АМ в БАЛ, %	НЛ/АМ
3 мес	нет	нет	25,8 ± 1,9	0,03 ± 0,01
	нет	да	15,8 ± 1,3	0,04 ± 0,01
	да	нет	65,1 ± 4,2	0,34 ± 0,04
	да	да	25,3 ± 1,6	0,22 ± 0,02
6 мес	нет	нет	17,2 ± 2,0	0,12 ± 0,02
	нет	да	10,9 ± 1,4	0,09 ± 0,02
	да	нет	45,2 ± 3,3	0,44 ± 0,02
	да	да	10,2 ± 0,9	0,31 ± 0,04

Примечание. Защитный эффект ГН на фоне кварцевой экспозиции статистически значим при  $P < 0,001$  по показателю дегенерации АМ и при  $P < 0,01$  по показателю НЛ/АМ.

его фиброгенного действия на ткань, то следует ожидать торможения фиброза не только за счет снижения массы задержанной пыли, но и благодаря блокаде патогенетических механизмов, рассмотренных в главе 2. Для иллюстрации подавления силикогенеза, наблюдавшегося в эксперименте, приведем некоторые данные, относящиеся к 6-месячному его сроку (табл. 8. 2).

Аналогичные результаты получены и при 3-месячной экспозиции. Легко увидеть, что, несмотря на задержку в легких кварцевой пыли, у крыс, пивших раствор ГН, обнаруживается лишь столько оксипролина, сколько его было в легких у контрольных животных. Однако по сравнению с крысами, пившими тот же раствор без кварцевой экспозиции, видно несомненное, хотя и существенно ослабленное фиброгенное действие задержанного кварца. Что же касается этой задержки, то она была снижена для контрольных крыс в легких в 2,9 раза и в лимфоузлах — в 4,8 раза, а для крыс, получавших кварцевую пыль, — соответственно в 2,8 и в 4,4 раза. Понятно, что и торможение всех вызываемых пылью сдвигов было в лимфоузлах более выраженным,

Таблица 8. 2

**Некоторые показатели задержки пыли в легких и трахеобронхиальных лимфоузлах и развития силикотических изменений у крыс при 6-месячной пылевой экспозиции (условия те же, что в табл. 8.1)**

Группа, получавшая:	Масса пыли в легких, мг	Содержание оксипролина, мкг	Содержание липидов, мг	Масса пыли в лимфоузлах, мг	Масса лимфоузлов, мг
Контроль	2,3 ± 0,4	5310 ± 189	55,2 ± 3,6	0,24	132,5 ± 15,3
ГН	0,8 ± 0,2	4442 ± 154	51,8 ± 2,7	0,05	124,6 ± 12,6
Кварц	16,0 ± 1,8	7165 ± 369	125,3 ± 10,4	2,22	315,8 ± 23,8
Кварц ± ГН	5,8 ± 0,5*	5307 ± 315**	85,5 ± 8,7*	0,51	193,1 ± 22,3

\* Отличие показателей группы "Кварц ± ГН" от показателей группы "Кварц" значимо при  $P < 0,01$ .

\*\* То же при  $P < 0,0001$ .

чем в легких: так, если не приведенная в таблице масса легких у напылявшихся крыс, получивших ГН, была лишь на 19,5% ниже, чем у не получавших ГН, то масса лимфоузлов — на 38,9%; аналогичным образом соотносится торможение силикоза легких и лимфоузлов по показателям содержания липидов и оксипролина в них. Таким образом, в этом отношении действие ГН сходно с действием PVPNO (см. выше).

Рассмотренный эксперимент является моделью истинно профилактического применения ГН, проводимого параллельно с длительной (в масштабах жизни крысы) и весьма интенсивной кварцевой экспозицией, но одновременно он показал, что такое применение может дать аналогичный защитный эффект и при значительно менее интенсивной и предположительно менее агрессивной пылевой нагрузке, свойственной лабораторным животным при обычном содержании. Что же касается экспериментально-терапевтического применения ГН, то (имея в виду изложенную нами выше основную цель терапии пневмокониозов, т. е. существенное торможение их прогрессирования, вероятность которого высока даже после прекращения пылевой экспозиции), по сути дела, экспериментальной моделью такого применения могут служить те первоначальные эксперименты, в которых оно начиналось после интратрахеального введения пыли. Особенно это относится к одному из вариантов этих экспериментов, в котором прием ГН начался лишь через месяц после

введения пыли на фоне уже удвоенного по сравнению с контролем содержания оксипролина в легких, увеличенного приблизительно в 5 раз содержания в них липидов и т. п. За последующие 5 мес содержание оксипролина в легких контрольных крыс увеличилось в соответствии с их ростом и старением в среднем на 228 мкг, в легких крыс с силикозом, получивших ГН, — на 2 113 мкг, а в легких крыс, не получавших лечения, — на 3 017 мкг; содержание липидов в легких — соответственно, на 4,8; 20,1 и 43,7 мг и т. д. Таким образом, задержка прогрессирования силикотического процесса при лечебном применении ГН не вызывает сомнения, чего и следовало ожидать, исходя из тех представлений о сопряженности профилактического и лечебного противопневмокониотического действия цитопротекторов, которые были приведены в начале этой главы. Профилактическая эффективность глутамата, по всей вероятности, может быть повышена, если ее пероральное применение (в форме покрытых таблеток ГК или, еще лучше, пищевой добавки ГН) сочетать с ингаляционным воздействием нейтрализованного раствора, обеспечивающим непосредственную защиту тех АМ, которые участвуют в процессе самоочищения легких от цитотоксичных пылевых частиц. В эксперименте, проведенном Л. И. Приваловой для проверки этого предположения, крысы получили по десять 5-часовых кварцевых экспозиций при средней концентрации приблизительно 90 мг/м<sup>3</sup>; после каждой экспозиции давалась 15-минутная гидроаэрозольная ингаляция 1%-го раствора ГН, нейтрализованного бикарбонатом натрия, либо равного по ионной концентрации и рН щелочно-солевого раствора (бикарбонат и хлорид натрия). В первой группе были значимо снижены доля явно дегенерированных АМ в БАЛ, полученном через сутки после завершающей экспозиции (соответственно, 34,4 ± 1,7 против 53,5 ± 2,0%,  $P < 0,001$ ), и отношение НЛ/АМ (0,09 ± 0,02 против 0,37 ± 0,09,  $P < 0,01$ ; у интактных крыс — 0,18 ± 0,9). При этом не только значимо снижено число НЛ в БАЛ, но и повышено число АМ, что может рассматриваться как еще одно следствие подавленного разрушения их кварцем. Все эти сдвиги свидетельствуют о том, что независимо от того или иного эффекта гидроаэрозольной ингаляции как таковой (см. ниже), именно ингалируемый ГН действует как высоко эффективный протектор клеточного механизма самоочищения легких и позволяет с достаточной уверенностью прогнозировать профилактический эффект подобного воздействия.

Вопрос о том, в чем состоит основной механизм противопы-

левого цитозащитного действия ГК на макрофаг, имеет не только познавательное, но и прямое практическое значение, поскольку ответ на него должен указать наиболее перспективное направление поиска других метаболитов, могущих обладать сходной эффективностью. К перечисленным выше многообразным метаболическим функциям ГК, которые в принципе могут играть ту или иную роль в качестве такого механизма, следует добавить также ее участие в системе антиоксидантной защиты организма<sup>2</sup>, роль которой в патогенезе силикоза уже затрагивалась нами в главе 2 и к которой мы вернемся в следующем разделе данной главы. Тем не менее мы склонны считать, что решающую роль играет упомянутая выше стабилизация мембран макрофага (соответственно — стимуляция процессов репарации мембранных повреждений, вызываемых цитотоксичными частицами) в результате участия ГК в окислительном цикле трикарбоновых кислот с соответствующим ему образованием АТФ. В пользу этой гипотезы говорят не только полученные в дальнейшем положительные результаты экспериментов с другими метаболитами цикла Кребса (не содержащими азота, т. е. имеющими значительно менее широкий круг метаболических функций), но и некоторые особенности действия самой ГК.

Прежде всего отметим, что ГК ни при преинкубации с нею эритроцитарной взвеси, ни при длительном пероральном введении в организм крыс, от которых она была затем получена, не тормозит кварцевый гемолиз *in vitro*, чем существенно отличается от PVPNO и других азотсодержащих полимеров. Поскольку повреждающее действие диоксида кремния на различные клеточные мембраны, по всей вероятности, имеет единый молекулярный механизм, такое принципиальное различие мембраностабилизирующего влияния ГК на макрофаг и эритроцит позволяет предположить, что это влияние опосредовано через какой-то метаболический механизм, существенно неодинаково представленный в этих двух клетках. Известно, в частности, что в собственном энергообмене безъядерного эритроцита почти исключительную роль играет гликолиз, который сопровождается образованием макроэргических фосфатных связей в значительно меньшей мере, чем окислительное фосфорилирование. Кро-

<sup>2</sup> Точнее говоря, в этой системе важную роль играет глутатион, в синтезе которого клеткой используется ГК, но так или иначе, антиоксидантное действие ГК доказано экспериментально, в том числе и на макрофагах при индукции перекисного окисления липидов частицами кварца.

ме того, в таком эритроците резко редуцирован митохондриальный аппарат, с действием на который в существенной степени связаны как повреждение макрофага частицами диоксида кремния, так и защитный эффект глутамата (см. ниже). По-видимому, не случайно не обнаруживается никакой корреляции между индивидуальными показателями чувствительности макрофагов крысы к цитотоксическому и ее эритроцитов — к гемолитическому действию диоксида кремния (Привалова, Морозова, 1982), в то время как сравнительная цитотоксичность и сравнительная гемолитическая активность разных пылей тесно коррелируют между собой. Если же действию кварца подвергались птичьи эритроциты (сохраняющие ядро и благодаря этому меньше, чем нормоциты млекопитающих, отличающиеся по характеру метаболизма от прочих клеток), то оказалось, что преинкубация их с ГК, с одной стороны, повышает содержание аденозинфосфорных кислот и отношение АДФ/АТФ, а с другой — делает эти эритроциты более устойчивыми к кварцевому гемолизу.

У крыс, получавших в течение 2 мес 1,5%-й раствор ГН, коэффициент АТФ/АДФ в перитонеальных макрофагах был найден равным  $4,63 \pm 0,45$ , а у не получавших ГК —  $3,47 \pm 0,35$  ( $P < 0,05$ ) при практически совпадающих исходных значениях этого показателя. (При инкубации с кварцем он увеличивается, что, как было показано в специальном эксперименте с воздействием ПРМ на макрофаги *in vitro*, скорее всего, отражает активацию еще не поврежденных клеток продуктами разрушения поврежденных, причем этот сдвиг относительно менее выражен в культуре макрофагов от крыс, получавших ГН.)

Одним из проявлений повреждающего действия диоксида кремния на культуру макрофагов является ухудшение сопряженности процессов клеточного дыхания и фосфорилирования, связанное с упоминавшимся в главе 2 повреждением митохондрий. Было показано, что на фоне потребления в питье ГН крысами, от которых взяты макрофаги, этот неблагоприятный эффект диоксида кремния ослаблен, а при длительном потреблении ГН вообще не выявляется. В пользу того, что глутамат улучшает именно окислительные процессы, контролируемые митохондриальным аппаратом макрофага, которые повреждаются при действии частиц оксида кремния, свидетельствуют и данные, согласно которым при этом действии на клетки крыс, длительно получавших ГН, не наблюдается того существенного снижения доли цианид-чувствительного клеточного дыхания, которое происходит под влиянием тех же частиц в макрофагах контрольных крыс.



Естественно, не может не возникнуть вопрос о причинах высокой биологической эффективности того количества перорально вводимой ГК, которое чрезвычайно мало по сравнению с общим ее пулом в организме и которое, как хорошо известно, достаточно быстро утилизируется в многочисленных обменных процессах, вовлекающих этот метаболит. Действительно, по М. С. Волкову с соавторами (1975), естественное содержание ГК в тканях имеет порядок  $10^{-2}$  М, а мы находим выраженное противокварцевое действие ГК в культуре макрофагов при концентрации ее в среде инкубации, равной всего  $1,7 \times 10^{-4}$  М. Особенно же важно, что этот защитный эффект заметно не увеличился при удвоении концентрации ГК и лишь незначительно возрос при увеличении ее на порядок (рис. 8. 1). Как сопоставление с естественным уровнем ГК, так и подобный триггерный характер зависимости доза — защитный эффект заставляет отказаться от предположения, что последний связан с простым использованием вводимого количества ГК в качестве дополнительного субстрата энергетического метаболизма клетки. Скорее всего, речь идет о своего рода каталитическом влиянии кратковременного повышения концентрации ГК в ней с более или менее длительным последствием, заключающимся в повышении уровня ключевых метаболических процессов, обеспечивающих стойкий мембраностабилизирующий эффект. О том, что подобное как бы каталитическое действие реально присуще малым количествам многих метаболитов при их дополнительном введении в организм, свидетельствуют и прямые экспериментальные данные (Гулый, 1968).

Важное практическое заключение из особенностей действия вводимой ГК состоит в том, что ее защитное применение не требует значительного повышения дозировок. Действительно, испытав в описанной выше постановке эксперимента (питье раствора ГН — взятие макрофагов — тестирование их резистентности к действию стандартного кварца) концентрацию ГК, сниженную в 3 раза по сравнению с первоначальной 1,5%-й, можно убедиться в том, что защитное действие не снизилось. Суточная же доза, получаемая крысой с 0,5%-м раствором ГК, при пересчете на энергозатраты (или на потребность в азоте) человеческого организма соответствует всего 1,5—2,0 г. Это количество ниже доз некоторых солей ГК, применяется в лечебной практике и вполне может быть обеспечено при профилактическом применении, в частности, в виде ГН в качестве вкусовой добавки. Второй практически важный вывод из пред-

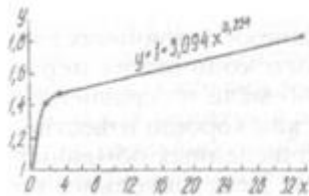


Рис. 8. 1. Зависимость защитного действия (у) глутаминовой кислоты от ее концентрации (х). По оси абсцисс — концентрация глутаминовой кислоты ( $10^{-4}M$ ), по оси ординат — показатель защитного действия (отношение ТЭС-редуктазной активности макрофагов, преинкубированных и непреинкубированных, с глутаминовой кислотой после воздействия кварцевой пыли)

положения о "запускающем процесс" влиянии вводимой ГК на мембраностабилизирующие процессы заключается в ожидании определенного защитного последствия, сохраняющегося тогда, когда уже давно не может быть и следа от введенной дозы. Действительно, мы уже видели, что повышенная резистентность АМ к повреждающему действию кварцевых частиц налицо и через сутки после весьма кратковременного ингаляционного введения ГН. Когда же мы провели еще один эксперимент по указанной выше схеме, то убедились, что повышенная резистентность перитонеальных макрофагов к действию кварца полностью сохраняется в течение 2 нед после прекращения 2-месячного питья раствора ГН, и только позднее разница между этой группой крыс и той, которая получала в питье воду, постепенно стирается. Это указывает на возможность сокращения по меньшей мере вдвое расходов на глутаматную профилактику пневмоконоиоза путем чередования курсов приема ГК или ГН и перерывов между ними. Учитывая меньшую скорость метаболических процессов у человека по сравнению с крысой, можно увеличить эти перерывы хотя бы до 2-месячных.

Исходя из представлений об обусловленности противокварцевого защитного действия глутамата главным образом его мембраностабилизирующим эффектом, связанным с влиянием на окислительное фосфорилирование, контролируемое митохондриальными ферментными системами, логично выяснить, обладают ли подобным действием другие метаболиты цикла Кребса. Прежде всего в экспериментах на изолированных митохондриях крысиной печени было показано, что преинкубация их с натриевой солью яблочной кислоты (далее — малат) и в меньшей степени с натриевой солью янтарной кислоты (далее — сукцинат) повышает их резистентность к повреждающему действию кварцевой пыли. В опытах на культуре макрофагов было показано, что защитное действие малата не отличается от действия равных концентраций глутамата и, подобно действию последнего, практически не усиливается при увеличении

концентрации в том же диапазоне. Поскольку же зависимость протекторного эффекта от дозы обоих метаболитов носит триггерный характер, не удивительно, что при их комбинированном присутствии в дозах, достаточных для защитного действия, не наблюдалось его суммации. Это может служить подтверждением того, что оно имеет одну и ту же точку приложения, и их комбинация, например в молярном соотношении 1:1, эквивалентна простому удвоению любого из них. Таким общим для глутамата и малата метаболическим процессом и является окислительный цикл трикарбоновых кислот, сопряженный с фосфорилированием АДФ в АТФ. В качественной и количественной эквивалентности противокварцевого действия малата и глутамата аргумент именно в пользу влияния на энергетический обмен, а не другие многообразные функции ГК, как уже говорилось, является если не единственным, то основным механизмом этого действия. Эксперименты, в которых кварцевой экспозиции подвергались макрофаги, взятые у крыс, пивших раствор малата, также показали совпадение защитного действия его и глутамата.

Иным оказалось действие сукцината. После преинкубации с ним культуры макрофагов незначительный защитный эффект был обнаружен только при концентрации  $3,4 \times 10^{-4}M$ , и в то же время при его комбинации с низкой концентрацией глутамата имеет место некоторое потенцирование защитного действия последнего. Напротив, при внесении этих метаболитов непосредственно в систему инкубации макрофагов с кварцем защитное действие проявляет только сукцинат. При пероральной даче сукцината с последующим тестированием резистентности макрофагов к стандартной кварцевой экспозиции *in vitro* защитный эффект, столь явный при аналогичном испытании глутамата или малата, отсутствует.

По-видимому, неэффективность предварительного воздействия сукцината как *in vitro*, так и *in vivo* обусловлена тем, что неповрежденная клеточная мембрана мало проницаема для экзогенной янтарной кислоты. В то же время имеются данные о том, что эта проницаемость пропорциональна степени повреждения мембраны (Jally et al., 1979). В условиях одновременного присутствия в среде сукцинита и кварцевых частиц, очевидно, первый проникает в клетку, еще сохранившую жизнеспособность, сразу же после, начального повреждения последними плазматической мембраны макрофага и включается в мембраностабилизирующий энергетический метаболизм. Следует,

впрочем, иметь в виду и то, что участие в нем сукцината менее эффективно, с точки зрения аккумуляции энергии в форме АТФ, по сравнению с участием глутамата или малата: окисление одной молекулы янтарной кислоты сопряжено с образованием не трех, а только двух молекул АТФ. Однако это различие, вероятно, не играет решающей роли, если защитное действие активных метаболитов цикла Кребса определяется не столько их субстратной ролью, сколько, как было предположено выше, квазикаталитическим действием. Так или иначе, но в условиях лечебно-профилактического их применения на фоне кварцевой экспозиции либо после ее прекращения в легких, по-видимому, достаточно макрофагов в начальной степени пылевого повреждения для того, чтобы можно было ожидать защитного действия сукцината, подобного действию его на культуру макрофагов одновременно с кварцем. Действительно, в хроническом ингаляционном эксперименте на фоне потребления в питье раствора сукцината наблюдалась задержка развития силикоза, сопоставимая с таковой при действии глутамата.

Учитывая не только то, что сукцинат и глутамат (соответственно малат) окисляются разными дегидрогеназами, но и то, что, с точки зрения патогенеза пневмоконоза, точки приложения их защитного действия различны (в первом случае уже фагоцитирующий пыль и частично поврежденный ею макрофаг, во втором — макрофаг, которому еще только предстоит контакт с цитотоксичными частицами), можно ожидать той или иной меры потенцирования этого действия совместным применением сукцината и глутамата или малата.

## **ЖИРОВОЙ РАЦИОН И ВЛИЯНИЕ НА ПЕРЕКИСНОЕ ОКИСЛЕНИЕ ЛИПИДОВ**

Как было отмечено в главе 5, повышенное накопление суданофильных включений в легочных макрофагах и общее увеличение содержания суммарных липидов в легочной ткани относятся к числу наиболее характерных феноменов экспериментального пневмоконоза, причем выраженность их коррелирует со степенью цитотоксичности пылевых частиц. Важным подтверждением того, что эти сдвиги играют существенную патогенетическую роль, являются эксперименты, показавшие, что на фоне хронической дополнительной пероральной жировой нагрузки их усиление сопровождается усилением как цитотокси-

ческого эффекта ингалируемой пыли, так и силикотического фиброгенеза (Русяева, 1976; Русяева и др., 1977 а, б). Так, в эксперименте, уже рассмотренном в главе 5, Л. В. Русяева нашла, что если при кварцевой экспозиции крыс, содержащихся на обычном пищевом рационе, в разные сроки исследования (от 1 до 9 мес) дегенерированными были от  $45,1 \pm 4,7$  до  $52,0 \pm 1,8\%$  АМ, то при идентичной экспозиции на фоне дополнительного введения жира — от  $51,1 \pm 6,4$  до  $66,3 \pm 2,7\%$  (во все сроки показатель второй группы выше, в два срока из трех — статистически значим). Содержание оксипролина в легких, отнесенное к 100 г массы тела, после 4-месячной экспозиции равнялось  $1443 \pm 83$  мкг в первой группе и  $1961 \pm 130$  мкг — во второй ( $P < 0,05$ ), после 9-месячной — соответственно  $2675 \pm 117$  и  $4101 \pm 284$  мкг ( $P < 0,001$ ). Физическая нагрузка не только предупреждала, как уже указывалось, связанное с жировой усиление силикотической липопексии, но и снимала потенцирование жиром кварцевой цитотоксичности и фиброгенности. С другой стороны, жировая нагрузка предупреждала просиликозогенное действие физической (см. главу 7).

Та доза жира, которую крысы получали систематически через желудочный зонд, составляла всего 26% от расчетного содержания жиров в лабораторном рационе, т. е. речь идет о достаточно умеренной дополнительной жировой нагрузке. Все эти результаты позволили дать рекомендации "Включение жиров в рационы питания рабочих силикозоопасных профессий, занятых физическим трудом различной тяжести" (утвержденные МЗ РСФСР 09.01.78). Их суть сводилась к тому, что количество жира в пищевом рационе рабочих силикозоопасных профессий с трудом выше средней тяжести не должно превышать рекомендуемого физиологическими нормами питания, а в рационе больных прогрессирующими формами силикоза должно быть несколько ограничено по сравнению с этими нормами.

В рассмотренном эксперименте использовалось топленое свиное сало, но еще ранее в серии интратрахеальных экспериментов Л. Г. Бабушкина (1974) нашла, что просиликозогенное действие растительного жира (подсолнечного масла) сильнее действия животных жиров. Поэтому в указанных рекомендациях подчеркивалось, что "не следует отдавать предпочтение жирам растительного происхождения".

Дальнейшие исследования Н. С. Кислициной свидетельствуют о том, что эта неблагоприятная особенность растительного жира, вероятно всего, связана с повышенным содержанием в

нем полиненасыщенных жирных кислот т. е. с тем свойством, которое является как раз благоприятным с обычных диетологических позиций и, в частности, с точки зрения профилактики атеросклероза. Принципиальное отличие силикотического фиброгенеза состоит, однако, в том, что его пусковым моментом является особый механизм повреждения макрофага, как-то связанный с инициацией усиленного перекисного окисления липидов (ПОЛ), а именно ненасыщенность жирной кислоты делает возможным этот процесс. Наиболее наглядно это демонстрируют результаты эксперимента, в котором сопоставлялось влияние на развитие силикоза (при интратрахеальном введении высокофиброгенного кварца DQ<sub>12</sub>) подсолнечного масла и лечебного (противосклеротического) препарата "линетол", представляющего собой смесь этиловых эфиров ненасыщенных жирных кислот — олеиновой, линолевой и главным образом линоленовой — при содержании жирных кислот всего 9—11%.

Крысы получали линетол или подсолнечное масло через желудочный зонд в дозе 10 г/кг в неделю, что соответствует приблизительно 40% содержания жиров в лабораторном рационе. Через 2 мес после введения 50 мг кварца абсолютное содержание оксипролина в легких крыс, получавших масло, равнялось 23871 и 1946 мкг, а у получавших линетол —  $37649 \pm 5937$  мкг ( $P < 0,05$ ) при  $3681 \pm 335$  мкг у интактных животных. При этом важно, что дополнительное (к эффекту одного кварца) повышение содержания липидов в легких дало лишь подсолнечное масло. Отсутствие этого эффекта у линетола, не являющегося жиром, лишний раз подтверждает, что его развитие связано главным образом с липопектической функцией легких, т. е. с захватом ими жира, поступающего из кишечника с лимфой в малый круг кровообращения (см. главу 5). Таким образом, просиликозогенная роль ненасыщенности жирных кислот скорее может быть связана с включением их в структурные липиды клетки, которые благодаря этому становятся более уязвимыми к действию инициаторов ПОЛ. Известно, что увеличение ненасыщенности липидов, и в особенности фосфолипидов, действительно приводит к повышению их окисляемости (Партешко и др., 1970), а при недостаточности антиоксидантной защиты это проявляется усилением ПОЛ (Kehrer, Autor, 1974). Л. В. Русяева с соавторами (1978) показали, что под влиянием нагрузки жиром, содержащим достаточно высокую долю ненасыщенных кислот, как у запылявшихся, так и у контрольных крыс действительно изменяется соотношение фосфолипидных фракций легочной ткани в сторону ненасыщенности.

Следует учесть, что накопление липоперекисей при силикозе отмечается в фосфолипидной фракции легких, а не в нейтральных жирах (Gabor et al., 1975). Поэтому, как неоднократно отмечалось в наших экспериментах, при дополнительной пероральной жировой нагрузке, сопровождающейся увеличением абсолютного содержания в легких прежде всего нейтральных жиров, отношение продуктов ПОЛ к суммарным липидам снижается, в то время как абсолютное содержание продуктов ПОЛ возрастает. То же происходит и при силикозе без дополнительной жировой нагрузки (за счет усиленного захвата легкими жира из крови), как это показано также в экспериментах Л. М. Безрукавниковой с соавторами (1987). Все это подтверждает, что основным субстратом липопероксидации при силикозе являются фосфолипиды мембран, что служит косвенным аргументом в пользу инициации этого процесса контактирующими с ними частицами диоксида кремния (см. главу 2). Однако последующая цепная реакция усиления ПОЛ, по-видимому, не может не вовлечь и "запасные" липиды клетки; поэтому нельзя исключить, что цитотоксическому повреждению макрофага частицами кремния способствует не только изменение состава структурных липидов, связанное с дополнительным введением в организм ненасыщенных жирных кислот, но и накопление жировых включений в клетке как таковое. С позиций лечебно-профилактической диететики, это важно подчеркнуть потому, что неблагоприятное влияние на силикотический фиброгенез оказывает, очевидно, избыточное потребление любого жира. Тем не менее, особую осторожность следует проявлять в отношении жиров, богатых ненасыщенными кислотами.

Поскольку вопрос о целесообразности контроля количества и качества липидов в рационе больных пневмокониозами и лиц, подвергавшихся воздействию фиброгенных пылей, оказался тесно связанным с проблемой патогенетической роли ПОЛ, естественно, возникает мысль и о возможности регулировать уровень ПОЛ с помощью антиоксидантов. В пользу такой возможности говорят и те эксперименты, которые первоначально проводились не столько в целях поиска средств биологической профилактики и патогенетической терапии пневмокониозов, сколько для того, чтобы выявить антицитотоксическое и антифиброгенное влияние тех или иных антиоксидантов, получить аргумент в пользу того, что усиление ПОЛ действительно является не просто феноменом, сопутствующим развитию пневмокониоза, но существенным звеном его патогенеза. Т. А. Kilroe-Smith

(1974) не обнаружил противокварцевого действия альфа-токоферола (витамина Е), однако, вероятнее всего, это объясняется тем, что препарат использовался в масляном растворе и не учитывалось просиликозогенное действие растительного масла. Когда же в наших экспериментах развитие силикоза у интратрахеально запыленных кварцем крыс при даче довольно больших доз витамина Е сопоставлялось с его развитием у крыс, получавших эквивалентное количество подсолнечного масла, торможение этого развития альфа-токоферолом оказалось совершенно несомненным, хотя по сравнению с крысами, не получавшими дополнительной жировой нагрузки, такого торможения видно не было (Бабушкина и др., 1981). Таким образом, противосиликозогенного действия этого биоантиоксиданта оказалось достаточно лишь для того, чтобы нейтрализовать просиликозогенное действие одновременно получаемого дополнительного жира. Следует, однако, подчеркнуть, что количество жира, получаемого с лечебной дозой витамина Е, для человека составило бы, в отличие о крысы, лишь ничтожную добавку к жирам сбалансированного рациона. С другой стороны, при сниженных дозах альфа-токоферола (приблизительно моделирующих обычную профилактическую дозировку витамина Е для человека) в экспериментах на крысах, получавших кварцевую пыль интратрахеально, его профилактическое действие невелико.

Альфа-токоферол относится к числу относительно слабых антиоксидантов. Его антирадикальное действие особенно выражено по отношению к синглетному кислороду и супероксиданиону; кроме того, он стабилизирует мембранные фосфолипиды, экранируя ненасыщенные жирные кислоты в их составе от действия инициаторов ПОЛ. Можно полагать, что умеренный противосиликотический эффект альфа-токоферола связан с защитой макрофага от цитотоксического действия частиц диоксида кремния в той мере, в какой это действие обусловлено усилением ПОЛ. Действительно, нами было показано, что перитонеальные макрофаги, полученные от крыс, которым на протяжении 2 мес вводили масляный раствор витамина Е в той же дозировке, что и в упомянутом выше эксперименте с интратрахеальным введением кварца (по 500 мг/кг внутрижелудочно 3 раза в неделю), отличаются от макрофагов контрольных крыс, получавших эквивалентное количество подсолнечного масла, не только сниженным содержанием малонового диальдегида (МДА), но и повышенной резистентностью как к прооксидантному, так и к повреждающему действию стандартного кварца. При их инку-



бации с последним в меньшей степени нарастало содержание МДА, ниже была доля нежизнеспособных клеток в тесте с трипановым синим и меньше угнетена ТТС-редуктазная активность культуры. Однако следует сказать, что эти появления цитозащитного действия были весьма умеренными, особенно если сравнивать их с защитным эффектом глутамата в аналогичных экспериментах, описанных в предыдущем разделе.

Поскольку речь зашла о глутамате, напомним, что нами уже отмечалась возможность участия в механизмах его противокварцевого цитозащитного действия, помимо подробно рассмотренных ранее, также и антиоксидантного эффекта, вероятнее всего, опосредованного через синтез глутатиона. Действительно, мы нашли, что в макрофагах, взятых от крыс, получавших в питье ГН, не только несколько снижено содержание МДА, но и значимо повышены содержание восстановленного глутатиона и активность глутатиопероксидазы. Под влиянием инкубации с кварцем не только нарастает содержание МДА, но и снижается содержание восстановленного глутатиона, в культуре же макрофагов от крыс, получавших глутамат, оба эти сдвига выражены значимо меньше, чем в макрофагах от контрольных крыс.

Что же касается противокварцевого цитозащитного эффекта альфа-токоферола, то оно обнаруживается и при действии на макрофаги в культуре (Ciugudeanu et al., 1980).

В эксперименте Л. Г. Бабушкиной с соавторами (1981) ослабление фиброгенного действия интратрахеально введенного кварца было получено под влиянием п/к инъекций водного раствора селенита натрия, причем оно было вполне существенным при сравнении не только с группой, получавшей подсолнечное масло, но и с группой крыс, у которых силикоз развивался без каких-либо потенцирующих воздействий. Биоантиоксидантная активность селена также связана с глутатионовой антиоксидантной системой: этот элемент входит в активный центр глутатионпероксидазы, участвующий в восстановлении перекисей жирных кислот и перекиси водорода. При введении селенита в среду инкубации макрофагов с частицами кварца нами было найдено, что он в той или иной степени снижает цитотоксичность последних и вызываемое ими усиление ПОЛ. Однако наибольшее противокварцевое защитное действие дали те концентрации (50 и 100 мкМ), в которых сам селенит уже проявляет собственную цитотоксичность для контрольных культур без кварца. В сходном эксперименте S. Gabor с соавторами (1985) также нашли, что эффективная по антиоксидантному и цитоза-

щитному противокварцевому действию концентрация 100 мкМ обладает сама некоторой токсичностью для культуры макрофагов, в то время как совершенно безвредная для нее концентрация 1 мкМ оказалась неэффективной. М. Ciugudeanu с соавторами (1984) нашли лишь незначительное усиление такого цитозащитного действия селенита в комбинации с альфа-токоферолом. Однако при интратрахеальном запылении крыс подобная комбинация оказалась заметно более эффективной в отношении противосиликотического действия, чем каждый из этих антиоксидантов в отдельности (Бабушкина и др., 1981).

В проведенном нами эксперименте по схеме: предварительное введение селенита (120 мкг/кг подкожно 3 раза в неделю на протяжении 2 мес) — получение перитонеальных макрофагов, воздействие на них стандартного кварца *in vitro* — не только не было получено того защитного эффекта, который при аналогичном испытании давал токоферол, но, напротив, оказалось усиленным цитотоксическое и прооксидантное действие кварцевых частиц. По-видимому, примененная доза, хотя и была эффективной в эксперименте с интратрахеальным введением большой дозы кварцевой пыли, не оказывая при этом заметного токсического действия на организм в условиях резкого усиленного ПОЛ (и, соответственно, повышенной потребности в антиоксидантах), оказалась, однако, токсичной для нормальных крыс, Это указывает на необходимую осторожность в выборе доз антиоксидантов вообще и селенита в частности для экспериментального моделирования профилактического их применения, которое должно начинаться еще до отложения в легких значительного количества пыли, обладающей прооксидантным действием.

Такой хронический ингаляционный эксперимент был проведен нами на крысах, ингалировавших кварцевую пыль при средней концентрации приблизительно 90 мг/м на протяжении 2, 4 или 8 мес. Селенит натрия в дозе, соответствующей 5 мкг/кг в день, вводился в виде водного раствора через желудочный зонд 3 раза в неделю; те же крысы получали тем же путем масляный раствор альфа-токоферола ацетата в дозе, соответствующей 150 мг/кг в день. Наряду с интактной контрольной группой исследования проводились на группе крыс, ингалировавших ту же пыль и получавших подсолнечное масло (в объеме, равном объему масляного раствора витамина Е в основной группе), и на группе крыс, ингалировавших ту же пыль без каких-либо дополнительных воздействий. Под влиянием запыления (особенно на фоне дополнительной жировой нагрузки) происходило

усиление ПОЛ, опережающее процесс коллагенообразования, так что к концу эксперимента количество МДА в легочной ткани было на 142,5% выше контрольного, а количество оксипролина — всего на 57,8%<sup>3</sup>.

Тормозящее силикозогенез действие антиоксидантного комплекса было выражено менее резко, чем в ранее рассмотренном интратрахеальном эксперименте, однако не вызывало сомнений и нарастало по мере продолжения экспозиции. К кошту ее оно проявлялось и по сдвигам отношения НЛ/АМ в бронхо-альвеолярном лаваже, и по увеличению массы легких и содержания в них оксипролина. Что же касается показателей содержания МДА и конъюгированных диенов в легочной ткани, то они были во все сроки эксперимента в группе, получавшей антиоксиданты, ниже, чем в двух остальных запылявшихся группах. Таким образом, эффект торможения ПОЛ, усиливаемого при запылении, также несколько опережает эффект торможения фиброгенеза, но причинно-следственная связь между ними является высоко вероятной, с учетом всех ранее рассмотренных данных. Вновь подчеркнем, однако, что в целом защитный эффект значительно слабее эффекта глутамата при испытании его на аналогичной экспериментальной модели, описанном в предыдущем разделе этой главы.

В этом эксперименте было найдено, что параллельно с активацией ПОЛ при хронической ингаляционной кварцевой экспозиции происходит повышение активности естественной антиоксидантной системы (АОС) легочной ткани в основном за счет прироста абсолютного содержания липидорастворимых, в меньшей степени — за счет водорастворимых биоантиоксидантов. Этот факт, в целом соответствующий некоторым данным об активации АОС при интратрахеальном запылении (Иванова и др., 1980; Zsoldos et al., 1983), прежде всего интересен потому, что показывает: нарастание ПОЛ при силикозе не есть вторичный результат угнетения АОС, а напротив, выявляется, несмотря на ее актива-

<sup>3</sup> Это опережение, очевидно подтверждает связь усиления ПОЛ с дофибропатическим (макрофагальным) звеном патогенеза силикоза. Однако при далеко зашедшем фиброзе, изолирующем часть накопившейся пыли от повторного контакта с макрофагами, картина может измениться, и как показывают данные интратрахеальных экспериментов, коллагенообразование обгоняет активацию ПОЛ. Объединяя данные ингаляционного и интратрахеального экспериментов, можно было получить следующую зависимость:  $y = 0,568x^2 - 1,487x + 2,061$ , где  $x$  — отношение содержания МДА в запыленных легких к таковому в контрольных,  $y$  — аналогичное соотношение для оксипролина.

цию. Сама же активация, очевидно, развивается в качестве вторичного компенсаторного механизма в ответ на усиление ПОЛ в легких. Вероятнее всего, такая компенсация осуществляется за счет мобилизации физиологических ресурсов АОС организма, так как позднее нами было показано, что при интратрахеальном введении кварца повышается активность АОС плазмы крови крыс, но снижается антиокислительная активность печеночной ткани. Данные Л. М. Безрукавниковой с соавторами (1987), также полученные на интратрахеальной модели силикоза, наводят на мысль о возможности последующего истощения этих ресурсов, поскольку после периода значительного повышения активности АОС легких появилась тенденция к ее снижению.

Все эти соображения внушают мысль о желательности "поддержать" АОС организма введением дополнительных антиоксидантов, тем более, что даже при ингаляционной пылевой экспозиции рассматриваемая компенсация оказывается явно недостаточной для легочной ткани, в которой, несмотря на повышение активности АОС, усиление ПОЛ все же нарастает. В обсуждаемом ингаляционном эксперименте именно эта "поддержка" и была в определенной мере достигнута. Концентрация липорастворимых антиоксидантов была начиная с 4-месячного срока эксперимента в ткани легких крыс, получавших антиоксидантную комбинацию, статистически значимо и примерно вдвое выше, чем у крыс, запылявшихся на фоне введения подсолнечного масла, и примерно в 1,5 раза выше, чем у крыс, запылявшихся без дополнительных воздействий. Концентрация же водорастворимых антиоксидантов, мало изменявшаяся под влиянием самого запыления (на фоне действия масла или без него), именно с этого срока не зависела и от дачи антиоксидантов. В первый, 2-месячный срок исследований у запылявшихся крыс, получивших ангиоксиданты, была, напротив, значимо повышена концентрация водорастворимых, но не изменена концентрация липидорастворимых компонентов АОС легочной ткани по сравнению с такими же крысами, получавшими масло. Поскольку селенит водорастворим, эти результаты говорят о том, что повышение АОС легких не есть простой результат накопления в них вводимых антиоксидантов, а опосредовано через общее повышение ресурсов АОС организма.

Вместе с тем напомним результаты проведенного позднее эксперимента, рассмотренные в предыдущей главе, а именно то обстоятельство, что состояние отмобилизованности АОС организма до начала хронической пылевой экспозиции может быть существенно неодинаковым у разных особей, причем низкая ис-

ходная активность АОС способствует развитию силикоза. По-видимому, профилактическая эффективность биоантиоксидантов может оказаться наиболее высокой именно в этом случае.

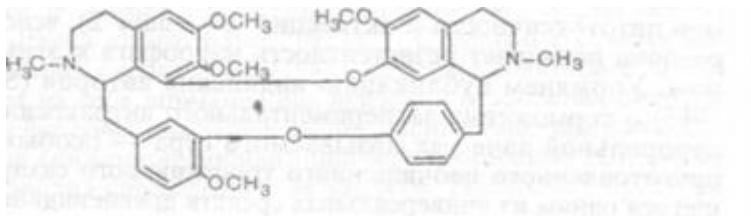
Резюмируя сведения, приведенные в этом разделе, можно прийти к выводу о целесообразности дальнейшего поиска эффективных и безопасных средств, направленных на сдерживание усиленного под влиянием фиброгенной пыли перекисного окисления липидов в легочных макрофагах. Однако, помня о достаточно узких зонах полезного действия экзогенных антиоксидантов и об опасности их передозировки при хроническом применении, мы полагаем, что для целей профилактики наибольшее значение имеет рационализация пищевых рационов, направленная на разумное ограничение содержания в них прооксидантов (в первую очередь ненасыщенных жирных кислот) и повышение содержания естественных биоантиоксидантов, в том числе различных витаминов, обладающих антиоксидантными свойствами (не говоря уже о глутамате).

Эти же установки справедливы и для разработки рационов лечебного питания больных силикозом. Найдет ли в их лечении место также применение искусственных антиоксидантов, покажут дальнейшие поиски в этом направлении.

### НЕКОТОРЫЕ ДРУГИЕ ПРОТИВОСИЛИКОТИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА

Следует хотя бы кратко рассмотреть некоторые литературные данные, касающиеся противосиликотических средств, механизм действия которых не всегда ясен, но эффективность показана в ряде экспериментальных исследований. При этом мы ограничимся лишь теми из них, которые продолжают изучаться, а в некоторых случаях уже находят клиническое применение.

К таким средствам относится, в частности, тетрандрин — алкалоид, выделенный китайскими исследователями из растения *Stephania tetrandra* S. Moore и представляющий собой бисбензилхинолин:



По данным китайских и западногерманских авторов, полученным при пероральном введении тетрадринна крысам после интратрахеального введения кварцевой пыли, этот препарат не только существенно тормозит развитие силикоза, но и вызывает его частичную инволюцию, если терапия начата через 1—2 мес после запыления (Bingei et al., 1983; Xiufen et al., 1983; Schlipkötter, Idel, 1983; Schlipkötter, 1986; Idel, 1989).

В КНР с 1976 г. проводится и клиническое испытание тетрадринна (Li, Hu, 1988). По данным, опубликованным H.W. Schlipkötter в 1986 г., терапию эту (по 100 мг тетрадринна 2 раза в день) получали 240 больных, и в 52 случаях отмечалось улучшение. Вместе с тем наблюдались и такие побочные эффекты, как кожная пигментация, нарушения печеночных функций, диарея, брадикардия, а в эксперименте W.Z. Whong с соавторами (1988) нашли, что хотя сам по себе тетрадрин является лишь слабым мутагеном, однако он более чем на 100% усиливает мутагенный эффект бенз (а) пирена, сигаретного дыма и т. п. Все это исключает возможность профилактического применения препарата и даже, на наш взгляд, ставит под сомнение разумность его использования в лечебных целях, разве что при непосредственно угрожающих жизни формах силикоза.

По мнению H.W. Schlipkötter (1986), противосиликозогенное действие тетрадринна связано с его вмешательством в метаболизм коллагена, однако характер этого вмешательства не уточняется. С другой стороны, V. Castranova с соавторами (1988) показали, что пероральная дача препарата крысам в течение 30 дней перед интратрахеальным введением кварца подавляет вызванное последним усиление секреции перекиси водорода альвеолярными макрофагами, активированными зимозаном. Действуя же тетрадринном на АМ в культуре, авторы нашли подавление целого ряда феноменов активации, вызываемых частицами диоксида кремния. Независимо от того, являются ли эти феномены вторичными по отношению к повреждению части клеток или истинным эффектом взаимодействия пылевых частиц с мембранами макрофагов при общности молекулярных механизмов цитотоксичности и активации (см. главу 2), ясно, что тетрадрин повышает резистентность макрофага к этим механизмам. Упомянем публикацию индийских авторов (Sahu et al., 1988) о торможении экспериментального антракосиликоза при пероральной даче так называемого гура — особым образом приготовленного неочищенного тростникового сахара, являющегося одним из универсальных средств древнеиндийской меди-

цины. Гур содержит, помимо сахарозы и других углеводов, также приблизительно 20—43 мг небелкового азота, каротин, ряд витаминов, различные микроэлементы, однако для каких-либо гипотез о механизмах его защитного действия оснований пока недостаточно. Возможно, речь идет об общем повышении неспецифической сопротивляемости организма (в пользу чего говорят некоторые отмеченные авторами физиологические сдвиги), следует подчеркнуть, что в целом вопрос о влиянии на развитие пневмокониоза подобного рода "общеукрепляющих средств" экспериментально изучен недостаточно. Определенные указания на возможное профилактическое значение факторов, повышающих общую сопротивляемость организма, скорее дает эпидемиологический анализ причин индивидуальной варибельности восприимчивости к силикозу у человека, рассмотренный в главе 7.

Едва ли профилактическое, но, вполне возможно, терапевтическое значение имеют экспериментальные данные о торможении развития силикоза большими дозами йодистого калия (Петрова и др., 1974; Аронова, Кацнельсон, 1982), причем этот эффект оказался сопоставимым с эффектом PVPNO. Механизм противосиликотического действия иода не был изучен, однако известно, что иод стимулирует биоэнергетические процессы в клетке, возможно, через стимуляцию гормональной функции щитовидной железы. Между тем Б. С. Родкина (1964) уже обнаружила торможение экспериментального силикогенеза под влиянием тироксина. Использование иода как одного из средств лечения атеросклероза в клинической медицине известно очень давно, хотя механизм его действия и в этом случае не очень ясен. В настоящее время нами совместно с Ю. В. Пластининой показано также торможение развития силикоза у крыс при экспериментальном моделировании йодных ванн.

Немалый интерес привлекло к себе экспериментальное доказательство возможности существенно затормозить развитие силикоза и антракосиликоза ингаляциями различных растворимых соединений алюминия (хлорид, лактат, хлороксиаллантаоинат). Публикаций на эту тему весьма много; укажем для примера на работы W. T. Ulmer с соавторами (1964), W. Weller (1977), L. Le Bouffant с соавторами (1977), J. C. Martin с соавторами (1979), R. Dubois с соавторами (1988), R. Bégin с соавторами (1989). Обращают на себя внимание все признаки ослабления цитотоксического действия кварцевой пыли: уменьшение задержки ее в легких при сниженной мобилизации МА и особенно НЛ, торможение развития силикотических узелков. Поскольку предвари-

тельная обработка пыли теми же соединениями снижает ее фиброгенность, обычно предполагается, что их действие *in vivo* также связано с сорбцией ионов Al на поверхности пылевых частиц. Снижения фиброгенности кварца при сорбции на нем самых различных металлоионов удавалось добиться многим исследователям, однако, насколько нам известно, только соли алюминия испытывались в виде гидроаэрозолей, ингалируемых животными, и предлагались для профилактики или лечения пневмокониозов.

Согласно краткому сообщению Q. Li, T. Ни (1988), "препараты алюминия" применяются для лечения силикоза в КНР начиная с 1975 г. Информация авторов о том, что лечение силикоза, особенно острого, оказалось успешным, относится, однако, ко всем используемым в Китае средствам (в том числе PVPNO и тетрадрину), но данных об эффективности конкретно алюминотерапии мы пока не нашли. С другой стороны, токсичность растворимых соединений алюминия заставляет, как мы полагаем, относиться с особой осторожностью к их терапевтическому применению и особенно к предложениям массовой алюмопрофилактики, основывающимся на описанных выше экспериментальных данных и на том, что в отличие от некогда применявшейся для таких профилактических ингаляций алюминиевой пудры эти соединения не создают опасности развития алюминиевого пневмокониоза. Однако в токсикологических экспериментах обнаруживается прогрессирующее поражение ЦНС, гонадотоксическое и эмбриотропное действие; у больных на длительном гемодиализе повышается содержание алюминия в крови, с чем связывают развитие энцефалопатии и других нейротоксических эффектов, а также остеопении и тяжелой микроцитарной анемии (см. обзоры А. П. Авцына (1986) и S. Brusewitz (1984)).

## АЭРОЗОЛЬНАЯ ПРОФИЛАКТИКА

Нами уже упоминались примеры, свидетельствующие о возможности и целесообразности ингаляционного применения некоторых средств патогенетической терапии и/или биологической профилактики пневмокониозов, в частности PVPNO<sup>4</sup>, глута-

<sup>4</sup> Выше шла речь об ингаляционной терапии силикоза этим препаратом в клинической практике КНР, но в литературе имеются упоминания и о профилактическом применении таких ингаляций в ФРГ, а также о высокой их эффективности в эксперименте (Weller, 1977; Vyskocil, 1978).



мината натрия и соединений алюминия. Во всех этих случаях такое применение имеет целью обеспечить прямое вмешательство в то взаимодействие между пылевыми частицами и легочными (в первую очередь альвеолярными) макрофагами, которое лежит в основе патогенеза силикоза и в различной мере — других пневмокозиозов. С позиций биологической профилактики наибольшее значение имеет при этом ослабление цитотоксического повреждения АМ, обеспечивающее более эффективный клиренс частиц, отлагающихся при дыхании в альвеолярной области респираторного тракта. Однако аналогичный эффект дает парентеральное назначение РVPNO, а з случае ГН — и пероральное, т. е. вполне приемлемое в целях профилактики.

Наряду с этим рядом авторов неоднократно предлагалось использовать для профилактики заболеваний, вызываемых промышленной пылью (не только пневмокозиозов, но и хронических воспалительных процессов дыхательных путей) ингаляционное воздействие такими средствами, которые заведомо бесполезны в этом отношении при каком-либо ином способе введения в организм. При этом во многих случаях рассчитывается на прямую стимуляцию механизмов самоочистения легких скорее, чем на их защиту от пылевого повреждения. Однако анализ литературы свидетельствует о недостаточной убедительности многих данных, приводимых в подтверждение эффективности подобных ингаляций.

Необходимо особо остановиться на вопросе о применении щелочных, щелочно-соляных и масляных ингаляций, поскольку такие ингаляции, пожалуй, чаще всего рекомендуются для профилактики или лечения различных заболеваний верхних дыхательных путей и бронхов у рабочих пыльных производств. Имеется в виду их благоприятное действие на слизистую дыхательных путей и ее защитные механизмы, однако при этом чаще всего не затрагивается вопрос о том, как они влияют на задержку пыли в легких и развитие пневмокозиоза. Вместе с тем они нередко предлагаются для систематического применения именно в целях благоприятного воздействия на этот процесс. Так, для профилактики сидеросиликоза щелочные ингаляция были широко внедрены на шахтах Кривбасса (Белецкий и др., 1982), чему предшествовал эксперимент на крысах (Белецкий и др., 1965). Однако Б. А. Кацнельсон (1983) отметил ряд неубедительных моментов как в результатах этого эксперимента, так и в эпидемиологических данных, которые, по мнению авторов, свидетельствуют об эффективности щелочно-аэрозольной профилактики у шахтеров.

Противосиликотическое влияние гидроаэрозоля щелочно-соляной минеральной воды "Винцентка" (близкой по составу к воде источника Эссенуки №4) неоднократно оценивалось в экспериментах чехословацких исследователей, однако результаты этих оценок крайне противоречивы и положительный эффект наблюдался далеко не всегда (Vyskočil, 1978; Škoda et al., 1982). Методические рекомендации МЗ ГрССР (1984) "Ингаляционные средства и методы для профилактики и лечения пылевых бронхитов и пневмокониозов" рекомендуют применение минеральной воды "Боржоми", которая якобы "способствует эмиграции макрофагов, лейкоцитов и других иммунных клеток", "повышает активность мерцательного эпителия", "экранирует поверхностные факторы кварцевых частиц", однако ни одно из этих замечательных качеств не подтверждено какими-либо экспериментальными данными. В этом же документе рекомендованы с той же целью различные искусственные щелочно-солевые растворы (например 2%-й бикарбоната и 1%-й хлорида натрия с добавлением мятной воды).

Влияние масляных ингаляций на развитие силикоза до экспериментов, о которых пойдет речь ниже, насколько нам известно, никем не изучалось, а между тем они по различным отоларингологическим показаниям достаточно широко используются для лечения рабочих "пыльных" профессий. Предполагая достижение частью мельчайших капелек масла альвеолярной области и их фагоцитирование макрофагами, нельзя было не высказать опасения, что такая "жировая нагрузка" последних окажет на развитие силикоза столь же неблагоприятное воздействие, как и приводящая к аналогичному эффекту переральная дача избыточного жира (см. выше).

Полагая, что ингаляции улучшают самоочищение респираторного тракта от пыли, практически ни один экспериментатор не исследовал, как именно влияют они на физиологические механизмы самоочищения, особенно на тот, который определяет степень задержки пыли в легочной паренхиме и тем самым наиболее важен для защиты от пневмокониоза, т. е. на реакцию альвеолярного фагоцитоза (РАФ). Показанная же в главе 1 тонкая ауторегуляция РАФ и приведенные там факты, свидетельствующие о том, что избыточная мобилизация фагоцитоспособных клеток может способствовать не повышению, а снижению эффективности клиренса, указывают на необходимость особого внимания к состоянию этого механизма при экспериментальном испытании любого предположительно профилактического воз-

действия на восприимчивость организма к пневмокониозу, а тем более — воздействия ингаляционного.

Исходя из этих соображений, Л. И. Привалова (1983, 1986) провела серию экспериментов в целях испытаний на основе единой методики действия на легкие крыс, как не подвергаемых, так и подвергаемых пылевой экспозиции, именно тех наиболее часто рекомендуемых типов ингаляционной профилактики, о которых шла речь выше. В качестве щелочного ингалята использовался тот же 3%-й раствор карбоната калия, что и в эксперименте В. С. Белецкого с соавторами (1965); в качестве щелочно-соляного — раствор, содержащий 1% хлорида и 2% бикарбоната натрия (соотношение, наиболее часто рекомендуемое для ингаляций), в качестве масляного — оливковое рафинированное масло. Отметим, что соотношение между ионами  $\text{Cl}^-$  и  $\text{HCO}_3^-$  в щелочно-соляном растворе примерно соответствует таковому в воде "Винцентка", но концентрация их в этой минеральной воде примерно в 4 раза ниже.

Для экспериментальных групповых ингаляций этих средств был приспособлен серийный индивидуальный аэрозольный ингалятор. Крысы, подвергавшиеся ежедневно 5-часовой пылевой (кварцитной) экспозиции, получали спустя приблизительно 20 мин 15-минутную "профилактическую ингаляцию", как и крысы, не помещавшиеся в пылевую камеру. Средние концентрации пыли в камере в разных экспериментах варьировали в пределах 90 — 140  $\text{мг/м}^3$ , но всегда были совпадающими для групп, получавших и не получавших "профилактическую ингаляцию". Со всеми тремя ингалятами был проведен кратковременный (10-дневный) эксперимент по этой схеме в целях оценки характера влияния ингалируемых средств на клеточный состав БАЛ через 18 ч после завершающей пылевой экспозиции и/или гидроаэрозольной ингаляции, а с маслом и щелочно-соляным раствором — также дополнительный эксперимент для изучения динамики РАФ в течение суток после разовой ингаляции (без пылевой экспозиции). Отсутствие существенного положительного эффекта щелочной ингаляции позволило отобрать лишь щелочно-соляную и масляную для хронического (6-месячного) эксперимента по той же схеме.

На первом, кратковременном этапе исследования были получены некоторые обнадеживающие результаты. Как щелочно-соляная, так и масляная ингаляции дали снижение показателя НЛ/АМ у запылявшихся крыс за счет меньшей мобилизации нейтрофильных лейкоцитов. Вероятнее всего, этот эффект от-

ражал прежде всего более эффективное освобождение альвеолярной области от цитотоксичных пылевых частиц за первые часы после ингаляции и тем самым — уменьшение сдвига РАФ, характерного для действия таких частиц, к фиксированному моменту проведения бронхоальвеолярного лаважа. Действительно, в упомянутом дополнительном эксперименте показано, что после масляной ингаляции у интактных крыс происходит преходящее повышение числа АМ в БАЛ; в случае масла это легко объяснить известным стимулирующим влиянием его на миграцию макрофагов (Smith, Stuart, 1975). Наряду с этим в случае щелочно-соляных ингаляций снижение НЛ/АМ могло отражать и антицитотоксическое (противокварцевое) действие, поскольку среднее число фагоцитированных пылинок в единичном АМ было значимо повышенным, а доля дегенерированных АМ при этом не только не возросла, но даже несколько снизилась. То обстоятельство, что в нераспавшемся состоянии может быть обнаружен макрофаг с повышенным содержанием частиц, уже само по себе говорит о повышении его резистентности к цитотоксическому действию этих частиц. В свою очередь, этот эффект позволяет ожидать более эффективного макрофагального клиренса пыли. На фоне масляных ингаляций, как и предполагалось, имела место противоположная тенденция.

В условиях хронического эксперимента влияние тех же ингаляций на РАФ, исследованную в конце экспозиционного периода, оказалось существенно иным. Щелочно-соляная ингаляция заметно не изменила ни один из цитотоксических показателей БАЛ, а масляная привела к существенному усилению мобилизации нейтрофилов с повышением (по сравнению с крысами, ингалировавшими только пыль) показателя НЛ/АМ. По-видимому, во втором случае взял верх эффект усиленного разрушения макрофагов и связанной с этим мобилизации НЛ, однако начальный период благоприятного влияния масляной ингаляции на РАФ, отмеченной выше, проявился в том, что в данной группе накопление кварца в легких оказалось несколько сниженным. Было незначительно сниженным и содержание оксипролина в легких, но, вероятнее всего, это отражает отмеченное при гистологическом исследовании легких преимущественное развитие процесса по типу альвеолярного липопроотеиноза (см. главу 6), что никак нельзя считать благоприятным результатом.

Щелочно-соляные ингаляции дали лишь тенденцию к снижению содержания в легких оксипролина, а также массы легких и лимфоузлов, наряду с тенденцией к повышению содержания ли-

пидов (имевшей место и при масляных ингаляциях). Однако у незапылявшихся крыс неблагоприятные сдвиги всех этих показателей по сравнению с контрольными заставляют думать о некотором пульмонотоксическом действии самого ингалята при хроническом его воздействии. Можно полагать, что наложение вредных эффектов такого воздействия не дало проявиться тому противосиликотическому эффекту щелочно-солевых ингаляций, которого следовало ожидать, судя по результатам кратко-временного испытания.

В целом же результаты рассмотренных исследований не позволяют считать обоснованным внедрение всех испытанных ингаляций в практику при работе в пыльных условиях. Хотя дальнейший поиск ингаляционных воздействий, стимулирующих механизмы самоочистки, безусловно целесообразен, но мы полагаем наиболее перспективными средства иного рода, а именно те, которые повышают резистентность АМ, т. е. позволяют поднять эффективность клиренса, не только не усиливая расход клеточных ресурсов организма, но даже сокращая его.

## **МЕТОДОЛОГИЯ ОТБОРА И ИСПЫТАНИЯ НОВЫХ СРЕДСТВ ЛЕЧЕНИЯ И ПРОФИЛАКТИКИ ПНЕВМОКОНИОЗОВ**

Наш собственный опыт и обобщение опыта других исследователей позволяют говорить об определенной оптимальной стратегии поиска и испытания средств патогенетической терапии и биологической профилактики пневмокониозов.

Прежде всего отметим, что в любой из рассматриваемых ниже моделей наиболее целесообразно начинать с испытания противокварцевого действия таких средств, используя высоко дисперсные и достаточно свободные от примеси образцы диоксида кремния. Именно на фоне резко выраженного цитотоксического и фиброгенного действия наиболее ясно проявляется защитный эффект, искать который по отношению к менее агрессивным пылям при отсутствии противокварцевой защитной эффективности едва ли целесообразно. Во всяком случае, это справедливо до тех пор, пока не будут получены достаточные основания к поиску строго специфических средств, воздействующих на детально изученные особые механизмы вредного действия асбестовых, углеродистых и т. п. пылей. Как уже подчеркивалось в начале этой главы, пока для такого изначально узконаправленного поиска глубоких оснований нет, и если имеются примеры

малой защитной эффективности по отношению к названным пылям средств, эффективно защищающих от действия кварца, то примеры обратного характера нам не известны.

Наиболее удачной моделью для первичного скрининга тех препаратов, от которых имеется основание ожидать цитопротекторного действия (независимо от его предполагаемого механизма), является цитотоксическое действие оксида кремния на крысиные перитонеальные макрофаги *in vitro*, измеряемое после преинкубации клеток с этим препаратом в различных концентрациях и в контрольных культурах. Выбор концентраций облегчается и их диапазон может быть сужен, если известны соответствующие данные для веществ, близких по структуре и/или механизмам протекторного действия. Доза кварца и длительность инкубации с ним подбираются так, чтобы обеспечить достаточно выраженный эффект повреждения контрольной культуры; использование стандартного образца (или хотя бы постоянного в рамках данной лаборатории) избавляет от повторных поисков оптимальных условий воздействия. В принципе могут использоваться любые показатели повреждения макрофага, названные в главе 5, а как свидетельствует упомянутый выше пример изучения действия тетрадрина, и показатели макрофагальной активации в присутствии кварца. Однако, как и для сравнительной оценки цитотоксичности разных пылей, для тестирования цитопротекторного действия тех или иных препаратов вполне годится простой и легко воспроизводимый тест на жизнеспособность по невключению трипанового синего. Если же испытываются вещества, предположительно обладающие антиоксидантным действием, одновременно следует оценить их влияние на присущий диоксиду кремния эффект усиления ПОЛ в культуре макрофагов (проще всего — по накоплению МДА).

Те же тесты на перитонеальных макрофагах *in vitro* используются на следующем этапе отбора препаратов, методология которого неоднократно упоминалась выше. Необходимо выяснить, обладает ли цитопротектор, эффективный при прямом действии на макрофаг в культуре, такой же эффективностью при введении его в организм в нетоксичных дозах. С этой целью резистентность к цитотоксическому (а при необходимости — и к прооксидантному) действию диоксида кремния перитонеальных макрофагов от крыс, получавших этот препарат, сопоставляется с таковой макрофагов от контрольных крыс. Учитывая, что речь идет о поиске средств заведомо длительного применения, такой эксперимент целесообразно рассчитывать на срок

около 2—4 мес, однако при отсутствии положительного эффекта за первые 1—2 нед его нет смысла продолжать. В некоторых случаях, когда инкубация макрофагов *in vitro* с исследуемым препаратом затруднена (например, отсутствием его водорастворимой формы), этот эксперимент выступает в качестве первого этапа испытаний.

Только вещества, способность которых к повышению резистентности макрофага при действии *in vivo* подтверждается на такой модели, заслуживают дальнейшего исследования в хроническом эксперименте. При этом имеется в виду только ингаляционный эксперимент, поскольку один из результатов защиты макрофага, а именно повышение эффективности клиренса пыли, практически отсутствует после интратрахеального введения тех доз кварца, которые достаточны для развития выраженных силикотических изменений в легких нелеченных крыс. Тем самым профилактическая эффективность препарата в целом на интратрахеальной модели оказывается недооцененной, и, как показывает наш опыт изучения глутамата, все равно потребуется последующее использование ингаляционной. Лишь в случае применения средств, от которых ожидается иной (т. е. не связанный с защитой макрофага) механизм противосиликотического действия, целесообразно начинать с испытания при интратрахеальном введении пыли. Эта же модель (как и модель первого этапа) может быть использована для оценки эффекта прямой сорбции того или иного вещества на частицах пыли, если имеются основания полагать, что такой механизм играет существенную роль.

В хроническом эксперименте препарат вводится тем путем, который предполагается использовать в клинической или профилактической практике. Выбор дозировки и схемы его назначения обосновывается применительно к особенностям каждого средства. Новые средства требуют обычной для лекарственной токсикологии экспериментальной оценки побочных эффектов, но проводить ее требуется, естественно, лишь для веществ, оказавшихся эффективными ингибиторами развития силикоза. Само же это развитие оценивается по обычным критериям: гистологическое исследование, желательно с морфометрией легких и лимфоузлов; сдвиги массы этих органов, содержания в них пыли, оксипролина, липидов; цитологическая характеристика РАФ. Мы приводим здесь лишь минимально необходимый набор показателей, который может быть расширен за счет содержания гликозаминогликанов в легочной ткани, содержания

белка и активности ряда ферментов в бесклеточной фракции БАЛ и т. д.

В случае испытания средств, предназначенных исключительно для ингаляционного применения, отбор и испытания также необходимо проводить поэтапно в целях ограничения наиболее трудоемких хронических экспериментов только теми случаями, в которых имеются основания ожидать положительного результата, при этом может быть рекомендована следующая принципиальная схема.

На 1-м (скрининговом) этапе изучается влияние ингалируемого вещества на РАФ как у крыс, подвергаемых относительно кратковременной высокой кварцевой экспозиции (например, 7—10 раз по 5 ч в день при концентрации кварцевой пыли порядка  $100 \text{ мг/м}^3$ ), так и у крыс, не подвергавшихся ей, в сопоставлении с характеристиками РАФ у крыс группы, подвергнутой только пылевому воздействию, и интактной контрольной группы. Ценная информация может быть получена в дополнительном эксперименте, прослеживающем динамику клеточного состава БАЛ у незапылявшихся крыс в течение первых суток (например, через 1,6, 12, 24 ч) после однократной ингаляции испытываемого средства. Это позволяет уловить нередко довольно выраженное, но быстро преходящее усиление притока фагоцитирующих клеток в глубокие дыхательные пути, которое может оказаться незамеченным при стандартной постановке исследований с лаважем легких через 24 ч после завершающей ингаляции.

Для последующих испытаний 2-го этапа рекомендуется отбирать только те средства, которые дают (при достаточной статистической значимости) хотя бы один из следующих эффектов: снижение доли явно дегенерированных АМ; повышение доли фагоцитарно активных АМ и/или среднего числа пылевых частиц, поглощенных таким АМ; повышение абсолютного числа АМ в БАЛ либо его снижение, но при сниженном отношении НЛ/АМ; повышение абсолютного числа как АМ, так и НЛ при неувеличившемся отношении НЛ/АМ. (Все это — в группе, получавшей ингаляции на фоне запыления, по сравнению с запылявшейся группой, не получавшей ингаляций. Эффекты воздействия тех же ингаляций на незапылявшихся крыс в основном и дополнительном экспериментах служат для углубления трактовки различий между двумя запылявшимися группами.)

Целью 2-го этапа является влияние тех же средств на задержку кварцевой пыли в легких и трахеобронхиальных лимфо-



узлах при длительных повторных ингаляциях на фоне хронической пылевой экспозиции, а также на развитие силикоза по всем перечисленным выше критериям. Как показывает опыт, при умерщвлении крыс необходимо также проводить бронхо-альвеолярный лаваж и вновь исследовать РАФ, поскольку при длительном воздействии эффект испытываемой ингаляции может отличаться от выявленного в кратковременном эксперименте. Таким образом, этот этап практически идентичен завершающему этапу оценки средств, рассчитанных на защиту макрофага при различных путях введения в организм, описанных выше. Мы не рассматриваем здесь техники экспериментальных профилактических аэрозольных ингаляций, однако следует подчеркнуть, что этой проблеме должно уделяться достаточно серьезное внимание. Эффективность ингаляций, естественно, зависит от степени регионального отложения капелек ингалируемой жидкости в респираторном тракте, а, следовательно, от их распределения по диаметрам (т. е. от дисперсности аэрозоля). Несмотря на определенные межвидовые различия соответствующих количественных закономерностей, наиболее разумным нам представлялось использовать для генерации гидро- или масляных аэрозолей в эксперименте ту аппаратуру, которая в данный период является наиболее распространенной в лечебной практике, т. е. обеспечить наибольшее соответствие характеристик аэрозольной экспозиции в эксперименте и в практических условиях. Вопрос же об оптимальной интенсивности такой экспозиции и даже о ее измерении, по существу, не разработан.

Наконец, малая продолжительность разовой ингаляции (приблизительно 15—20 мин) и ее назначение после каждой пылевой экспозиции определяются как модель реально возможной организации профилактических ингаляций в производственных условиях.

По сравнению с успехами углубленного изучения патогенеза пневмокониозов, достигнутыми за последние десятилетия усилиями многих научных коллективов, достижения биологической профилактики и патогенетической терапии этих заболеваний могут показаться относительно скромными. Однако, если вспомнить, что еще немногим более 30 лет тому назад силикоз и другие пневмокониозы считались неизлечимыми, а экспериментальный поиск терапевтических и профилактических средств не давал ничего для практической медицины, приходится отказаться от столь скептического вывода. Сегодня учение о пневмокониозах не только в состоянии предложить практике достаточно

эффективные средства, ряд которых, как ясно из рассмотренных в этой главе материалов, уже находят применение, но и имеет теоретически обоснованные главные направления их дальнейшего поиска. Именно это и представляет наиболее важный результат анализа механизмов накопления пылевых частиц в легких, их первичного вредного действия на клетку и многочисленных как прямых, так и опосредованных реакций организма на это действие, т. е. в целом — закономерностей патогенеза пневмококиозов. Есть все основания рассчитывать на то, что опережающее развитие исследования этих закономерностей будет способствовать поиску новых методов профилактики и лечения пневмококиозов в уже найденных направлениях, и вполне возможно, что ими будут открыты также какие-то принципиально новые пути этого поиска.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Авербах М. М., Литвинов В. И. Иммунология и иммуногенетика туберкулеза: состояние и перспективы развития исследований // Пробл. туберкулеза. 1989. № 1. С. 65—69.

Авцын А. П. Важнейшие аллюмоины человека // Арх. патологии. 1986. Вып. 48, №5. С. 3—11.

Айзина Н. Л., Волкова А. П. Состояние гуморального иммунитета при профессиональных хронических легочных заболеваниях // Гиг. труда. 1983. № 3. С. 28—31.

Алексеева О. Г. Иммунология профессиональных хронических бронхолегочных заболеваний. М: Медицина, 1987.

Алексеева О. Г., Тамбовцева И. Д., Глотова К. В. и др. Иммунологическая реакция на туберкулин у больных силикозом и силикотуберкулезом // Гиг. труда. 1984. № 12. С. 13—17.

Аронова Г. В. О фиброгенных свойствах пыли жестких электролитов // Патогенез пневмокониозов: Тр. Всесоюз. симпоз. Свердловск, 1970. С. 35—39.

Лронова Г. В., Кацнельсон Б. А. О противосиликотической эффективности отечественного поливиноксида // Гиг. труда. 1974. № 10. С. 48—49.

Аронова Г. В., Кацнельсон Б. А. Йодистый калий как противосиликотическое средство (экспериментальные данные) // Гиг. труда. 1982. №11. С. 47—48.

Аронова Г. В., Бородулина С. Н., Кацнельсон Б. А., Постовский И. Я. О противосиликотической эффективности полимеров с остатками четырехзамещенного аммония // Гиг. труда. 1976. № 11. С. 35—38.

Аронова Г. В., Кацнельсон Б. А. Дальнейшее изучение противосиликотической эффективности фосфатполипиридилэтилметакрилата // Гиг. труда. 1977. №6. С. 49—51.

\* В список не включен ряд работ, на которые даны ссылки.

Аронова Г. В., Бородулина С. Н., Кацнельсон Б. А., Пестовский И. Я. О связи химического строения и противосиликотических свойств в ряду четырехзамещенных аминоэффиров полиметакриловой кислоты (к вопросу о возможности направленного синтеза противосиликотических полимеров) // Гиг. труда. 1980а. № 5. С. 23—25.

Аронова Г. В., Бородулина С. Н., Кацнельсон Б. А. и др. О противосиликотической активности некоторых амидов полиметакриловой кислоты // Гиг. труда. 1982. № 2. С. 15—17.

Аронова Г. В., Величковский Б. Т., Генкин А. М. и др. О противодифиброзном действии глутаминовой кислоты при экспериментальном силикозе и асбестозе // Гиг. труда. 1980б. № 1. С. 12—15.

Архипова О. Г. Изменения свободнорадикального окисления липидов при экспериментальном силикозе и основные направления поиска средств патогенетической терапии // Гиг. труда. 1983. № 10. С. 25—30.

Бабушкина Л. Г. Изменения липидного обмена при силикозе и их роль в развитии соединительной ткани // Патогенез пневмокониозов: Тр. Всесоюз. симпозиум. Свердловск, 1970. С. 124—133.

Бабушкина Л. Г. Влияние длительного кормления крыс различными жирами на развитие соединительной ткани в легких и печени при экспериментальном силикозе // Гиг. и сан. 1974. № 7. С. 28—34.

Бабушкина Л. Г. Роль липидов в патогенезе силикоза // Профессиональные болезни пылевой этиологии. М, 1977. Вып. 4. С. 104—114.

Бабушкина Л. Г., Кацнельсон Б. А., Кислицина Н. С. О воздействии антиоксидантов на нарушения липидного обмена и фиброгенез в легочной ткани при экспериментальном силикозе // Вопр. мед. химии. 1981. № 4. С. 466—469.

Байдосов В. А., Кацнельсон Б. А., Привалова Л. И. Опыт математического исследования принципов оптимального режима ограничения суммарного периода работы при воздействии вредных веществ, способных к материальной кумуляции в организме (на примере задержки пыли в легких) // Математическое моделирование медицинских и биологических систем. Свердловск, 1988. С. 67—78.

Бару А. М. Влияние различной обеспеченности организма витамином С на развитие экспериментального силикоза // Труды 13-го пленума Укр. Респ. Комиссии по борьбе с силикозом. Киев, 1961. С. 32—39.

Беззуб С. Л., Абдырахманова А. А. Некоторые иммунологические сдвиги у рабочих производства графитовых изделий // Гиг. труда. 1985. № 11. С. 41—42.

Беззуб С. Л., Попова Т. Б., Алексеева О. Г. Опыт применения иммунокорректирующих средств у рабочих производств графитовых и асбесто-технических изделий // Гиг. труда. 1988. № 9. С. 27—29.

Безруканикова Л. М., Архипова О. Г., Вознесенская Т. В. Изменения свободнорадикальных реакций перекисного окисления липидов при воздействии промышленных аэрозолей различной фиброгенности // Гиг. и сан. 1987. № 3. С. 80—81.

Белецкий В. С., Волкова В. И., Бродский О. Ё., Дорохин Е. Р. Эффективность применения щелочных ингаляций для профилактики пневмокониозов // Гиг. труда. 1982. № 11. С. 29—34.

Богданская Н. И., Толгская М. С. Профилактическое действие поливинилпиридин-N-оксида разных молекулярных весов на экспериментальный силикоз // Гиг. и сан. 1973. № 4. С. 102—104.

Бурханов А. И., Базилук Л. Т. Цитохимическая оценка функционального состояния альвеолярных макрофагов при действии полиметаллической пыли // Гиг. труда. 1983. № 1. С. 49—50.

Варзина Н. В., Кацнельсон Б. А. О влиянии аутолиза на некоторые аутоиммунные феномены силикоза // Гиг. труда. 1975. № 4. С. 24—27.

Варзина Н. В., Кацнельсон Б. А., Кашкин К. П. К вопросу об антигенной перестройке легких и ее роли в патогенезе экспериментального силикоза // Профессиональные болезни пылевой этиологии. М., 1974. Вып. 2. С. 81—89.

Варзина Н. В., Кацнельсон Б. А., Герасименко А. А., Ельничных Л. Н. К иммунохимическому изучению антигенной структуры легких крыс в норме и при силикозе // Вопросы гигиены труда и профессиональной патологии в металлургии. М, 1972, С. 288—297.

Васильева Е. В. Иммунологическая оценка модели экспериментального бериллиоза // Биол. эксперим. биол. и мед. 1969. № 3. С. 74—78.

Васильева Е. В. Влияние аутоиммунного процесса, направленного против сердечной ткани, при экспериментальном бериллиозе // Гиг. труда. 1971. № 3. С. 54—56.

Васильева Е. В. Изменения в антигенном составе легких при экспериментальном бериллиозе // Биол. эксперим. биол. и мед. 1972. № 2. С. 76—90.

Вейн А. М., Соловьева А. Д., Колосова О. А. Вегетососудистая дистония. М.: Медицина, 1981.

Величковский Б. Т. О первичных молекулярных механизмах действия двуокси кремния на клетки и пути изыскания средств патогенетической профилактики силикоза // Профессиональные болезни пылевой этиологии. М., 1974. Вып. 2. С. 11—20.

Величковский Б. Т. Фиброгенные пыли. Особенности строения и механизмы биологического действия. Горький: Волго-Вят. кн. изд-во, 1980.

Величковский Б. Т. Особенности механизма биологического действия различных видов фиброгенной пыли // Профессиональные болезни пылевой этиологии. М., 1983. С. 8—21.

Величковский Б. Т., Кацнельсон Б. А. Этиология и патогенез силикоза. М.: Медицина, 1964.

Величковский Б. Т., Кацнельсон Б. А. О половых и возрастных различиях восприимчивости к действию силикозоопасной пыли // Гиг. и сан. 1974. № 7. С. 25—28.

Величковский Б. Т., Троицкая Н. А., Ельничных Л. Н. К вопросу о механизме фиброгенного действия углеродсодержащих пылей // Гиг. труда. 1979. № 5. С. 1-4.

Величковский Б. Т., Владимиров Ю. А., Коркина Л. Г., Сулова Т. Б. Физико-химический механизм взаимодействия фагоцитирующих клеток с фиброгенными пылями // Вест. АМН СССР. 1982. № 10. С. 45—51.

Величковский Б. Т., Герасименко А. А., Соколова С. Л., Варзина Н. В. О химической природе антигенное<sup>TM</sup> и антигенных свойствах кварцевой пыли // Патогенез пневмокозиозов. Свердловск, 1970. С. 239—246.

Величковский Б. Т., Коркина Л. Г., Сулова Т. Б. и др. Основные молекулярные механизмы цитотоксического действия фиброгенных выделений // Вестн. АМН СССР. 1988. № 1. С. 7—14.

Величковский Б. Т., Коркина Л. Г., Черемисина З. П., Сулова Т. Б. Механизм иницирования и роль свободных радикалов в цитотоксическом воздействии фиброгенных пылей на макрофаг // Борьба с силикозом. М., 1986. Т. 12. С. 174—187.

Винарик Э. М., Новикова Л. А., Донченко Л. И., Остапенко В. В. О роли функционального состояния тучноклеточного аппарата, тромбоцитоза и свертывающей системы крови и патогенезе антракосиликоза // Гиг. труда. 1977. № 8. С. 51—52.

Герасименко А. А., Кацнельсон Б. А. Иммунологические процессы при силикозе // Иммунология профессиональных поражений (при воздействии промышленной пыли и ядов) / Под ред. О. Г. Алексеевой. М., 1976. С. 24—10.

Готов Н. А., Маевский Е. VI, Ястребов А. П. Влияние глутамата натрия на эритропоэз и энергетический обмен некоторых тканей при введении в организм кобальта // Вопросы реактивности и физиологии состояния организма: Тр. конфер. Урал, межобл. о-ва патофизиологов. Свердловск, 1972. Т. 8. С. 36—39.

Готова К. В., Сенкевич Н. А., Калитиевская Т. Н. и др. Результаты клинической апробации поливяноксида при силикозе // Гиг. труда. 1981. № 8. С. 14—17.

Голиков С. Н., Саночки И. В., Тиунов Л. А. Общие механизмы токсического действия. Д.: Медицина, 1986.

Гольдельман А. Г., Зислин Д. М., Кацнельсон Б. А. и др. О некоторых эпидемиологических особенностях силикотуберкулеза // Гиг. труда. 1989. № 8. С. 10—13.

Горкин В. З. Модификация моноаминоксидаз типа А и ПОЛ в био-мембранах // Биомембраны. Структура. Функция. Мед. аспекты. Рига, 1981. С. 63—72.

Гриднева Н. В., Дейнега В. Г., Талакин Ю. Н. Влияние воздействия угольной пыли на обмен гистамина и серотонина в организме // Гиг. труда. 1982. № 4. С. 19—22.

Гришина Т. И., Алексеева О. Г., Айзина Н. Л. и др. Механизмы развития иммунозависимого воспаления при силикозе // Вестн. АМН СССР. 1990. № 2. С. 7—12.

Гришина Т. И., Соколов В. В., Лоцилов Ю. А., Ожиганова В. Н. Иммунологические и морфологические аспекты патогенеза биссиноза // Вестн. АМН СССР. 1988. № 10. С. 39—43.

Гросс Н. Ф. Клинико-лабораторные параллели при хронических бронхитах у шахтеров-угольщиков и методы патогенетической терапии Дис. ... канд. мед. наук. М., 1983.

Гросс Н. Ф., Балан Г. М., Мурсалимов З. М., Жумусова Р. А. Кинетика содержания Т и В лимфоцитов при профессиональных заболеваниях легких у шахтеров // Здравоохр. Казахстана. 1979. № 6. С. 15—18.

- Гулый М. Ф. Основные метаболические циклы. Киев: Наук, думка 1968.
- Данченко П. И., Трунова О. А., Дружинина Л. А., Пола К. А. Влияние факторов производственной среды в условиях глубоких угольных шахт на иммунный статус горнорабочих // Гиг. труда. 1988. № 8. С. 53—54.
- Движков П. П. О гистогенезе силикотического узелка в легких//Арх. патологии. 1951. № 6. С. 64—66.
- Деминов А. Г., Коган Ф. М., Ельничных Л. Н. Сравнительная оценка постоянного и интермитирующего действия пыли хризотиласбеста на животных разного пола // Профессиональные болезни пылевой этиологии. М., 1978. Вып. 5. С. 119—128.
- Домнин С. Г., Аронова Г. В., Фомина А. С. О механизме повреждающего действия соединений алюминия // Гиг. труда. 1980. № 5. С. 20—22.
- Донец И. К. Роль качественного состава угольной пыли в развитии антракоза // Оздоровление условий труда, профилактика заболеваний горнорабочих и т. д.: Тез. докл. Республ. конф. Донецк. 1985. С. 127—128.
- Дубовик Б. В., Шадурский К. С., Этлис В. С. Поливинилпиридин-N-оксид // Фармакол. и токсикол. 1969. Т. 32, № 1. С. 226.
- Ерохин В. В. Функциональная морфология респираторного отдела легких. М.: Медицина, 1987.
- Есипова И. К. Пневмосклероз//Арх. патологии, 1989. № 3. С. 3—9.
- Зислин Д. М., Семенова В. И. О причинах раннего развития силикоза// Сборник работ по силикозу. Свердловск, 1956. Вып. 1. С. 99—111.
- Зислин Д. М., Гольдельман А. Г., Кацнельсон Б. А. и др. О терапевтической эффективности поливинооксида при силикозе и силикотуберкулезе // Гиг. труда. 1985. № 11. С. 21—25.
- Иванова А. С. Изменения белково-углеводных компонентов соединительной ткани легких при экспериментальном бериллиозе // Гиг. труда. 1971. №6. С. 32—35.
- Иванова М. Г., Островская И. С. Изучение развития экспериментального силикоза в условиях измененной реактивности организма // Борьба с силикозом. М., 1959. Вып. 4. С. 103—108.
- Иванова А. С., Архипова О. Г., Купина Л. М., Павловская Л. В. Роль свободнорадикальных окислительных реакций в патогенезе силикоза // Вопр. мед. химии. 1980. № 5. С. 595—598.
- Исаева В. А., Базанов Е. А., Спирычев В. Б. Свободнорадикальные процессы и старение соединительной ткани. Влияние высоких доз // Биоантиокислители. М., 1975. С. 135—138.
- Казанцева С. В. Реакции клеточного типа при экспериментальном силикозе // Гиг. труда. 1978. № 9. С. 38—40.
- Караванская Н. А. Динамика агглютининов и глобулинов сыворотки крови иммунизированных животных в условиях низкой температуры среды // Гиг. труда. 1965. № 11. С. 26—29.
- Карапата А. П., Шевченко А. М. Профессиональные болезни легких // Киев: Здоров'я, 1980.
- Кассиль Г. Н. Внутренняя среда организма. М.: Наука, 1983.

Кацнельсон Б. А. О некоторых механизмах комбинированного действия, играющих роль в этиопатогенезе силикоза // Комбинированное действие химических и физических факторов производственной среды. Свердловск, 1972. С. 10—19.

Кацнельсон Б. А. Доказана ли противосиликотическая эффективность щелочных ингаляций? По поводу статьи В. С. Белецкого и соавторов // Гиг. труда. 1983. № 8. С. 58—59.

Кацнельсон Б. А. Некоторые теоретические аспекты камерного моделирования кинетики задержки пыли в легочной паренхиме // Профессиональные болезни пылевой этиологии. М., 1988. С. 45—52.

Кацнельсон Б. А., Бабушкина Л. Г. О значении накопления пыли в лимфатических узлах и увеличения их веса для экспериментальной оценки коннизоопасности различных видов пыли // Гиг. и сан. 1968. № 3. С. 108—110.

Кацнельсон Б. А., Бабушкина Л. Г. К вопросу о половых различиях восприимчивости к силикозу // Гиг. и сан. 1969. № 3. С. 29—32.

Кацнельсон Б. А., Величковский Б. Т. Патогенез, патогенетическая терапия и профилактика силикоза // Итоги науки и техники. Токсикология. Т. 7. М., 1976. С. 72—73.

Кацнельсон Б. А., Бабушкина Л. Г., Величковский Б. Т. Изменение суммарного содержания липидов в легких крыс при экспериментальном силикозе // Бюл. эксперим. биол. и мед. 1964. № 6. С. 49—54.

Кацнельсон Б. А., Бабушкина Л. Г., Ельничных Л. Н. К вопросу о совместном действии на организм сернистого газа и кварцевой пыли // Сборник статей по силикозу. Свердловск, 1966. Вып. IV. С. 96—106.

Кацнельсон Б. А., Бабушкина Л. Г., Ельничных Л. Н. Влияние высокой температуры воздуха на развитие силикоза в эксперименте // Гиг. труда. 1967. № 3. С. 14—19.

Кацнельсон Б. А., Петрова Э. В., Бабушкина Л. Г. Роль специфических аутоиммунных реакций в патогенезе силикоза // Врач. дело. 1967. Т. 11. С. 99—103.

Кацнельсон Б. А., Бабушкина Л. Г., Ельничных Л. Н., Герасименко А. А. Влияние низкой температуры воздуха на развитие силикоза в эксперименте // Гиг. труда. 1968. № 2. С. 17—23.

Кацнельсон Б. А., Бабушкина Л. Г., Ельничных Л. Н., Зыкова В. А. К вопросу о влиянии некоторых металлов на развитие силикоза // Борьба с силикозом. М., 1970б. Т. 8. С. 199—204.

Кацнельсон Б. А., Бабушкина Л. Г., Аронова Г. В. и др. К вопросу о противосиликотическом действии поливинилпиридин-N-оксида в эксперименте // Гиг. и сан. 1970а. № 10. С. 20—24.

Кацнельсон Б. А., Коньшева Л. К., Привалова Л. И., Морозова К. И. Многокамерная модель кинетики кварцевой пыли в пульмонарной области легких при хронической ингаляционной экспозиции крыс // Гиг. труда. 1991. № 7. С. 5—9.

Katsnelson B. A., Konyshcheva L. K., Privalova L. I., Morozova K. I. (Кацнельсон Б. А., Коньшева Л. А., Привалова Л. И., Морозова К. И.) Development of a multicompartmental model of the kinetics of quartz dust in



the pulmonary region of the lung during chronic inhalation exposure of rats // *Brit. J. Industr. Med.* 1992. V. 49, № 3. P. 172—181.

Katsnelson B. A., Konyshova L. K., Sharapova N. Ye., Privalova L. I. (Кацнельсон Б. А., Коньшева Л. К., Шарапова Н. Е., Привалова Л. И.) Prediction of the comparative intensity of pneumoconiotic changes caused by chronic inhalation exposure to dusts of different cytotoxicity by means of a mathematical model // *Occup. and Environ. Medic.* 1994. V. 51, № 3. P. 173—180.

Katsnelson B. A., Morosova K. I., Velichkovski B. T. et al. (Кацнельсон Б. А., Морозова К. И., Величковский Б. Т. и др.) Antisilikotische Wirkung von Glutamat // *Arbeitsnied. Sozialmed. Preventivmed.* 1984. Bd 19, № 7. S. 153—156.

Katsnelson B. A., Polzik E. V., Morosova K. I. et al. (Кацнельсон Б. А., Ползик Е. В., Морозова К. И. и др.) Trends and perspectives of the biological prophylaxis of silicosis // *Environm. Health Perspect.* 1989. V. 82. P. 311—321.

Katsnelson B. A., Polzik E. V., Privalova L. I. (Кацнельсон Б. А., Ползик Е. В., Привалова Л. И.) Some aspects of the problem of individual predisposition to silicosis // *Environm. Health Perspect.* 1986a. V. 68. P. 175—185.

Кацнельсон Б. А., Постовский И. Я., Величковский Б. Т. и др. Некоторые данные о противосиликотическом действии поливинилпиридин-*N*-оксида // Патогенез пневмокониозов: Тр. Всесоюз. симпоз. 16—20 октября 1968. Свердловск, 1970в. С. 89—96.

Katsnelson B. A., Privalova L. I. (Кацнельсон Б. А., Привалова Л. И.) Recruitment of phagocytizing cells into the respiratory tract as a response to the cytotoxic action of deposited particles // *Environm. Health Perspect.* 1984. V. 55. P. 313—325.

Кацнельсон Б. А., Привалова Л. И., Байдосов В. А. Об "интеграле действия" как критерии сравнительной оценки и управления хроническими экспозиционными режимами для веществ с выраженной материальной кумуляцией // *Гиг. и сан.* 1986. № 12. С. 12—15.

Katsnelson B. A., Privalova L. I., Kislitsina N. S., Podgaiko G. A. (Кацнельсон Б. А., Привалова Л. И., Кислицина Н. С., Подгайко Г. А.) Correlation between cytotoxicity and fibrogenicity of silicosis inducing dusts // *Med. Lavoro.* 1984. V. 75, № 6. P. 450—462.

Кацнельсон Б. А., Привалова Л. И., Шарапова Н. Е., Кислицина Н. С. О значении системы кратковременных тестов на цитотоксичность для гигиенической характеристики промышленных аэрозолей // *Мед. труда и пром. экол.* 1993. № 1. С. 2—7.

Katsnelson B. A., Privalova L. I., Sharapova N. Ye., Kislitsina N. S. (Кацнельсон Б. А., Привалова Л. И., Шарапова Н. Е., Кислицина Н. С.) A contribution to the establishment of a battery of short-term tests for estimating comparative cytotoxicity (an overview) // *Current Toxicol.* 1993. V. 1, № 1. P. 63—70.

Кислицина Н. С. К вопросу о связи между цитотоксическим действием силикозогенных пылей и усилением перекисного окисления липидов макрофага // *Гиг. труда.* 1986. № 9. С. 12—16.

Китаев М. И. Иммунология силикоза и силикотуберкулеза. Фрунзе, 1968.

Китаев М. И., Тюрбебаева Б. Н. Лейкергия и миграционная активность лейкоцитов крови при силикозе и силикотуберкулезе // Гиг. труда. 1979. №5. С. 48—49.

Коркина Л. Г., Ильинская О. П., Величковский Б. Т. Биоломинесцентное определение АТФ в перитонсальных макрофагах, фагоцитирующих пылевые частицы // Гиг. труда. 1985. № 3. С. 22—26.

Кочнева М. Ю. Особенности дерматоглифики у рабочих шамотного производства, больных пневмокониозом // Проф. болезни пылевой этиологии. М., 1988. Т. 2. С. 52—58.

Кочнева М. Ю., Ползик Е. В., Кацнельсон Б. А. Применение комплексной оценки дерматоглифических признаков для прогнозирования риска развития профессионального заболевания // Цитология и генетика. 1988а. Т. 22, № 5. С. 55—59.

Кочнева М. Ю., Ползик Е. В., Казанцев В. С., Жуков Н. А. Оценка гигиенических и генетических факторов риска заболевания пневмокониозом у рабочих огнеупорных заводов // Проф. болезни пылевой этиологии. М., 1988б. С. 4—12.

Кривонос А. П. Бронхоцитологическое исследование в дифференциальной диагностике активного сидеросиликотуберкулеза и сидеросиликоза // Гиг. труда. 1988. № 1. С. 21—24.

Ланкин В. З. Метаболизм липоперекисей в тканях млекопитающих // Биохимия липидов и их роль в обмене веществ. М., 1981. С. 75—95.

Левина Е. Н., Мальцева Л. М., Юрина Т. М., Саввантова Н. И. Некоторые показатели неспецифической резистентности организма у больных силикозом и силикотуберкулезом // Гиг. труда. 1982. № 8. С. 20—22.

Лемясев М. Ф., Бажова С. К., Соломина С. Н. О некоторых половых и возрастных различиях реакции экспериментальных животных на хроническую ингаляцию кварцевой пыли // Проф. болезни пылевой этиологии. М., 1977. Вып. 4. С. 77—84.

Лемясев М. Ф., Бабушкина Л. Г., Ельничных Л. Н., Кацнельсон Б. А. О предельно допустимой концентрации пыли кварцевого стекла // Проф. болезни пылевой этиологии. М., 1976. Вып. 3. С. 179—185.

Лошилов Ю. А. О патоморфологии пылевого бронхита // Профессиональные заболевания органов дыхания, М., 1984. С. 94—97.

Лукашевич Н. А. Роль семейного предрасположения в развитии и клиническом течении пневмокониоза у шахтеров-угольщиков: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 1977.

Любомудров В. Е. О роли реактивности организма в развитии силикоза // Гиг. труда. 1965. № 7. С. 26—32.

Маратканова А. А., Соломина С. И. Влияние примесей меди, никеля и железа на фиброгенное действие кварца // Проф. болезни пылевой этиологии. М., 1984. С. 40—45.

Маратканова А. А., Русяева Л. В., Гольдина И. Р. Экспериментальное изучение влияния примесей различных металлов на характеристики альвеолярного фагоцитоза кварцевой пыли // Проф. болезни пылевой этиологии. М., 1983. С. 67—71.

Маркин М. А. Роль возраста рабочих медного рудника в развитии силикоза (По материалам рудника им. III Интернационала) // Гиг. труда. 1967. № 9. С. 40—42.

Маянский А. Н., Маянский Д. Н. Очерки о нейтрофиле и макрофаге. Новосибирск: Наука, 1989.

Милишников В. В., Филимонова М. Н., Лоцилов Ю. А. Патогенетические механизмы формирования воспалительно-деструктивных и фиброзных процессов при пылевых заболеваниях легких // Гиг. труда. 1988. № 1. С. 5—8.

Мокроносова К. А. Течение силикоза у рабочих, трудоустроенных на непылевых работах // Вопросы гигиены, профпатологии и пром. токсикологии. Свердловск, 1966. С. 11—17.

Мокроносова К. А. К вопросу о влиянии некоторых перенесенных и сопутствующих заболеваний на прогрессирование силикоза в "послепылевым" периоде // Патогенез пневмокониозов: Тр. Всесоюз. симпоз. Свердловск, 1970. С. 334—340.

Мокроносова К. А., Кацнельсон Б. А., Бабушкина Л. Г., Ель-ничных Л. Н. О влиянии физической нагрузки на развитии силикоза после прекращения поступления пыли в легкие // Гиг. и сан. 1967. № 8. С. 24—29.

Монаенкова А. М., Алексеева О. Г., Глотова К. В. и др. Клинические и патогенетические особенности различных форм пневмокониозов от воздействия кварцсодержащей пыли // Гиг. труда. 1982. № 8. С. 11—15.

Морозова К. И. Влияние глутаминовой кислоты на резистентность макрофага к повреждающему действию кварца // Проф. болезни пылевой этиологии. М., 1980а. С. 74—78.

Морозова К. И. К механизму противосиликотического действия глутаминовой кислоты // Гиг. труда, 1980б. № 8. С. 36—38.

Морозова К. И. Экспериментальное обоснование дозировки и схемы применения глутаминовой кислоты в целях биологической профилактики и терапии силикоза // Проф. болезни пылевой этиологии. М., 1986. С. 42—47.

Морозова К. И. Влияние некоторых органических кислот на стабилизацию мембран митохондрий при воздействии кварцевой пыли // Проф. болезни пылевой этиологии. М., 1988. Т. 1. С. 62—68.

Morosova K. I., Aronova G. V., Katsnelson B. A. et al. (Морозова К. И., Аронова Т. В., Кацнельсон Б. А. и др.) On the defensive action of glutamate on the cytotoxicity and fibrogenicity of quartz dust // Brit. J. Industr. Med. 1982. V. 39, № 3. P. 244—252.

Morosova K. I., Katsnelson B. A., Rotenberg Yu. S., Belobragina G. V. (Морозова К. И., Кацнельсон Б. А., Ротенберг Ю. С., Белобрагина Г. В.) A further experimental study of antisilicotic effect of glutamate // Brit. J. Industr. Med. 1984. V. 41, № 4. P. 518—525.

Морозова К. И., Ротенберг Ю. С. Изменение некоторых показателей окислительного обмена перитонеальных макрофагов при воздействии кварцевой пыли и глутаминовой кислоты // Проф. болезни пылевой этиологии. М., 1982. С. 86—92.

Навакатилян А. О., Эньякова П. А., Окунь М. И. и др. Влия-

ние стрептококковой глоточной инфекции на развитие экспериментального силикоза // Патогенез пневмокониозов: Тр. Всесоюз. симпозиум. Свердловск, 1970. С. 325—333.

Некрасов А. В., Иванова А. С., Архипова О. Г. Физико-химические аспекты воздействия двуоксида кремния на организм // Борьба с силикозом. М., 1982. Т. 1 К С. 129—134.

Подов А. И. Материалы по патологической анатомии силикоза // Сборник работ по силикозу. Свердловск, 1956. Вып. 1. С. 83—98.

Овчаренко Н. В. О времени возникновения пневмокониоза после обнаружения начальной формы фиброза легких у шахтеров, страдающих носоглоточной инфекцией // Гиг. и сан. 1974. № 9. С. 102—111.

Озерова Л. В., Падерин В. Ф. Особенности клинического течения кониотуберкулеза внутригрудных лимфатических узлов у лиц, подвергавшихся профессиональному воздействию кварцсодержащей пыли // Гиг. труда. 1976. № 2. С. 15—19.

Партешко В. Г., Лесюис А. А., Богданова Г. В. Липидные биоантиоксиданты в тканях внутренних органов животных в зависимости от степени ненасыщенности экзогенных липидов // Докл. АН СССР. Сер. биол., 1970. Т. 195, № 2. С. 507—509.

Певницкий Л. А., Федрунова В. С., Назарова Е. К. и др. Некоторые иммунологические показатели при силикозе // Гиг. труда. 1978. № 5. С. 52—54.

Петин Л. М. К обоснованию предельно допустимой концентрации кремнеземсодержащих аэрозолей конденсации // Гиг. труда. 1978. № 6. С. 28—33.

Петрова А., Пошев И., Лазарев Б. Экспериментально проучване върху значението на витамините С и Р за появата и протичането на силикозата // Хигиена и здравеопазв. 1967. № 10. С. 72—79.

Петрова А., Лазарев Б., Разбойникова Ф. Проучване протективно действие на иодови съединения по отношение на фиброгенните белодробни изменения при експериментална силикоза // Хигиена и здравеопазв. 1974. 17. Бр. 5, С. 469-479.

Петрова Э. В., Белобрагина Г. В. О роли аутоенсибилизации в патогенезе силикоза // Гиг. труда. 1980. № 8. С. 33—35.

Петрова Э. В., Ельничных Л. И. Направленная регуляция и роль гуморальной и клеточной систем иммунитета в патогенезе силикоза // Гиг. труда. 1987. № 1. С. 24—27.

Петрова Э. В., Кацнельсон Б. А. Фагоцитарная активность нейтрофилов в крови у людей, подвергающихся воздействию силикозогенной пыли // Гиг. и профзаболевания. Рига, 1980. С. 126—131.

Петрова Э. В., Кацнельсон Б. А., Привалова Л. И. О корреляции между некоторыми показателями исходной иммунной реактивности и последующими изменениями в легких крыс при хроническом ингаляционном воздействии кварцевой пыли // Проф. болезни пылевой этиологии. М., 1977. Вып. 4. С. 96—103.

Петрова Э. В., Кацнельсон Б. А., Привалова Л. И., Белобрагина Г. В. О возможности участия иммунных механизмов в торможении развития экспериментального силикоза // Гиг. труда. 1983. № 5. С. 34—38.

Пиччадзе Г. М. Состояние обменных процессов, неспецифических факторов защиты и иммунной реактивности у здоровых и больных антракосиликозом шахтеров // Гиг. труда. 1985. № 2. С. 36—39.

Подгайко Г. А., Кацнельсон Б. А., Лемяшев М. Ф. и др. Новые данные к оценке силикозоопасности промышленных аэрозолей на основе коллоидного раствора кремниевой кислоты // Проф. болезни пылевой этиологии. М., 1982. С. 93—100.

Ползик Е. В., Казанцев В. С. Факторы риска заболевания силикозом горнорабочих медных рудников // Проф. болезни пылевой этиологии. М., 1984. С. 62—69.

Ползик Е. В., Коган Ф. М., Гусельникова Н. А. Прогнозирование заболевания асбестозом у работников производства асбеста // Гиг. и сан. 1988. № 3. С. 27—29.

Polzik E.V., Katsnelson B. A., Kochneva M. Yu., Kasantsev V.-S. (Ползик Е. В., Кацнельсон Б. А., Кочнева М. Ю., Казанцев В. С.) The principles of predicting the individual risk of silicosis and silicotuberculosis // Med. Lavoro. 1990. V.81, N 2. P. 87—95.

Polzik E. V., Katsnelson B. A., Yakusheva M. Yu., Kasan-isev V. S. (Ползик Е. В., Кацнельсон Б. А., Якушева М. Ю., Казанцев В. С.) A follow-up on workers predicted individual susceptibility to silicosis // Med. Lavoro. 1993. V.84, № 3. P. 249.

Ползик Е. В., Кочнева М. Ю., Казанцев В. С. и др. Антигены HLA и силикоз // Гиг. труда. 19886. № 8. С. 28—31.

Помбрак Г. Л., Потехина В. А. К вопросу о половых и возрастных особенностях реакции организма на воздействие пыли // Патогенез пневмокониозов: Тр. Всесоюз. симпозиум. Свердловск, 1970. С. 320—324.

Привалова Л. И. О зависимости реакции альвеолярного фагоцитоза от количества разрушенных макрофагов в дыхательных путях // Проф. болезни пылевой этиологии. М., 1978. С. 81—86.

Привалова Л. И. Альвеолярный фагоцитоз пылевых частиц и его регуляция // Гиг. труда. 1979. № 4. С. 40—43.

Привалова Л. И. К методике экспериментальной оценки профилактических ингаляций // Проф. болезни пылевой этиологии. М., 1983. С. 34—40.

Привалова Л. И. Новые данные к оценке роли автономной нервной системы в регуляции фагоцитарной реакции легких // Проф. болезни пылевой этиологии. М., 1984. С. 10—15.

Privalova L. I. (Привалова Л. И.) The role of unspecific immunostimulation mechanism in the pathogenesis of pneumoconioses // Med. Lavoro. 1986a, V. 77, № 6. P. 613—621.

Привалова Л. И. Экспериментальные данные к оценке эффективности некоторых ингаляций при силикозе // Гиг. труд. 19866, № 1. С. 45—47.

Привалова Л. И. Влияние иммунизации на противокварцевую резистентность и фагоцитарную активность макрофагов // Гиг. труда. 19896. № 1. С. И—14.

Привалова Л. И. Основные закономерности защитной реакции фагоцитоспособных клеток дыхательных путей на отложение цитотоксичных пылевых частиц и ее регуляция // Гиг. и сан. 1989a. № 3. С. 28—31.

Привалова Л. И., Кацнельсон Б. А. Экспериментальные данные к вопросу об ауторегуляции фагоцитарного механизма самоочищения легких от пылевых частиц // Проф. болезни пылевой этиологии. М., 1977. Вып. IV. С. 85—95.

Привалова Л. П., Морозова К. И. К анализу связи между чувствительностью различных клеток к цитотоксическому действию кварцевых частиц // Проф. болезни пылевой этиологии. М., 1982. С. 92—97.

Привалова Л. И., Пашнина Н. Я. Авторадиографическое исследование влияния продуктов разрушения макрофага на включение Н-тимидина в клетки легких крыс // Арх. анатомии, гистологии и эмбриологии. 1989. № 3. С. 66—69.

Привалова Л. П., Бабушкина Л. Г., Русяева Л. В. О липидной природе макрофагального фактора ауторегуляции фагоцитарного механизма самоочищения легких от пыли // Проф. болезни пылевой этиологии. М., 1980. С. 58—65.

Privalova L. I., Kaisnelson B. A., Yelnichnykh L. N. (Привалова Л. И., Кацнельсон Б. А., Ельничных Л. Н.) Some peculiarities of the pulmonary phagocytotic response: dust kinetics and silicosis development during long-term exposure of rats to high quartz dust levels // Brit. Industr. Med. 1987. V. 44, № 4. P. 228—235.

Привалова Л. И., Кацнельсон Б. А., Осипенко А. В. О роли продуктов разрушения макрофага в реакции альвеолярного фагоцитоза // Бюл. эксперим. биол. 1977. № 3. С. 342—345.

Привалова Л. П., Морозова К. П., Осипенко А. В., Кацнельсон Б. А. О влиянии продуктов разрушения макрофагов на функциональное состояние макрофагов "in vitro" // Проф. болезни, пылевой этиологии. М., 1980. С. 50—57.

Привалова Л. П., Осипенко А. В., Фраш В. Н. О роли продуктов деструкции тканевых макрофагов в регуляции гранулоцитопоза // Бюл. эксперим. биол. 1976. № 12. С. 1480—1482.

Привалова Л. И., Юшков Б. Г., Кацнельсон Б. А. О влиянии продуктов деструкции тканевых макрофагов на стволовые кроветворные клетки // Бюл. эксперим. биол. 1979. № 4, С. 345—347.

Райхлин Н. Т., Шнайман И. М. Гистохимия соединительной ткани при силикозе. М.: Медицина, 1970.

Рендель Э. И. Морфофункциональная характеристика моноцитов крови для оценки изменений в системе мононуклеарных фагоцитов при силикозе // Гиг. труда. 1984. № 12. С. 24—27.

Родкина Б. С. К вопросу о роли щелочной фосфатазы и аскорбиновой кислоты в образовании соединительной ткани при экспериментальном силикозе // Патол. физиология и эксперим. терапия. 1965. № 2. С. 36—39.

Ротенберг Ю. С., Сербиновская Н. А. Динамика процессов дыхания и окислительного фосфорилирования при остром отравлении четырех-хлористым углеродом // Регуляция энергетического обмена и устойчивость организма. Пушкино, 1975. С. 206—210.

Русяева Л. В. Влияние физической нагрузки и кормления жиром на процессы фиброгенеза при экспериментальном силикозе // Проф. болезни пылевой этиологии. Свердловск, 1976. Вып. 3. С. 165—171.

Русяева Л. Б., Бабушкина Л. Г., Кацнельсон Б. А. Дальнейшее изучение некоторых механизмов влияния жировой и мышечной нагрузок на развитие экспериментального силикоза // Проф. болезни пылевой этиологии. М., 1977а. Вып. 4. С. 115—126.

Русяева Л. В., Бабушкина Л. Г., Кацнельсон Б. А. К анализу влияния жировой нагрузки на развитие силикоза // Гиг. труда. 1977б. № 8. С. 20—25.

Русяева Л. В., Бабушкина Л. Г., Кацнельсон Б. А. О некоторых изменениях фракционного состава фосфолипидов при силикозе // Патогенез пневмокониозов: Тр. 2-го Всесоюз. симпозиума. Караганда, 1978. С. 145—150.

Сайтов В. А., Привалова Л. И. Комбинированное действие на организм оксидов алюминия и 3-валентного хрома в составе нового вида искусственных минеральных волокон // Комбинированное действие химических и физических факторов производственной среды. М., 1988. С. 63—68.

Сатпаева Р. А. Клиника силикоза на рудниках Лениногорска // Материалы Республ. науч.-техн. и мед. конф. по борьбе с силикозом. Алма-Ата, 1959. С. 48—62.

Сатпаева Р. А. Значение возраста, стажа работы и профессии в развитии силикоза // Труды XXXV итоговой науч. конф. мед. института. Алма-Ата, 1963. С. 228—232.

Сенкевич Н. А. Клинические формы силикоза и силикотуберкулеза. М.: Медицина, 1974.

Синяченко О. В., Дейнега В. Г. Силикоартрит // Гиг. труда. 1981. № 4. С. 33—35.

Сирота Г. М. К вопросу о факторах, способствующих быстрому развитию пневмокониоза // Актуальные проблемы проф. патологии на строительстве и при эксплуатации угольных шахт. Киев, 1973. С. 10—112.

Скомарохин А. Ф., Русяева Л. В. Экспериментальная оценка опасности развития пневмокониозов от воздействия двух видов искусственных минеральных волокон // Проф. болезни пылевой этиологии. М., 1984. С. 45—51.

Скомарохин А. Ф., Коган Ф. М., Кацнельсон Б. А., Сайтов В. А. Современное состояние вопроса о потенциальной опасности для здоровья пыли искусственных минеральных волокон // Гиг. труда. 1986. № 2. С. 1—7.

Славков Б., Стоев В. Влияние на изстудяющая и на перегревающая микроклимат (продолжительно воздействие на студи и на топлината) върху и эволюцията на експерименталната силикоза // Хигиена. 1965. Т. 8. № 1. С. 33—40).

Слинченко Н. З. Патология пневмокониозов. Достижения, перспективы, значение для профилактики и лечения // Пневмокониозы: формирование, профилактика и лечение. Днепрпетровск, 1979. С. 37—40.

Смирнова О. М. Реакция альвеолярного фагоцитоза и отложение в легких некоторых токсических пылей // Проф. болезни пылевой этиологии. М., 1983. С. 67—71.

Смирнова О. М., Новикова Н. Н. Модифицирующее влияние вибрации на вызванную введением сульфида свинца реакцию легочного фагоци-

тоза // Комбинированное действие физических и химических факторов производственной среды. М., 1982. С. 21—25.

Смирнова О. М., Тартаковская Л. Я. Клеточные и биохимические реакции при сочетанном действии вибрации и мышьяка // Комбинированное действие физических и химических факторов производственной среды. М., 1988. С. 9—16.

Соколов В. В., Алексеева О. Г., Айзина Н. Л. и др. Изучение фагоцитирующих клеток человека в клинике // Вестн. АМН СССР. 1987. № 2. С. 60—64.

Соколов В. В., Алексеева О. Г., Гришина Т. И. и др. Иммунологические изменения при бронхите и пневмокониозе у рабочих производства графитовых изделий // Гиг. труда. 1988. № 6. С. 13—16.

Старикова С. К. О влиянии умеренной хронической интоксикации сернистым газом на альвеолярный фагоцитоз кварцевой пыли и развитие силикоза // Патогенез пневмокониозов: Тр. Всесоюз. симпоз. Свердловск, 1970. С. 385—391.

Старикова С. К., Кацнельсон Б. А. О влиянии некоторых факторов на состояние и эффективность альвеолярного фагоцитоза кварцевой пыли // Гиг. труда. 1970. № 10. С. 45—48.

Старикова С. К., Герасименко А. А., Бабушкина Л. Г., Ельничных Л. Н. Хроническое ингаляционное запыление крыс кварцем на фоне действия некоторых факторов, влияющих на реактивность // Патогенез пневмокониозов: Тр. Всесоюз. симпоз. Свердловск, 1970. С. 305—316.

Трунова О. А. Изменение некоторых клеточных реакций и гуморальных факторов неспецифической резистентности при антракосиликозе у горнорабочих Донбасса // Иммунология и аллергия. Киев, 1988. С. 45—47.

Феоктистов Г. С. Экспериментальные данные к вопросу о задержке пыли в легких человека при различных режимах дыхания // Гиг. и сан. 1968. №2. С. 21—26.

Флоренцев В. Е., Бабушкина Л. Г., Петрова Э. В. Комбинированное действие жировой нагрузки и охлаждающего микроклимата на липидный обмен, реактивность организма и развитие силикоза у крыс // Проф. болезни пылевой этиологии. М., 1980. Вып. 6. С. 79—87.

Фукс Н. С. Механика аэрозолей. М.: Изд-во АН СССР, 1955.

Хайрова Ю. А., Шевелев И. П. Физическая культура в профилактике и лечении пневмокониоза шахтеров // Физическая культура и здоровье. М., 1963. С. 352—355.

Хамитова В. З., Туляков И. В., Пигулевская М. Л. Силикоз и возраст /7 Материалы гигиены труда и профпатологии. Алма-Ата, 1961. С. 12—14.

Хачиров Д. Г. Силикоз на рудниках Северо-Осетинской АССР в связи с общими и производственно-санитарными условиями: Дис... канд. мед. наук. Орджоникидзе. 1964.

Шельгин С. И. Содержание Т- и В-лимфоцитов в периферической крови шахтеров-угольщиков, больных антракосиликозом // Врач. дело. 1983. № 8. С. 107—109.



Шельгин С. И. Иммунокоррекция при пневмокониозах у рабочих угольных шахт//Тез. XIX Всесоюз. съезда терапевтов. М., 1987. С. 303—304.

Шишов В. И., Маевский Е. И., Новоселова Н. Т., Розенфельд А. С. Противотоксическое действие натриевой соли янтарной и глутаминовой кислот при этаноловом отравлении // Терапевтическое действие янтарной кислоты. Пушчино, 1976. С. 184—185.

Шмелева Л. Т. Изменение содержания субстратов и активности ферментов окислительного обмена в сердце под влиянием глутамата при гипоксии и отравлении животных нитритом натрия // Регуляция энергетического обмена и физиологического состояния. М., 1978. С. 215—217.

Шмидт Н. А. Влияние умеренного охлаждения организма на задержку малофиброгенной пыли в легких крыс // Гиг. труда. 1979. № 5. С. 36—39.

Шнайдман И. М. Патогенез и моделирование силикотического процесса (морфология, гистохимия, электронная микроскопия): Автореф. дис. ... докт. мед. наук. 1974.

Шугаев В. А. Влияние глутаминовой кислоты на токсичность фтористого натрия // Фармакол. и токсикол. 1973. № 4. С. 449—451.

Яглов В. В. Актуальные проблемы биологии диффузной эндокринной системы // Арх. АГЭ. 1989. № 1. С. 14—29.

Яглов В. В., Лоцилов Ю. А. Морфофункциональные изменения в эндокринном аппарате легких при силикозе // Эндокринная система организма и вредные факторы внешней среды. М., 1987. С. 264.

Яглов В. В., Лоцилов Ю. А. Эндокринный аппарат дыхательной системы и перспективы его изучения (обзор литературы) // Гиг. труда. 1988. № 6. С. 38—41.

Aalto M., Turkainen H., Kulonen E. Effect of SiO<sub>2</sub>-liberated macrophage factor on protein synthesis in connective tissue in vitro // Scand. J. Clin. Lab. Invest. 1979. V. 39. P. 205—213.

Adamson I.Y.R., Bowden D. H. Chemotactic and mitogenic components of the alveolar macrophage response to particles and neutrophil chemoattractant // Amer. J. Pathol. 1982. V. 109, N 1. P. 71—77.

Aho S., Kulonen E. Macrophage ribonuclease as a regulatory factor for fibroblasts with reference to silicosis // Biochem. tiss. conjunct. norm. et pathol. Colloq., Creteil. 1978. T. 1. Paris, 1978. P. 266—267.

Aho S., Peltonen J., Jalkanen M., Kulonen E. Effect of silica on a culture of rat peritoneal macrophages // Ann. Occup. Hyg. 1979. V. 22, N 3. P. 285—296.

Albert R. Z., Lippmann M. Factors influencing dust retention in the pulmonary parenchyma // Ann. N. Y. Acad. Sci. 1972. V. 200. P. 37—45.

Albert R., Lippmann M., Peterson N. T. Jr. et al. Bronchial deposition and clearance of aerosols // Arch. Intern. Medic. 1973. V. 131, N LP. 115—127.

Allison A. C. Lysosomes and the toxicity of particulate pollutants // Arch. Intern. Med. 1971. V. 128, N 7. P. 131—139.

Anderson R. S., Gutshall L. L., Thomson S. A. Responses of rat alveolar macrophages to inhaled brass powder // J. Appl. Toxicol. 1988. V. 8, N 6. P. 389—393.

Anthony V. B., Owen C. L., Hadley K. J. Pleural mesothelial cells stim-

ulated by asbestos release chemotactic activity for neutrophils in vitro // Amer. Rev. Respirat. Disease. 1989. V. 139, N1.P. 199—206.

Antweiler H. Uber Entgiftungswirkungen von Polyvinylpyridin-N-oxid // Beitr, Silikose-Forsch. (Pneumokoniose). 1970. Bd 22, H. 3. S. 93—172.

Antweiler H., Djie T. Untersuchungen zur Adsorption von Poly-2-vinylpyridin-N-oxid an Quartzteilchen // Beitr. Silikose Forsch. (Pneumokon.) 1971. Bd 23, H. 2. S.61—90.

As A. van. Webster J. The organisation of ciliary activity and mucus transport in pulmonary airways // S. Afr. Med. J. 1972. V. 46, N 13. P. 347—350.

Astry C. L., Warr G. A., Jakab G. J. Impairment of polymorphonuclear leukocyte immigration as a mechanism of alcohol-induced suppression of pulmonary antibacterial defenses//Amer. Rev. Respir. Diseases. 1983.V. 128.P. 113—117.

Bailey M. R., Hodgson A., Smith H. Respiratory tract retention of relatively insoluble particles in rodents Hi. Aerosol Sci. 1985a. V. 16, N 4. P. 279—293.

Bailey M. R., Fry F. A., James A. C. Long-term retention of particles in the human respiratory tract // J. Aerosol Sci. 1985b. V. 16, N 4. P. 295—305.

Bateman E. D., Clark J. A., Cole P. J. A study of macrophage — mediated initiation of fibrosis by asbestos and silica using a diffusion chamber technique // Brit. J. Experim. Pathol. 1982. V. 63. P. 414—425.

Bates D, V., Fish D. R., Hatch T. F. et al. (Task Group on Lung Dynamics, ICRP). Deposition and retention models for internal dosimetry of the human respiratory tract // Health Phys. 1966. V. 12. P. 173—201.

Beck E. G., Manojlovic N. Blei //Mediz. Inst, fur Lufthygiene und Silikoseforsch. Jahresbericht 1972. Diüsseldorf, 1973. S. 34—41.

Begin R., Possmayer F., Ormseth M. A. et al. Effect of aluminium inhalation on alveolar phospholipid profiles in experimental silicosis // Lung 1989. V. 67, N 2. P. 107—115,

Behrendt H., Friedrichs K. H. Effect of low dose and short-time inhalation of silica dust on the morphology of rat lungs // Aerosols: Format, and React. Proc, 2nd Int. Aerosol Confer. Berlin (West), 22—26 Sept., 1986. Oxford e.a. 1986. P. 279— 281.

Benson S. C, Belton J. C, Scheve L. G. Regulation of lung fibroblast proliferation and protein synthesis by bronchoalveolar lavage in experimental silicosis //Environ. Res. 1986. V. 41. P. 61—78.

Berke H. L., Roslinski L. M. The roentgenographic determination of tracheal mucociliary transport rate in the rat // Amer. Industr. Hyg. Assoc. J. 1971. V. 32, N 3. P. 174—178.

Bignon I., Atassi K., Taurand M. C. et al. CeHular and protein content analysis of bronchoalveolar lavage fluid from patients with idiopathic pulmonary fibro-sis and asbestosis // Amer. Rev. Respir. Disease. 1978. V. 117. P. 56. (Suppl.)

Bingci L., Changei Z., Yuri L. Studies on the contents of glycosaminoglycans from lungs of silicotic rats and tetradrine-treated silicotic rats // Toxicol, and Environ. Safety. 1983. V. 7, N 3, P. 323—329.

Bitterman P., Rennard S., Schoenberger C. et al. Asbestos stimulates alveolar macrophages to release a factor causing human lung fibroblasts lo replicate //Chest. 1981. V. 80.P. 38—40.

Bolton R. E., Vincent J. M., Jones A. D. et al. An overload hypothesis

- for pulmonary clearance of UICC amosite fibers inhaled by rats // *Brit. J. Industr. Medic.* 1983. V. 40, N 3. P. 264—272.
- Bonnevie A. Silicosis and individual susceptibility — fact or myth? // *Ann. Occup. Hyg.* 1977. V. 20. P. 101 — 108.
- Bowden D. H. The alveolar macrophage // *Environ. Health Perspect.* 1984. V. 55. P. 327—342.
- Bowden D. H., Adamson f. Y. R. The pulmonary interstitial macrophage as immediate precursor of the alveolar macrophage // *Amer. J. Pathol.* 1972. V. 68. P. 521—526.
- Brain J. D. Macrophages in the respiratory tract // *Handbook of physiology. Section: Respiratory system. Vol. 1.* (Fishman A. P., Fisher A. B., etc.). Bethesda. Md.: Amer. Physiol. Soc. 1985. P. 447—471.
- Brain J. D., Godleski J. J., Sorokin S. P. Quantification, origin, and fate of pulmonary macrophages // *Respiratory defence mechanisms* (Brain e.a., eds.). New York: Marcel Dekker, Inc. 1977. P. 849—892.
- Brain J. D., Valberg P. A. Models of lung retention based on the ICRP task group report // *Arch. Environ. Health.* 1974. V. 28, N 1. P. 1—11.
- Brandt A. Die individuelle Disposition zur Silikose // *Lunge und Beruf.* Leipzig, 1962. S. 69—73.
- Breeze R., Turk M. Cellular structure, function and organization in the lower respiratory tract // *Environ. Health Perspect.* 1984. V 55. P. 3—24.
- Bresler M. Aktywnosc antytrypsynowa surowicy a pylica pluc// *Polski Tygodn. Lekar.* 1980. V. 35, N 4. P. 137—139.
- Brody A. R., Roe M. W., Evane J. N., Davis G. S. Deposition and translocation of inhaled silica in rats. Quantification of particle distribution, macrophage participation and function // *Lab. Invest.* 1982. V. 47. P. 533—541.
- Bruch J. Wirkung quarzhaltiger Staube // *Lufthygiene und Silikoseforsch. Jahresbericht* 1973. Essen, 1973. S. 125—136:
- Bruch J., Hilscher W., Kramer U. Pathogenicity to animals of fine dusts from Ruhr mines // *Inhaled particles IV.* Oxford e. a.: Pergamon Press, 1977. P. 373—377.
- Bruch J.,Kramer U., Hilscher W. Gegenuberstellung von verschiedenen biologischen Untersuchungen uber die Aggressivitiit von Grubenstauben //*Silikosebericht Nordrhein-Westfalen.* Bd 10. Essen, 1975. S. 157—158.
- Brusewitz S. Aluminium//Stockholm; 1984. 137 p.
- Burns Ch. A., Zarkover A. The effects of silica and fly dust inhalation on alveolar macrophage effector cell function // *J. Reticuloendothel. Soc.* 1982. V. 32. p. 449—459.
- Burilkov T. Inhalatory treatment with PVNO // *Abstracts Internat. Sympos. Pneumoconioses.* Shenyang, 1988. P. 33.
- Burrell R. Immunologic aspects of silica in health effects of synthetic silica particulates // *Philadelphia: Amer. Soc. for testing Mat.* 1981. P. 81—83.
- Burrell R., Anderson M. The induction of fibrogenesis by silica-treated alveolar macrophags // *Environ. Res.* 1973.V.6. P. 389—394.
- Callis A. H., Sohle P. G . Mandel G. S. et al. Kinetics of inflammatory and fibrotic pulmonary changes in murine model of silicosis // *J.Lab. Clin. Med.* 1985. V. 105, N 5. P. 547—553.

Camner F., Johanson A., Lundberg M. Alveolar macrophages in rabbits exposed to nickel dust: ultrastructural changes and effect on phagocytosis // *Environ. Res.* 1978. V. 16. P. 226—235.

Camner P., Strandberg K., Philipson K. Increased mucociliary transport by adrenergic stimulation // *Arch. Environ. Health.* 1976. V.31, N 2. P. 79—82.

Caplan A. Certain unusual radiological appearances in the chest of coal miners suffering from rheumatoid arthritis // *Thorax.* 1955. V. 8, N 3. P. 29—37.

Carr I. The passage of macrophages across lymphatic walls by reverse diapedesis: an ultrastructural study // *J. Reticuloendothel. Soc.* 1977. V. 21. P. 397—402.

Castranova V., Bowman L., Resor M. J. et al. The response of rat alveolar macrophages to chronic inhalation of coal dust and/or diesel exhaust // *Environ. Res.* 1985. V. 36, N 2. P. 405—409.

Castranova V., Pales W.H., Li Ch. Effects of silica exposure on alveolar macrophages: action of tetrandrine // *Abstracts Internat. Sympos. on Pneumoconioses.* Chengyang, 1988. P. 37.

Centelles G. J., Franco R. Cytochemical demonstration of 5'- nucleotidase in rat brain synaptosomes // *Biochem. Soc. Trans.* 1987. V. 15, N 3. P. 528—529.

Chamberlain M., Davies R., Brown R. C., Griffiths D. M. In vitro tests for the pathogenicity of mineral dusts // *Ann. Occup. Hyg.* 1982. V. 26, N 1—4. P. 583—592.

Chan T. L., Lippmann M. Experimental measurements and empirical modeling of the regional deposition of inhaled particles in humans // *Amer. Industr. Hyg. Assoc. J.* 1980. V. 41, N 6. P. 399—409.

Chiappino G., Vigliani E. O. Role of infective, immunological and chronic irritative factors in the development of silicosis // *Brit. J. Industr. Med.* 1982. V. 39. P. 253—258.

Chvapil M., Stankova L., Malshet V. Lipid peroxidation as one of the mechanisms of silica fibrogenicity: 1. Study with erythrocytes // *Environ. Res.* 1976. V. 11, N LP. 78—88.

Chvapil M. Mechanisms of silica and diesel dust injury to the lung // *Air Pollution.* N. Y., 1982. P. 223—242.

Ciugudeanu M., Surcel D., Abrudan I., Gabor S. Protectia conferita de unii antioxidanti (seleniu, vitamina E) fata de citotoxicitatea pulberii de quartz asupra macrofagelor in vitro // *Igiena.* 1984. V. 33, N 3. P. 191—196.

Ciugudeanu M., Zugravu E., Anca Z., Gabor S. Efectul protector alpha-tocoferolului asupra citotoxicitatii in vitro a pulberii de quartz // *Igiena.* 1980. V. 29, N4. P. 319—324.

Cleder J., Hewe J. F., Clavier J. et al. Silicose pulmonale et lupus ery-themateux dissemine // *Poumon et coeur.* 1983. V. 39. P. 205—207.

Cline M. L., Golde D. W. Metabolism and functions of monocytes and macrophages // *Ann. Review Hematol.* 1977. V. 1.

Cline M. I., Lehren R. I., Territo M. C., Golde D. WT Monocytes and macrophages: functions and disease // *Ann. Intern. Med.* 1978. V. 88. P. 78—88.

Cohen A. B., Cline M. J. The human alveolar macrophage: isolation, cultivation in vitro, and studies of morphologic and functional characteristics // *J. Clin. Invest.* 1971. V. 50. P. 1390.

Coscicki J., Włodarczyk L. Analiza immunologiczna frakcji fenolowod-nych wyizolowanych z tranki plucnej szczuron z pylica doswidczalna // *Med. Pracy*. 1975. V. 26. P. 135—146.

Coscicki J., Spiechowicz E., Wazmak H. Analiza immunologiczna antygenow urizolowanych z ludzkiej pyliczej tkanki plucnej // *Med. Pracy*. 1973. V. 24. P. 293—302.

Costa D., Fubini B., Giamello E., Volante M. A novel type of active site at the surface of crystalline SiO<sub>2</sub> (alpha-quartz) and its possible impact on patho-genicity//*Canad. J. Chem.* 1991. V. 69. P. 1427—1434.

Curran R. C., Ager J. A. M. The duffusion chamber in experimental silicosis// *J. Pathol. and Bacteriol.* 1962. V. 83, N 1. P. 1—12.

Dalquen P. Immunopathology of the lung // *BGA Schriften*. 1986. V. 4. P. 657—668.

Dannenberg A. H., Jr., Burstone M. C., Walter P. C., Kinsley J.W. A hisochemical study of phagocytic and enzymatic functions of rabbit mononuclear and polymorphonuclear exudate cells and alveolar macrophages // *J. Cell. Biol.* 1963. V. 17. P. 465—486.

Davies C.N. Deposition of inhaled particles in man // *Chemistry and Industry*. 1974. N 11. P. 441—444.

Davies C.N., Heyder J., Sabba Ramu M. C. Breathing of halfmicrpn aerosols. I. Experimental // *J. Appl. Physiol.* 1972. V. 32, N 5. P. 591—600.

Davis G. S. Pathogenesis of silicosis: current concepts and hypotheses, a review // *Lung*. 1986. V. 164. P. 139—154.

Davis J. M., Bolton R. E., Douglas A. N. et al. Effects of electrostatic charge on the pathogenicity of chrysotile asbestos // *Brit. J. Industr. Med.* 1988. V. 45, N 5. P. 292—299.

Davis G. S., Hemenway D. R., Evans J. N. et al. Alveolar macrophage stimulation and population changes in silica-exposed rats // *Chest*. 1981. V. 80 (Suppl.). P. 8—10.

Davis H. V., Reeves A. L. Collagen bisynthesis in rat lungs during exposure to asbestos // *Amer. Ind. Hyg. Assoc. J.* 1971. V. 31. P. 599—602.

Dean E. H., Adams D. O. The effect of environmental agents on cells of the mononuclear phagocyte system // *Reticuloendothel. Syst. Compr. Treatise*. New York; London, 1985. V. 8. P. 389—409.

Dehnen W., Fetzer J. Uber die Wirkung von Polyvinyl-pyridin-N-oxid (P204) suf die Stabilitat isolierter Rattenleberlysosomen // *Silikosebericht Nordrhein-Westfalen*, Bd 6. Detmold: Verlag Hermann Bosmann. 1967. S. 161—166.

Depasse J., Warlus J. Relation between the toxicity of silica and its affinity for tetraalkylanmonium groups. Comparison between SiO<sub>2</sub> and TiO<sub>2</sub> // *J. Colloid, and Interface Sci.* 1976. V. 56, N 3. P.618—621.

De Shazo R. D. Current (Concepts about the pathogenesis of silicosis and asbestosis//*J. Aller. Clin. Immunol.* 1982. V. 70. P. 41—49.

De Shazo R. D., Daul C. V., Morgan L. E. et al. Immunologic investi-gations in asbestos-exposed workers // *Chest*. 1986. V. 89.P. 162—165.

De Shazo R. D., Nordberg G., Baser Y. et al. Analysis of cell-mediated immunity in asbestors workers // *Clin. Res.* 1982. V. 30. P. 512—518.

Dobrova M., Dancheva N., Holt P. F. Adsorption of poly-2-vinylpyridine // *Brit. J. Industr. Med.* 1975. V. 32, N 3. P. 224—226.

Doll N. J., Hughes J., Weill H., Salvaggio J. C. Autoantibodies in silicosis // *J. Aller. Clin. Immunol.* 1980. V. 65. P. 170—175.

Doll H. J., Stankus R. P., Barkman H. W. Immunopathogenesis of asbestosis, silicosis and coal workers pneumoconiosis // *Clin. Chest Med.* 1983. V. 4. P. 3—13.

Doll N. J., Stankus K. P., Goldbach S. et al. The in vitro effects of asbestos fibres on polymorponuclear lymphocyte function // *Int. Arch. Aller. Appl. Immunol.* 1982. V. 68. P. 17—21.

Domby W. R., Whitcomb M. E. The effect of corticosteroid administration on the bronchoalveolar cells obtained from guinea pigs by lung lavage // *Amer. Rev. Respirat. Disease.* 1978. V. 117. P. 893.

Donaldson K., Slight J., Bolton R. E. In vitro fibrinolytic activity and viability of rat alveolar macrophages treated with inflammation generating mineral dusts // *Agents and Actions.* 1987. V. 20, N 1—2. P. 87—92.

Donaldson K., Bolton R. E., Jones A. et al. Kinetics of the bronchoalveolar leukocyte response in rats during exposure to equal airborne mass concentrations of quartz, chrysotile asbestos, or titanium dioxide // *Thorax.* 1988. V. 43, N 7. P. 525—537.

Donaldson K., Brown G. M., Brown D. M. et al. Impaired chemotactic responses of bronchoalveolar leukocytes in experimental pneumoconiosis // *J. Pathol.* 1990. V. 160, N 1. P. 63—69.

Douglas S. P., Musson R. A. Phagocytic defects — monocyte macrophages // *Clin. immunol. and Immunopath.* 1986. V. 40. P. 62—68.

Drasche H. Die effective Staubaufnahme in den menschlichen Atemapparat unter Arbeitsplatzbedingungen // *Ann. Univ. Saaraviensis.* 1967. V. 14, N 1. P. 1—63.

Driscoll K. E., Schlesinger R. B. Alveolar macrophage-stimulated neutrophil and monocyte migration: effects of in vitro ozone exposure // *Toxicol. and Appl. Pharmacol.* 1988. V. 93, N 2. P. 312—318.

Dubois F., Begin R., Cantin A. et al. Aluminium inhalation reduces silicosis in a sheep model // *Amer. Rev. Respir. Disease.* 1988. V. 137, N 5. P. 1172—1179.

Du Buy H. Effect of silica on virus infection in mice and mouse tissue culture // *Infecy. Immunol.* 1975. V. 11. P. 996—998.

Ebihara I., Kawami M. Health hazards of mineral dust with special reference to the causation of immuno-pathologic systemic diseases // *J. Sci. Labour.* 1985. V. 61. P. 1—31.

Ebihara I., Kawami M., Shinokawa E. Changes in erythrocyte sedimentation rate among pneumoconiosis patients // *J. Sci. Labour.* 1987. V. 63. P. 115—122.

Eckert H., Bovka A. G. Immunopathologische Untersuchungen bei chronisches Bronchitis // *Z. Erkr. Altmungsorg.* 1985. Bd 64. S. 178—181

Emara A. M., Zaghlone A. M., Mahmond A. H. ABQ blood grouping and pneumoconiosis // *Egypt. J. Occup. Med.* 1977. V. 51. P. 1—6.

Emerson R. J., Davis G. S. Effect of alveolar lining material-coated silica on rat alveolar macrophages // *Environ. Health Perspect.* 1983. V. 51. P. 81—84.

Eskelsom C. D., Stiffel V., Owen J. A. et al. Changes in the fatty acid

profile of lung, liver and serum of rats intratracheally given silica // *Life Sci.* 1988. V. 42. P. 1455—1467.

Evans C. C Lewinsohn H. C, Evans J. M. Frequency of HLA antigens in asbestos workers with and without pulmonary fibrosis // *Brit. Med. J.* 1977. N 1. P. 603—605.

Ferin J., Ulehlova V. Samocistenie pluc od prachu. III. Vplyv adenokor-tikotropneho hormonu na samocistiacu schopnost pluc potkanov po intratrachealnej injekcii suspenzie prachu // *Prac. likarst.* 1958. V. 10, N 6. P. 506—508.

Ferin J., Mercer T. T., Leach L. J. The effect of aerosol charge on the deposition and clearance of TiO<sub>2</sub> particles in rats // *Environm. Res.* 1983. V. 31, N 1. P. 148—151.

Ferron G. A., Haider B., Kreyling W. G. Deposition of sodium chloride aerosol particles in the human respiratory tract // *Aerosols: Formation and reactivity*. 2nd Int. Aerosol Conf. New York: Pergamon Press, 1986. P. 236—239.

Finkelstein M. M. A study of dose-response relationship for asbestos associated disease//*Br. J. Industr. Medic.* 1985. V. 42, N 5. P. 319—325. -

Foord N., Black A., Walsh M. Regional deposition of 2,5—7,5 m diameter inhaled particles in healthy male non-smokers // *J. Aerosol Sci.* 1978. V. 9, N 4. P. 343—357.

Fraumeni J. T. Foreword // *Silica, silicosis and cancer*. New York e. a.: Praeger, 1986. P. 536.

Fritsch P., Masse R., Stanislas G., Chretien J. Etude dynamique comparative de la population cellulaire intra-alveolaire apres injection intratracheale d'hy-droxyde de beryllium et d'hydroxide d'aluminium chez le rat // *Biomedicina.* 1975. V. 23. P. 97—102.

Fubini B., Giamello E., Volante M. The possible role of surface oxygen species in quartz pathogenicity // *Inorganica Chimica Acta.* 1989. V. 162. P. 187—189.

Gabor S., Anca Z. Effect of silica on lipid peroxidation in the red blood cells // *Int. Arch. Arbeitsmed.* 1974. V. 32, N 4. P. 327—332.

Gabor S., Anca Z., Zugravu E. In vitro action of quartz on alveolar macrophage lipid peroxides // *Arch. Environ. Health.* 1975. V. 30. P. 499—501.

Gabor S., Frits T., Anca Z., Zugravu E. Taux des lipoperoxides dans les poumons et le myocarde droit dans la silicose experimentale, chez le rat // *Arch. Malad. Prof.* 1971. T. 32, N 9. P. 553—558.

Gabor S., Ciugudeanu M., Surcel D. Effect of selenium on quartz-induced cytotoxicity in macrophages // *Environ. Res.* 1985. V. 37, N 2. P. 293—299.

Gadek J. E., Hunninghake G. W., Zimmerman R. L., Crystal K. G. Regulation of the release of alveolar macrophage-derived neutrophil chemotactic factor // *Amer. Rev. Respir. Disease.* 1980. V. 121, N 4. P. 723—733.

Garcia J. G. N., Gray L. D., Dodson R. F., Callahan K. S. Asbestos-induced endothelial cell activation and injury. Demonstration of fiber phagocytosis and oxidant-dependent toxicity // *Amer. Rev. Respir. Disease.* 1988. V. 138, N 4. P. 958—964.

Gaumer H. R., Wilson M. R. Activation of the alternative complement path-way by asbestos fiber // *Amer. Rev. Respir. Disease.* 1977. V, 115. Part 2. P. 56—58,

Gaumer H. R., Bozelka B. E., Nordberg J. et al. Effects of asbestos on murine mitogenesis responses // *Hederat. Proceed.* 1981. V. 40. P. 1154—1164.

- Gaumer H. R., Bozelka B. E., Salvaggio J. E. B cell activation in mice following inhalation of asbestos // *Federat. Proceed.* 1980. V. 39. P. 1132—1133.
- Gaumer H. R., Doll N. J., Kaimal J. et al. Diminished suppressor cell function in patients with asbestosis // *Clin. and Exp. Immunol.* 1981. V. 44. P. 108—116.
- GauB G. Aktuelle Aspekte der Silikoseforschung // *Lufthygiene un Silikoseforsch. Jahresbericht* 1974. Essen, 1975. S. 172—190.
- Gerber M. A. Asbestosis and neoplastic disorders of the hematopoietic system /, *Amer. J. Clin. Pathol.* 1970. V. 53. P. 204—208.
- Gerrity T. R., Garrard S. C., Yeates D. B. A mathematical model of particles retention in the air-spaces of human lungs // *Brit. J. Industr. Med.* 1983. V. 40, N2. P. 121—130.
- Gerrity Th., Lee P. S., Hass F. J., et al. Calculated deposition of inhaled particles in the airway generations of normal subjects // *J. Appl. Physiol., Respirat., Environ, and Exercise Physiol.* 1979. V. 47, N 4. P. 867—873.
- Goel K. A., Agrawal V. P., Gard V. Pulmonary toxicity of beryllium in albino rat // *Bull. Environ. Contam. and Toxicol.* 1980. V. 24. P. 59—64.
- Gormley I. P., Collings P., Davis J. M. G., Ottery J. An investigation into the cytotoxicity of respirable dusts from British collieries // *Brit. J. Experim. Pathol.* 1979. V. 60, N 5. P. 526—536.
- Governa M., Mollo F., Pernis B. Azione dell'adjuvante di Freund sull'evoluzione della silicosi sperimentali dell'ratto // *Med. Lavoro.* 1961. V. 52. P. 359—365.
- Governa M., Campogrande M., Calvi A., Russo L. Sullo sviluppo della silicosi sperimentale dopo breve inalazione di minime quantità di silice // *Lavoro e medic.* 1967. V. 21, N 6. P. 225—230.
- Gradon L., Yu C. P. Diffusional particle deposition in the human nose and mouth // *Aerosol Sci. and Technol.* 1989. V. 11, N 3. P. 213—230.
- Green G. M. Alveolobronchiolar transport mechanisms // *Arch. Intern. Med.* 1973. V. 131. P. 109—114.
- Gregor A., Singh S., Turner-Warwick M. et al. The role of histocompatibility (HLA) antigens in asbestosis // *Brit. J. Disease Chest.* 1979. V. 73, N 3. P. 245—252.
- Groniowski I., Walski M., Groniowski M. Ultrastructural aspects of functional integrity of lung surfactant and alveolar mononuclear phagocytes // *Acta med. pol.* 1980. V. 21. P. 335—337.
- Gross P. Consideration of the aerodynamic equivalent, diameter of respirable mineral fibers // *Amer. Industr. Hyg. Assoc. J.* 1981. V. 42, N 6. P. 445—449.
- Gross P. The processes involved in the biologic aspects of pulmonary deposition, clearance and retention of insoluble aerosols // *Health Phys.* 1964. V. 10. P. 995—1002.
- Gross P., De Treville R. T. P. The lung as an embattled domain against inanimate pollutants. A precis of mechanisms // *Amer. Rev. Respir. Disease.* 1972. V. 106. P. 684—692.
- Gross P., Westrick M. L., McNerney J. M. Experimental tuberculosilicosis. A comparison of the effects produced by some of its various pathogenic components // *Amer. Rev. Respir. Diseases.* 1961. V. 83, N 4. P. 510—527.
- Grunspan M., Schlipkoter N. W. Biologische Effekte von Poly-2-vinyl-pyridin-N-oxid // *Mediz. Institute Lufthyg. und Silikoseforsch. Jahresbericht* 1972. Dusseldorf: Niederrheinische Druckerei, 1973. S. 154—160.



Gualde N., Leobardy J., Serizay B., Malinvaud G. Los groupages HLA dans silicose // *Quest. Med.* 1977. V. 30, N 20. P. 1387—1389.

Hanel G., Heyder J. Deposition of hygroscopic atmospheric aerosol particles in the human respiratory tract // *Staub-Reinhalt. Buft.* 1980. V. 40, N 1. P. 9—13.

Harrington G. S., Miller K., MacNab G. Haemolysis by asbestos // *Environ. Res.* 1971. V. 4. P. 95—99.

Harris R. L., Timbrell V. The influence of fibre shape on lung deposition — mathematical estimates // *Inhaled particles IV.* New York e. a.: Pergamon Press 1977 P. 75—88.

Hart B. A., Absher M., Sylwester D. The effect of the beryllium on the growth of human lung fibroblasts // *Environ. Res.* 1982. V. 27. P. 150—158.

Hasselbacher P. Binding of immunoglobulin and activation of complement by asbestos fibers // *J. Aller. Clin. Immunol.* 1979. V. 64. P. 294—297.

Hatron N., Morgan W. K. C., Peterson M. Serum immunoglobulin levels in coal workers' pneumoconiosis // *Ann. Occup. Hyg.* 1980. V. 23. P. 165—174.

Heise E. R., Mentnech M. C., Olenchock S. A., Kutz S. A. HLA-A1 and coalworkers' pneumoconiosis // *Amer. Rev. Respir. Disease.* 1979. V. 119, N 6. P 903—908.

Hemenway D. R., Absher M., Landesman M. et al. Differential lung response following silicon dioxide polymorphs aerosol exposure // *Silica, silicosis and cancer* (D. F. Gold, Smith e. a., eds.). New York e. a.: Praeger, 1986. P. 105—116.

Heppleston A. G. Pulmonary toxicology of silica, coal and asbestos // *Environ. Health Perspect.* 1984. V. 55. P. 11—127.

Heppleston A. G. Prevalence and pathogenesis of pneumoconiosis in coal workers // *Environ. Health Perspect.* 1988. V. 78. P. 159—170.

Heppleston A. G. Relationship of lipid secretion and particle size to diffuse interstitial changes in pneumoconiosis: a pathogenetic perspective // *Am. J. Industr. Med.* 1989. V. 15. P. 427-439.

Heppleston A. G., Styles J. A. Activity of a macrophage factor in collagen formation by silica // *Nature (Engl.)*. 1967. V. 214. P. 521—522.

Heppleston A. G., Wright N. A., Stewart J. A. Experimental alveolar lipoproteinosis following the inhalation of silica // *J. Pathol.* 1970. V. 101. P. 293—307.

Heyder J. Studies of particles deposition and clearance in humans // *Bga-Schr. Inst. Veterinarmed. Bundesgesundheitsamt.* 1984. N5. S. 155—180.

Heyder J., Davies C. N. The breathing of half-micron aerosols. III. Dispersion of particles in the respiratory tract // *J. Aerosol Sci.* 1971. V. 2. P. 473—452.

Heyder J., Gebhart J., Rudolf G., Stahlhofen W. Physical factors determining particle deposition in the human respiratory tract // *J. Aerosol Sci.* 1980. V. 11, N5—6. P. 505—515.

Hill J. O., Rothenberg S. J., Knapilby G. M. et al. Activation of immune complement by fly ash particles from coal combustion // *Environ. Res.* 1982. V. 28. P. 113—122.

Hochreiner D., Zebel G. Zur Frage der Abscheidung von Aerosolteilchen durch diffundierende Gase // *J. Aerosol Sci.* 1974. V. 5, N 6. P. 525—530.

Hoffman E. O., Lamberty I., Pizzolante P. The ultrastructure of acute silicosis // *Arch. Pathol.* 1973. V. 96. P. 104—107.

Holma B. Lung clearance of mono- and di-disperse aerosols determined by profile scanning and whole—body counting // *Acta Med. Scand.* 1967. Suppl. 473. P. 1—102.

Holt P. F., Went C. W. Studies on the nature of silicosis. A suggested mechanism of fibrogenesis // *Brit. J. Industr. Med.* 1960. V. 17, N 1. P. 25—30.

Hounam R. F. The deposition of atmospheric nuclei in nasopharyngeal region of human respiratory tract // *Health Physics.* 1971. V. 20, N 2. P. 219—220.

Hunninghake G. W., Gadek J. E., Fales H. M., Crystal K. G. Human alveolar macrophage-derivec} chemotactic factor for neutrophils // *J. Clin. Investig.* 1980, V 66, N 3. P. 473—483.

Huuskonen M. S., Tiilikainen A., Alanko K. HLA-B18 antigens and protection from pulmonary fibrosis in asbestos workers // *Brit. J. Disease Chest.* 1979. V. 73, N 3. P. 253—259.

Jally W. W., Wilhelm D. D., Harris R. A. Assesment of tissue and cell damage by succinate oxidation // *i. molec. cell Cardiol.* 1979. V. 11, N 5. P. 485—500.

Janu P. K hygienicke problematice silikosy v keramicem prumysty // *Ceskosl. Hyg.* 1967. V. 12. P. 467-472.

Johansson A., Robertson B., Cursted T., Camner P. Alveolar macrophages abnormalities in rabbits exposed to low concentration of trivalent chromi—um // *Environ. Res.* 1987. V. 44, N 2. P. 279—293.

Johnston A. M., Vincent J. H., Johnes A. D. Measurements of electric charge for workplace aerosols // *Ann. Occup. Hyg.* 1985. V. 29, N 2. P. 271—284.

Jones R. N., Turner-Warwick M., Ziskind M. et al. High prevalence of antinuclear antibodies in sandblaster's silicosis // *Amer. Rev. Respir. Disease.* 1976. V. 113. P. 393—395.

Kagan E., Jacobson R. J., Young K. Y. et al. Asbestos-associated neoplasms of B-cell lineage // *Amer. J. Med.* 1979. V. 67. P. 325—330.

Kagan E., Miller K. Alveolar macrophage— splenic lymphocyte interactions following chronic asbestos inhalation in the rats // *Adv. Exp. Med. Biol.* 1980. V. 121. P. 539—543.

Kagan E., Miller K. Asbestos inhalation and the induction of a splenic lymphocyte proliferation in the rat // *Chest.* 1981. V. 80 (Suppl.). P. 11—13.

Kalman E. Experiments concerning the demonstration of autoimmunozation in silicosis // *Med. Lavoro.* 1963. V. 54, N 1. P. 1.

Kandus J. Uber die unterschiedliche Silikoseentwicklung bei weiblichen und mannlichen Personen mit gleicher Staubexposition // *Zentralbl. Arbeitsmediz. Arbeitsschutz.* 1971. N 6. S. 176—179.

Kang J. Y., Bice D., D'Amato D. et al. Effects of asbestos and beryllium on release of alveolar macrophage enzymes // *Arch. Environ. Health.* 1979. V. 34. p. 140—147.

Kang J. Y., Yagura T., Sera Y. et al. Antinuclear factor in pneumoconioses and idiopathic pulmonary fibrosis // *Med. J. Asaka Univ.* 1973. V. 23. P. 249—256.

Kavet R. I., Brain J. D., Levens D. J. Characteristics of pulmonary macrophages lavaged from hamsters exposed to iron oxide aerosols // *Lab. Invest.* 1978. V. 38. P. 312—319.

Kilroe-Smith T. A. Peroxidative action of quartz in relation to membrane lysis//*Environ. Res.* 1974. V.7,N 1. P.110—116.

Kim Ch. S., Lewars G. L., Sackncr N. M. Measurements of total lungs

aerosol deposition as an index of lung abnormality // 1 Appl. Physiol. 1988. V. 64 N4. P. 1527—1536.

Klosterkotter W., Robock K. New aspects of dust and pneumoconiosis research // Amer. Industr. Hyg. Assoc. J. 1975. V. 36, N 5. P. 659—668.

Kagan E., Solomon A., Cochrane J. et al. Immunological studies of patients with asbestosis // Clin. and Exper. Immunol. 1977. V. 28. P. 261—275.

Koskinen H., Tiilikainen A., Nordman H. Increased prevalence of HLA-Aw19 and of the phenogroup Aw19, B18 in advanced silicosis // Chest. 1983. V. 83, N 6. P. 848—852.

Kreiling W. G. Intracellular particle dissolution in alveolar macrophages // Envir. Health Persp. 1992. V. 97. P. 121—126.

Kulonen E., Aalto M., Aho S. et al. Fibroblast RNA and macrophage proteins (including the fibrogenic factor) in experimental silicosis // Environ. Health Perspect. 1983. V. 51. P. 119—124.

Kulonen E., Aalto M., Aho S. et al. Recent investigations on macrophage proteins and on fibroblast RNA in silicotic lung fibrosis // Contrib. Microbiol. Immunol. 1983. V. 7. P. 204—211.

Kupka J., Merva M., Rosa J. Electronove stav prachoveho zrna SiO<sub>2</sub>/III Simpos. o experimental silikoze. Sbornik referatu Gottwaldov. 1974. P. 217—228.

La Belle Ch.W., Brieger H. The fate of the inhaled particles in the early postexposure period. II. The role of pulmonary phagocytosis // Arch. Environm. Health. 1960. V. 5. P. 423^427.

Lamblin G., Roussel Ph., Mazzuca M., Degond P. Action de la' bradykinine et de differents molecules basiques sur les battements ciliaires de la tra-chee de lapin//C. r. Soc. Biol. 1972. V. 166, N 4—5. P. 618—621.

Lanque A. An epidemiological survey of immunological abnormalities in asbestos workers I Non-organ and organspecific autoantibodies // Environ. Res. 1988. V. 22. P. 162—175.

Lanque A. An epidemiological survey of immunological abnormalities in asbestos workers. II. Serum immunoglobuline levels // Environ. Res. 1988. V. 22. P. 176—183.

Lauwerys J. M., Baert J. H. Alveolar clearance and the role of the pulmonary lymphatics//Amer. Rev. Respir. Disease 1977. V. 115. P. 625—683.

Lawrence E. C., McClung H. W., Wilson R. K. et al. Alteration of in vitro immunoglobulin secretion by amosite asbestos // J. Immunol. 1982. V. 129. P. 1931—1935.

Leaderson P., Soderkvist P., Tagesson C., Axelson O. Formation of 8-hydroxydeoxyguanosine by asbestos and man made mineral fibres // Brit. J. Industr. Med. 1988. V. 45. P. 309—311.

Le Bouffant L., Daniel H., Martin J. S. The therapeutic action of aluminium compounds on the development of experimental lesions produced by pure quartz or mixed dust // Inhaled Particles IV. Proceed. Int. Symp., Edinburgh, 1975, Part I. Oxford and New York: Pergamon Press. 1972. P. 389—400.

Leiteritz H., Einbrodt H. J., Klosterkotter W. Grain size and mineral content of lung dust of coal miners compared with mine dust // Inhaled Particles and Vapours II-Oxford and New York: Pergamon Press. 1966. P. 381—390.

Lemaire L., Dubois C. In vitro suppression of fibroblast growth inhibitory lymphokine production by asbestos // Clin. and Exper. Immunol. 1983. V. 53. P. 239—248.

Lev is F. Studio sul meccanismo di penetrazione della polvere nel interstizio polmonare // Med. Lavoro. 1956. N 8—9 P. 465—473, 474-479.

Levy M. H., Wheelock E. F. Effects of intravenous silica on immune and non-immune functions of the murine host // J. Immunol. 1975. V. 115. P. 41—48.

Liddell D., Miller K. Individual susceptibility to inhaled particles. A methodological essay // Scand. J. Work, Environ. Health. 1983. N 9. P. 1—8.

Li O., Hu T. Clinical investigation on use of some therapeutic drugs for silicosis in China // Abstracts Internat. Sympos. Pneumoconioses. Shenyang. 1988. P. 36.

Lotzova E., Gudkovicz G. Abrogation of resistance to bone marrow grafts by silica particles. Prevention of the silica effects by the macrophage stabilizer poly-2-vinylpyridin-N-oxide // J. Immunol. 1974. V. 113. P. 798—803.

Lugano E. M., Dauber J. H., Daniele K. P. Silica stimulation of chemo-tactic factor release by guinea pig alveolar macrophage // J. Reticuloendothel. Soc. 1981. V. 30. P. 381—390.

Lugano E. M., Dauber J. H., Ellias J. A. et al. The regulation of lung fibroblast proliferation by alveolar macrophages in experimental silicosis // Amer. Rev. Respir. Disease. 1984. V. 129. P. 767—771.

Lundborg M., Eklund A., Lind B. et al. Dissolution of metals by human and rabbit alveolar macrophages // Brit. J. Industr. Med. 1985. V. 42, N 9. P. 642—642.

Lundborg M., Falk R., Johansson A. et al. Phagolysosomal pH and dissolution of cobalt oxide particles by alveolar macrophages // Envir. Health Persp. 1992. V. 97. P. 153—158.

Maceira J. M. P., Fukujama K., Epstein W. L. Appearance of T-cell subpopulations during the time course of beryllium — induced granuloma // J. Invest. Dermatol. 1984. V. 83. P. 314—316.

Maly E., Braumann A., Seemayer N. H., Maly F.—E. Induction of chemiluminescence of human granulocytes by supernatants of human mononuclear cultures after treatment with quartz-dust DQ<sub>12</sub> // Silicosis Rep. Nordrhein-Westfalen. 1987a. V. 16. P. 121—124.

Maly E. Generation of free oxygen radicals from human polymorphonuclear granulocytes by cytokines from human mononuclear cells, treated with quartz dust DQ<sub>12</sub> or coal mine dust TF-1 new aspects in pathogenesis of pneumoconiosis // Zbl. Bakt. und Hyg. 1988. B. 187. S. 142—165.

Maly E., Seemayer N. H., Braumann A. et al. The significance of immunomodulative cytokines for development of silicosis. 1. Biological characterization of the granulocyte-activating mediator from human monocytes / macrophages treated with quartz-dust DQ<sub>12</sub> // Silicosis Rep. Nordrhein-Westfaln. 1987 b. V. 16. P. 157—169.

Mancino D., Bevilacqua N. Adjuvant effect of amorphous silica and immune response to various antigens in guinea pigs // Int. Arch. Allerg\ and Appl. Immunol. 1977. V. 53. P. 97—103.

Mancino D., Buono G., Cusano M., Minucci M. Adjuvant effects of a crystalline silica on IgE and IgG1 antibody production in mice and their prevention by the macrophage stabilizer poly-2-vinylpyridine-N-oxide // Int. Arch. Allergy and Appl. Immunol. 1983. V. 71. P. 279—281.

- Mancino D., Ovary Z. Adjuvant effects of amorphous silica and of aluminium hydroxide on IgE and IgG1 antibody production in different inbred mouse strains // *Int. Arch. Aller. and Appl. Immunol.* 1980. V. 61. P.253—258.
- Manojlovic N. Individuelle Disposition zur Silikose // *Lufthygiene und Silikoseforschung. Jahresbericht 1976. Bd. 9. Essen: Verlag W. Girardet. 1977. S. 208—217.*
- Marasas L. W., Harington J. B. The in vitro hydroxidation of proline by silica powders // *Environ. Res.* 1970. V. 3. P. 212—217.
- Marchisio M. A., Chiappino G., Ferruti P. et al. La prevenzione della silicosi nei suoi aspetti clinico-biologici // *Securitas.* 1970. N 2—3. P. 101—103.
- Maroudas N. G. Growth of fibroblasts on linear and planar anchorages of limiting dimensions//*Exper. Cel. Res.* 1973. V. 81. P. 104—110.
- Maroudas N. G., O'Neill C. H., Stanton M. F. Fibroblast anchorage in carcinogenesis by fibres // *Lancet.* 1973. P. 807—809.
- Martin J. C., Daniel H., Le Bouffant L. Etude de Taction therapeutique du chlorhydroxyallantoinate d'aluminium sur la silicose experimentale du rat // *Arch. malad. profess.* 1979. N 1—2. P. 63—65.
- Martin J. C., Devulder B., Plouvier B. et a l. Effects des particules min-erale sur Tarthrite experimentale du rat induits par l'adjuvant de Freund // *Arch. malad. profess.* 1978. V. 39. P. 141—150.
- Masuda K. Chronic thyroiditis observed in pathients with silicosis as an adjuvant disease of man//*Shikoku Acta Med.* 1981. V. 31. P. 119—129.
- Matej H., Lanque A., Garncarek D. et al. HLA antinuclear antibody incidence in asbestos workers // *Arch. Immun. Therap. Experim.* 1978. V. 26. P. 201—205.
- Matej H., Lanque A., Smolik R. HLA antigens in asbestosis // *Arch. Immun. Therap. Experim.* 1977. V. 25. P. 489—491.
- McMahon Th. A., Brain J. D., Lenott S. Species differences in aerosol deposition // *Inhaled Particles IV — New York, Oxford e. a. Pergamon Press. 1977. P. 23—32. Discuss. 33.*
- Medici T. C, Buergi H. Immunological studv of local pulmonary reactivity in the lung fibrosis //*Thorax.* 1971. V. 39. P. 517—523.'
- Melandri C, Tarroni G., Prodi V. et al. Deposition of charged particles in the human airways//*J. Aerosol. Sci.* 1983. V. 14, N 3. P. 184—186.
- Merchant J. A., Klouda P. F., Soutar G. A. et al. The HLA system in asbestos workers //*Brit. Med. J.* 1975. N 1. P. 189—191.
- Miyamoto T., Ichikawa K., Kabe J., Horiuchi Y. Delayed type hypersensitivity reaction in the lungs of guinea pigs due to potassium dichromate // *J. Aller. and Clin. Immunol.* 1975. V. 56. P. 464—472.
- Miller K., Kagan E. Immune adherence reactivity of rat alveolar macrophages following inhalation of crocidolite asbestos // *Clin. and Experim. Immunol.* 1977. V. 29. P. 152—156.
- Miller K., Kagan E. The in vitro effects of quartz on alveolar macrophage membrane topography and on the characteristics of the intrapulmonary cell population Hi. *Reticuloendothel. Soc.* 1977. V. 21. P. 307—316.
- Miller K., Weintraub Z., Kagan E. Manifestation of cellular immunity in the rat after prolonged asbestos inhalation. I. Physical interaction between alveolar macrophage and splenic lymphocytes Hi. *Immunol.* 1979. V. 123. P. 1029—1038.

Miller S. D., Zarkower A. Alterations of murine immunologic responses after silica dust inhalation // *J. Immunol.* 1974. V. 113. P. 1533—1543.

Mohr U., Muhle H., Koch W. et al. Investigation of the biological effects of a toner fraction; final report of a chronic inhalation study in rats. Report to the Xerox Corporation/Hannover: Fraunhofer Institut für Toxicologie und Aerosolforschung. 1989.

Morgan A., Davies P., Wagner J. C. et al. The biological effects of magnesium-leached chrysotile asbestos // *Brit. J. Experim. Pathol.* 1977. V. 38. P. 465—473.

Morgan W. K. C., Burgess D. B., Jacobson G. et al. The prevalence of coalworkers pneumoconiosis in U. S. coal miners // *Arch. Environ. Health.* 1973. V. 27. P. 221—226.

Morgan J. E., Stankus R. P., Salvaggio J. E. Silica-induced production of a fibroblast growth promoting factor by alveolar macrophages // *Clin. Res.* 1981. V. 29. P. 867—867.

Nadudvary Ch., Simu Ch., Chioreanu V. Cercetari privind componenta imunitara in pathogenia silicozei // *Rapports et resumes des travaux du ler Congr. Nat. d'hyg. et de secur. du travail.* Bucharest, 1963. P. 98.

Nagelschmidt G., Nelson E. S., King E. J. et al. The recovery of quartz and other minerals from the lungs of rats // *Arch. Industr. Health.* 1957. V. 16, N3. P. 188—202.

Neradilova M. Vliv vysokotukovi a vysokobilkovine diety na prubeh experimentalni silikozy krys pri jednorazove aplikaci SiO<sub>2</sub> // *Cs. gastroenter.* 1961. V. 15, N 4. P. 294—298.

Newmann L. S., Campbell P. A. Mitogenic effects of beryllium sulfate on mouse B-lymphocytes but not T-lymphocytes in vitro // *Int. Arch. Aller. and Appl. Immunol.* 1987. V. 84. P. 223—227.

Newton P. E., Latendresse J. R. II, Mattie D. R., Pflenderer Ch. Alterations in alveolar clearance after 4-ipomeanol-induced necrosis of Clara and ciliated cells in the terminal bronchiole of the rat // *Toxicol. and Appl. Pharmacol.* 1985. V. 80, N 3. P. 534—541.

Niyogi S. K., Feldman R. P., Hoffman D. J. Selective effects of metal ions on RNA synthesis rates // *Toxicology.* 1981. V. 22. P. 9—21.

Norviit L. Die Bedeutung von Primartuberculose und anderen Lungeninfektionen für Entstehung der Silikose // *Int. Arch. Gewerbopath. Gewerbchyg.* 1964. Bd. 20. S. 587—589.

Nourse L. D., Nourse P. N., Botes H., Schwartz H. M. The effects of macrophages isolated from the lungs of guinea pigs dusted with silica on collagen biosynthesis by guinea pigs fibroblasts in cell culture // *Environ. Res.* 1975. V. 9, N 2. P. 115—127.

Noweir M. N., Moselhy M., Amine E. K. Role of family susceptibility, occupational and family histories and individuals' blood groups in the development of silicosis // *Brit. J. Industr. Med.* 1980. V. 37. P. 399—404.

O'Brien A. D., Scher I., Formal S. B. Effect of silica on the innate responses of inbred mice to *S. typhimurium* infection // *Infect. Immunol.* 1979. V. 25. P. 513—520.

Oghiso Y., Kubota Y. Interleukin-1 production and accessory cell function of

rat lveolar macrophages exposed to mineral dust particles // *Microbiol. and Immunol.* 1987. V. 31. P. 275—287.

Pandurangi R. S., Seehran M. S., Razzaboni B. L., Bolsatis P. Surface and bulk infrared modes of crystalline and amorphous silica particles: a study of the relation of surface structure to cytotoxicity of respirable silica // *Envir. Health Persp.* 1990. V. 86. P. 327—336.

Pearson D. J., Mentech M. S., Elliot J. A. et al. Serologic changes in pneumoconiosis and progressive massive fibrosis of coal workers // *Amer. Rev. Respir. Disease.* 1981. V.124. P. 696—699.

Pernis B., Paronetto F. Adjuvant effect of silica (tridymite) on antibody production // *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 1962. V. 110. P. 390—392.

Pernis B., Vigliani E. The role of macrophages and immunocytes in the pathogenesis of pulmonary diseases due to mineral dusts // *Amer. J. Industr. Med.* 1982. V. 3,N2. P. 133—137.

Pinell L. F. Frequence de la silicose et de la silicotuberculose chez les mineurs de Bolivie // *Bui. Union. Internat. Contre Tuberc.* 1976. V. 51. P. 615—620.

Powell D. E. B., Gough J. The effect on experimental silicosis of hypersensitivity induced by horse serum // *Brit. J. Exper. Pathol.* 1959. V. 40, N LP. 40—43.

Prodi V., Mularoni A. Electrostatic lung deposition: experiments with humans and animals//*Ann. Occup. Hyg.* 1985. V. 29, N 2. P. 229—240.

Put A., Bogunowicz A., Gedimin K., Kusharaka E. Ocena dodoswiadczalna wplywu dwutlenku tytanu na czynnosc izolowanych pluc i nektore odczynu immunologiczne // *Ann. Acad. med. stetin. (PRL).* 1982. V. 28. P. 205—213.

Rasche B. Glucocorticoidwirkung auf Staubphagocytose durch Alveolarmakrophagen // *Fortschr. Staublungenforsch (H. Reploch and H. J. Einbrodt, eds.) Dinslaken.* 1967. V. 2. P. 167—172.

Rasche B. Untersuchungen moglicher Individualfaktoren bei der Entwicklung der Pneumokoniose im Steinkohlenbergbau. III. Immunologische Befunde // *Silikoseber. Nordrhein-Westfalen.* 1981. Bd. 13. S. 355—360.

Reeves A. L., Krivanek N. D. The influence of cutaneous hypersensitivity to beryllium on the development of experimental pulmonary berylliosis // *Trans. N. Y. Acad. Sci.* 1974. V. 36. P.78—93.

Reichrtova E., Takac L. Effect of magnesite dust exposure on immune mechanisms in rats//*Environ. Pollut.* 1977. V. 14. P. 133—138.

Reiter R., Carnuth W., Potzl K. Zur Abscheidung radioaktiv markierter Aerosolpartikel unterschiedlicher Beschaffenheit im menschlicher Atemtrakt // *Atomkernenergie (ATKE).* 1972. V. 20, N 1. P. 79—88.

Reynolds H. X. Immunologic lung diseases // *Chest.* 1982. V. 81. P. 626—631.

Richard R. J., Morris T. C. Collagen and mucopolysaccharide production in growing lung fibroblasts exposed to chrysotile asbestos // *Life Sci.* 1973. V. 12. P. 441—444.

Richard R. J., WiAteman F. S. The effects of silica dust and alveolar macrophages on lung fibroblasts grown in vitro // *Life Sci.* 1974. V. 14, N 2. P. 355—364.

Robock K. Die Wirkung mechanischer, thermischer und chemischer Behindlung von Siliciumoxid und Asbest-Stauben auf Zytotoxicitat und Elekt: onePKtruktur // *Beitr. Silikose-Forsch.* 1974. Bd. 26, S. 1—111.

Roboci, K., Beck E. G., Manoilovic N. Die Sofortreaktion von

Makrophagen auf SiO<sub>2</sub>-Staube in vitro // Silikosebericht Nordrhein — Westfalen. 1973. Bd. 9. S. 91—98.

Rola-Pleszczynski M., Lemaire I., Sirois P. et al. Asbestos related changes in pulmonary and systemic immune responses: early enhancement followed by inhibition // Clin. and Experim. Immunol. 1982. V. 49. P. 426—432.

Rowell E. V., Nagelschmidt G., Curran R. C. The effects of dusts on peritoneal cells within diffusion chambers // J. Pathol. and Bacteriol. 1960. V. 80, N 2. P. 337—344.

Sahu A. P., Upreti R. K., Saxena A. K. Rayi Shanker Modification of coal—induced lesions by jaggery (gur): Part II — Pathophysiological evidence in rats // Indian J. Exp. Biol. 1908. V. 26, N 9. P. 112—117.

Sahu A. P., Upreti R. K., Singh K. P. Pathomorphologic evidence of modification of coal-induced lesions by jaggery in rats // Indian J. Med. Res. 1988. V. 87. P. 308—317.

Saint-Remi J.-M. R., Cole P. Interaction of chrysotile asbestos fibres with the complement system // Immunol. 1980. V. 41. P. 431—437.

Sanchis J., Dglovich M., Chalmers R., Newhouse M. Quantitation of regional aerosol clearance in the normal human lung // J. Appl. Physiol. 1972. V. 33, N 6. P. 757—762.

Scheuchzuber W. J., Zarkower A., Eskew M. L. Immunological alterations in the mouse following injection or inhalation of silica and olivine dusts // Environ. Res. 1982. V. 27. P. 398—411.

Schlipkoter H. W. Pathogenese und Therapie der Pneumokoniose // Umwelthygiene. Jahresbericht 1982, B. 15. Dusseldorf: Verlag S. W. Alberts. 1983. S. 207—224.

Schlipkoter H. W. Erste Erfahrungen in der Behandlung von Staublungenerkrankungen mit Polyvinylpyridin-N-oxid // Umwelthygiene. Jahresbericht 1985. Bd. 18. Dusseldorf: Verlag S. W. Alberts. 1986. S. 159—173.

Schlipkoter H. W., Brockhaus A. Die Hemmung der experimentellen Silikose durch subcutane Verabreichung von Polyvinylpyridin-N-oxid // Klin. Wochenschr. 1961. Bd. 39. N 22. S. 1182—1189.

Schlipkoter H. W., Idel H. Kausale Therapie der Silikose // Atemwegs — und Lungenkrankh. 1983. N 9. S. 362—366.

Schmidt J. A., Oliver C. N., Lepe-Zuniga J. L. et al. Silica-activated monocyte release fibroblast proliferation factors identical to interleukin 1. A potential role of interleukin 1 in the pathogenesis of silicosis // J. Clin. Invest. 1984. V. 73, N 5. P. 1462—1472.

Schuyler M., Ziskind M., Salvaggio J. E. Cell-mediated immunity in silicosis // Amer. Rev. Respir. Disease. 1977. V. 116. P. 147—151.

Scott W. R., Taulbee D. W. Aerosol deposition along the vertical axis of the lung // J. Aerosol Sci. 1985. V. 16, N 4. P. 323—333. «

Seemayer N. H. The role of a "fibroblast proliferating factor" in the pathogenesis of anthracosilicosis. II. Biological characterization of a "fibroblast proliferating factor" formed by human macrophages cultures following exposure to quartz dust and coal mine dust // Silicosis Rep. Nordrhein-Westfalen. 1989. V. 17. P. 189—208.

Sekola F., Robock K., Kupka J. Energia dezintegracie v procesoch vzniku



prachoveho zma SiO<sub>2</sub> // III Sympos. o experimental, silikose. Sbornik referatu — Cottwaldow. 1974. P. 208—216.

Sheares G. M., Waksal H., Pang Yung Y., Cudkowicz G. Depressive effects of silica particles on Fl-hybrid anti-parent cell-mediated lympholysis induced in vitro // Cell. Immunol. 1978. V. 39. P. 61—69.

Shi X., Dalai N. S., Vallyanthan V. ESR evidence for the hydroxyl radical formation in aqueous suspension of quartz particles and its possible significance to lipid peroxidation in silicosis // J. Toxicol. and Environ. Health. 1988. V. 25., N 2. P. 237—245.

Shoenberger C., Hunninghake G., Gadek J. Role of alveolar macrophages in asbestosis: modulation of neutrophil migration to the lung following asbestos exposure // Amer. Rev. Respir. Disease. 1980. V. 121. P. 257 (S).

Sibbitt M. L., Imir T., Bankhurat A. D. Inert particles inhibit natural killer cell function in vitro // Cell. Immunol. 1986. V. 97. P. 146—154.

Singh Sh., Khan M. F., Rahman Q. Interaction of silica with plasma proteins: in vitro studies // Toxicol. Lett. 1985. V. 26, N 2—3. P. 81—82.

Singh K. P., Saxena A. K., Kannan K. et al. Immune responses in mice exposed to coal mine dust // Indian J. Exp. Biol. 1982. V. 20. P. 417—418.

Sjostrand M., Rylander R. Lysosomal enzyme activity and fibroblast stimulation of lavage from guinea pigs exposed to silica dust // Brit. J. Experim. Pathol. 1987. N 68. P. 309—328.

Sklenský B. Eliminace kremiceteho prachu cidrny ocelolitiny u krus po levostrane exaireze n. phrenici // Prac. lekarst. 1969. V. 21, N 1. P. 11—14.

Sklenský B. Polyvynilpyridin-N-oxide (PVNO) and treatment of silicosis in steel casting cleaners // Abstracts Internat. Sympos. Pneumoconioses-Shenyang. 1988. P. 35.

Skoda V., Havrankova J., Holusa R. Die Beeinflussung der experimentellen Pneumokoniosen // Internat. Symp. Occup. Health and Safety in Mining and Tunelling. Prague — (Abstracts) — Prague. 1982. P. 96.

Skoda V., Holusa R. Korelace mezi retinovanym prachem v plicich horniku a patomorfologickymi zmenami // XII cs. sympoz. o priemyselnych prachoch-Smolenice. 1985. P. 86—91.

Sluis-Cremer G. K., Maier G. HLA-antigens of the A and B locus in relation to development of silicosis // Brit. J. Industr. Med. 1984. V. 41, N 3. P. 417—418.

Sluis-Cremer G. K., Hessel P. A., Hnizdo E., Churchill A. R. Relationship between silicosis and rheumatoid arthritis // Thorax. 1986. V. 41, P. 596—601.

Smith J. J., Stuart A. E. Effects of simple lipids on macrophages in vitro // J. Pathol. 1975. V. 115. P. 13—16.

Smith T. J. Development and application of a model for estimating alveolar and interstitial dust evels // Ann.bccup. Hyg. 1985. V. 29, N 4. P. 495—516.

Smith T. J. Exposure assessment for occupational epidemiology // Amer. J. Industr. Med. 1987. V. 12. P. 249—268.

Soutar C. A., Coutts L., Parkes W. R. et al. Histocompatibility antigens in coal miners with pneumoconiosis // Brit. J. Industr. Med. 1983. V.40, N 1. P. 34—38.

Soutar C. A., Turner-Warwick M., Parkes W. R. Circulating antinu-

- clear antibody and rheumatoid factor in coal worker's pneumoconiosis // *Brit. Med. J.* 1974. V. 3. P. 145.
- Sprundel M. P. V., van. Pneumoconioses: the situation in developing countries // *Exp. Lung. Res.* 1990. V. 16, N 1. P. 5—13.
- Stahlhofen W., Gebhart J., Heyder J. Experimental determination of the regional deposition of aerosol particles in the human respiratory tract // *Amer. Industr. Hyg. Assoc. J.* 1980. V. 41, N 6. P. 385—398.
- Stahlhofen W., Gebhart J., Heyder J. Biological variability of regional deposition of aerosol particles in the human respiratory tract. *Amer. Industr. Hyg. Assoc. J.* 1981. V. 42, N 5. P. 348—352.
- Stahlhofen W., Gebhart J., Heyder J., Schuch G. New regional deposition data of the human respiratory tract // *J. Aerosol. Sci.* 1983. V. 14, N 3. P. 181—188.
- Stalder K. Untersuchungen über den Mechanismus der Zytotoxizität silikogener Staube // *Beitr. Silikose-Forsch.* 1970. Bd. 22, H. 5. S. 239—313.
- Stankus R. P., Salvaggio J. E. Local humoral enhancement after intratracheal silico-inoculation // *Federat. Proceed.* 1980. V. 29. P. 777—779.
- Stankus R. P., Salvaggio J. E. Bronchopulmonary humoral and cellular enhancement in experimental silicosis // *J. Reticuloendothel. Soc.* 1981. V. 29. P. 153—161.
- Stark M., Hilscher B., Zaidi S. H., Gleichmann E. Genetische Kontrolle der Kollagenbildung nach Quarzbelastung (Bin Referat) // *Umwelthygiene. Jahresbericht 1987/1988.* Dusseldorf. 1988. Bd 20. S. 347.
- Stöber W. Silikotische Wirksamkeit und physikalisch-chemische Eigenschaften verschiedener Siliziumdioxid Modifikationen // *Beitr. Silik.-Forsch.* 1966. V. 89. P. 1—113.
- Stöber W., McClellan R. O., Morrow P. E. Approaches to modeling disposition of inhaled particles and fibers in the lung // "Toxicology of the Lung" (Gardner D. E. et al., eds.) New York: Raven Press Ltd. 1993. P. 527—601.
- Stöber W., Morrow P. E., Hoover M. D. Comparative modeling of the long-term retention of insoluble particles deposited in the alveolar region of the lung // *Fundament. and Appl. Toxicol.* 1989. V. 13. P. 823—842.
- Stöber W., Einbrodt H. J., Klosterkötter W. Quantitative studies of dust retention in animal and human lungs after chronic inhalation // *Inhaled particles and vapours II.* Oxford e. a.: Pergamon Press, 1967. P. 409—417.
- Strom K. A., Johnson J. T., D'Arcy J. B. Pulmonary retention in rats and guinea pigs chronically exposed to low concentrations of diesel exhaust // *Toxicologist.* 1986. V. 6, N 1. P. 170.
- Struher D. J., Harbeck R. J., Gegen N. et al. Increased expression of class II antigens of the major histocompatibility complex on alveolar macrophages and alveolar type II cells and interleukin-1 (IL-1) secretion from alveolar macrophages in an animal model of silicosis // *Clin. and Exper. Immunol.* 1989 a. V. 77, N 2. P. 281—284.
- Struher D., Harbeck R. J., Mason R. J. Lymphocyte populations in lung tissue, bronchoalveolar lavage fluid, and peripheral blood in rats at various times during the development of silicosis // *Amer. Rev. Respir. Disease.* 1989 b. V. 139, N 1. P. 28—32.
- Stuart B. O. Deposition and clearance of inhaled particles // *Environ. Health Perspect.* 1984. V. 55. P. 369—392.

Styles J. A., Wilson J. Comparison between in vitro toxicity of polymer and mineral dusts and their fibrogenicity // *Ann. Occup. Hyg.* 1973. V. 16, N 3. P. 241—250.

Suciu J., Prodan L., ilea L. Factori care intervin in grabirea say prelungirea timpului de instalare si evolutie a silicozei // *Cluj Med.* 1972. V. 45. P. 303—308.

Surcel D., Gabor S. Interactiunea limfocit-macrofag sub actiunea publerilor de siliciu // *Igiena.* 1980. V. 29. P. 313—318.

Surcel D., Gabor S., Abraham A., Ramboiu. Клеточно-иммунный ответ на кварц in vitro // *Ж. гигиены, эпидемиологии и иммунологии.* 1987. Т. 31. С. 461-466.

Svartengren M., Anderson ML, Philipson K., Cammer P. Human lung deposition of particles suspended in air or helium/oxygene mixture // *Exp. Lung Res.* 1989. V. 15, N 4. P. 575—585.

Swift D. L., Shanty T. Respiratory deposition of ultrafine aerosols//*Federat. Proceed.* 1974. V. 33, N 3, Part 1. P. 422.

Sykes S. E., Morgan A., Evans J. C. et al. Use of an in vivo test system to investigate the acute and subacute responses of the rat lung to mineral dusts // *Arm. Occup. Hyg.* 1982. V. 26, N 4. P. 565—593.

Tarroni G., Melandri C, Prodi V. et al. An indication on the biological variability of aerosol total deposition in humans // *Amer. Industr. Hyg. Assoc. J.* 1980. V. 41, N 11. P. 826—831.

Thiel H., Baumann H., Zimmermann I. et al. Untersuchungen möglicher Individualfaktoren bei der Entwicklung der Pneumokoniose im Steinkohlenbergbau. II. Anamnestische, klinische, laboratorische und radiologische Befunde // *Silicoseber. Nordrhein-Westfalen.* 1981. Bd 13. S. 345—354.

Tilkes F., Beck G. G. Macrophage functions after exposure to nonfibrous mineral dusts // *Environ. Health Perspect.* 1983. V. 51. P. 167—171.

Timbrell V. Aerodynamic considerations and other aspects of glass in occupational exposure to fibrous glass // *Occupat. Expos. Fibrous Glass. NIOSH Symp. Cincinnati, Oh.,* 1976. P. 33—50.

Timbrell V., Skidmore J. W. Significance of fibre length in experimental asbestosis // *Biologische Wirkungen des Asbestos. Internat. Konferenz. Dresden,* 1968. S. 52—56.

Tomenius L. A study on the role of deposition for tracheobronchial clearance//*Environ. Physiol. and Biochem.* 1973. V. 3, N 3. P. 111—116.

Toomes H., Vogt-Moykopf J., Heller W. D., Ostertag H. Measurement of mucociliary clearance in smokers and nonsmokers using a bronchoscopic video-technical method // *Lung.* 1981. V. 159, N 1. P. 27—34.

Tran C. L., Jones A. D., Donaldson K. A mathematical model of phagocytosis and inflammation following the inhalation of quartz at different concentrations // "2nd Internal. Sympos. Silica, Silicosis and Cancer. October 28—30, 1993. Program Syllabus for October 28. San-Francisco., Cal. P. 170—176.

Tucker A. D., Wyatt J. H., Underly D. Clearance of inhaled particles from alveoli by normal interstitial drainage pathways?// *J. Appl. Physiol.* 1973. V. 35, N5. P. 719—732.

Turk J. L. / Турк Д. Л. Взаимосвязь между эпителиоидными клетками и другими клетками мононуклеарной системы фагоцитов // *Иммунология.* 1985. N6. С. 12—15.

Turner-Warwick M. Immune reactions in pulmonary fibrosis // *Schweiz. Med. Wschr.* 1977. V. 107. P. 171—175.

Turner-Warwick M./ Тернер-Йорвик М. Иммунология легких. Пер. с англ. М.: Медицина, 1982.

Uddman R., Sundler F. Neuropeptides in the airways: a review // *Amer. Rev. Respir. Disease.* 1987. V. 136, N 6. Part II. P. 53—58.

Ulmer W. T., Weller W., Reif E. Tierversuche zur Frage der Silikoseprophylaxe mit Aluminiumchlorid // *Int. Arch. Gewerbepathol. und Gewerbehyg.* 1964. Bd 20, H. 5. S. 482—495.

Vallyathan V., Schi X., Dalai N. S. et al. Generation of free radicals from freshly fractured silica dust. Potential role in acute silica-induced lung injury // *Amer. Rev. Respir. Disease.* 1988. V. 138. P. 1213—1219.

Vergnaud M. C, Petiot J. F., Griveau A. M. et al. Etude des relations entre le système HLA et l'apparition d'une fibrose asbestosique dans un groupe des travailleurs exposés à l'amiante // *Poumon-coeur.* 1983. V. 39, N 16. P. 283—286.

Vigliani E. C, Pernis B. An immunological approach to silicosis // *J. Occup. Med.* 1959. V. 6. P. 319—327.

Vigliani E. C, Pernis B. Immunological factors in the pathogenesis of the hyaline tissue of silicosis // *Brit. J. Industr. Med.* 1958. V. 15, N 1. P. 8—14.

Vigliani E. C, Pernis B. Recenti acquisizioni sjiilla patogenesi della silicosi // *Med. Lavoro.* 1960. V. 51, N 6—7. P. 427—441.

Vigliani E. C, Pernis B. The pathogenesis of silicosis: a review // *Bull. of Hyg.* 1961. V. 36. P. 1—18.

Vigliani E. C, Pernis B. The role of macrophage and immynocytes in the pathogenesis of pulmonary diseases due to mineral dusts // *Amer. J. Industr. Med.* 1982. V. 3. P. 133—137.

Vilim V., Wilhelm J., Brzak P., Hurych J. Stimulation of alveolar macrophages by mineral dusts in vitro: luminol-dependent chemiluminescence study // *Environ. Res.* 1987. V. 42. P. 246—256.

Vincent 5. H., Armbruster L. On the quantitative definition of the inhalability of airborne dust // *Ann. Occupat. Hyg.* 1981. V. 24, N 2. P. 245—248.

Vincent J. H., Johnson A. M., Jones A. D. et al. Kinetics of deposition and clearance of mineral dusts during chronic exposure // *Brit. J. Industr. Med.* 1985. V. 42, N 10. P. 707—715.

Veninga T. S., Evelyn P. Activity changes of pulmonary macrophages after in vitro exposure to ozone as demonstrated by cell adherence // *J. Toxicol. and Environ. Health.* 1986. V. 18, N 3. P. 483—489.

Vrtna L. Zmeny depozice kremenneho prachu v plicich a uzlinach krys po aplikaci PVNO a hydrocortisonu // *Zbornik prednasok so FV. Csl. Symposa o silikoze* 26—27 jun. 1975. Smolenice. 1975. P. 78—83.

Vyskocil J. Moglichkeiten einer Beeinflussung experimentellen Pneumokoniosen und experimenteller Verartzung der AtemorgEdne mittels Aerosolinhalationen// *Z. Erkrank. Atm. Org.* 1978. Bd 15. S. 147—151.

Wallace W. E., Jr., Vallyathan U., Keane M. J., Robinson V. In vitro biological toxicity of native and surface-modified silica and kaolin // *J. Toxicol. and Environ. Health.* 1985. V. 16, N 3-4. P. 415—424.

Warheit D. B., Hill L. H., Brody A. R. Common acute cellular responses

to inhaled fibers and particulates: mechanism of particle recognition // *Toxicologist*. 1986, V. 6, N 1, P. 37.

Weller W. Anthrakosilikose. Tierexperimentelle Forschung. Bochum: Bergbau-Berufsgenossenschaft, 1977. 323 s.

White L. R., Martinson A. B. L., Jacobsen K., Eik-Nes K. B. Response of bovine alveolar macrophages in vitro to welding fume particles // *Environ. Health Perspect.* 1983. V. 51. P. 211—215.

Whong W. Z., Xing S. C., Stewart J. D. et al. Tetradrine: a potent genotoxic enhancer // *Abstracts Internat Sympos. on Pneumoconioses-Chenyang*. 1988. P. 38.

Wiessner J. H., Mandel N. S., Sohle P. G. et al. The effect of chemical modification of quartz surfaces on particulate-induced pulmonary inflammation and fibrosis in the mouse // *Amer. Rev. Respir. Disease*. 1990. V. 141, N 1. P. 111—116.

Woodworth C. D., Mossman B. T., Craighead J. E. Comparative effects of fibrous and nonfibrous minerals on cells and liposomes // *Environ. Res.* 1982. V. 27. P. 190—205.

Wright A., Gormley I. P., Collings P. L., Davis J. M. G. The cyto-toxicity of asbestos and other fibrous dusts // *In vitro effects of mineral dusts* — London: Academic Press, 1980. P. 25—31.

Wu X., Zhang Q. The effect of zinc on the alveolar macrophage cytotoxicity due to Ni-coal dust // *Ghin. Med. J.* 1990. V. 103, N 9. P. 754—758.

Xiufen Y., Changgi Z., Mubin L. Observation on the effect of tetradrine on experimental silicosis of rats // *Toxicol. and Environ. Safety*. 1983. V. 7, N 3. P. 306—312.

Yu C. P. A two-component theory of aerosol deposition in lung airways // *Bull. Math. Biol.* 1978. V. 40. P. 693—706.

Yu C. P., Xu C. B. Predicted depositions of diesel particles in young humans // *J. Aerosol. Sci.* 1987. V. 18, N 4. P. 419—429.

Zaidi S. H. Some aspects of experimental infective pneumoconiosis // *Amer. Industr. Hyg. Assoc. J.* 1977. V. 38. P. 239—245.

Zsoldos T., Tigyi A., Montsko T., Puppi A. Lipid peroxidation in the damaging effect of silica-containing dust in rat lungs // *Exp. Pathol.* 1983. V. 23. P. 73—77.

Zakour R. A., Kunkel T. A., Loeb L. A. Metal-induced infidelity of DNA synthesis // *Environ. Health Perspect* 1981. V. 40. P. 197—205.

## ОГЛАВЛЕНИЕ

ПРЕДИСЛОВИЕ (Б. А. Кацнельсон).....	3
Глава 1. МЕХАНИЗМЫ НАКОПЛЕНИЯ ПЫЛИ В ЛЕГКИХ (Б. А. Кацнельсон, Л. И. Привалова).....	7
Глава 2. СВЯЗЬ МЕЖДУ ЦИТОТОКСИЧНОСТЬЮ И ФИБРО- ГЕННОСТЬЮ МИНЕРАЛЬНЫХ ПЫЛЕВЫХ ЧАСТИЦ (Б. А. Кацнельсон, Л. И. Привалова).....	58
Глава 3. ИММУНОЛОГИЯ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ПНЕВ- МОКОНИОЗОВ (О. Г. Алексеева).....	103
Глава 4. ИММУНОЛОГИЯ РАЗЛИЧНЫХ КЛИНИЧЕСКИХ ВАРИАНТОВ ПНЕВМОКОНИОЗОВ (Т. И. Гришина, О. Г. Алексеева).....	139
Глава 5. ВЗАИМОСВЯЗЬ ПОВРЕЖДЕНИЯ И АКТИВАЦИИ МАКРОФАГА И ЕЕ РОЛЬ В ПАТОГЕНЕЗЕ ПНЕВ- МОКОНИОЗОВ (Б. А. Кацнельсон, Л. И. Привалова).....	176
Глава 6. КЛИНИЧЕСКАЯ МОРФОЛОГИЯ ПНЕВМОКОНИО- ЗОВ (Ю. А. Лоцилов).....	197
Глава 7. ИНДИВИДУАЛЬНАЯ ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТЬ К РАЗВИТИЮ ПНЕВМОКОНИОЗА (Б. А. Кацнельсон, Е. В. Ползик, М. Ю. Якушева).....	210
Глава 8. ПЕРСПЕКТИВЫ ИНДИВИДУАЛЬНОЙ БИОЛОГИ- ЧЕСКОЙ ПРОФИЛАКТИКИ И ПАТОГЕНЕТИ- ЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ПНЕВМОКОНИОЗОВ (Б. А. Кац- нельсон, К. И. Морозова, Н. С. Кислицина, Л. И. При- валова).....	247
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	291

Борис Александрович Кацнельсон  
Ольга Георгиевна Алексеева  
Лариса Ивановна Привалова  
Евгения Владимирович Ползик

ПНЕВМОКОНИОЗЫ: ПАТОГЕНЕЗ И  
БИОЛОГИЧЕСКАЯ ПРОФИЛАКТИКА

Рекомендовано к изданию

Ученым советом

Института промышленной экологии

и НИСО УрО РАН

Редакторы А. В. Печатникова, А. И. Пономарева

Обложка художника А. В. Шатунова

Технический редактор Е. М. Бородулина

Корректор Н. В. Каткова

ЛР №020764 от 29. 03.93 г.

НИСО УрО РАН 36(95) — 2. Сдано в набор 03.03.95. Подписано в печать 25.07.95.

Формат 60x84 1/16. Бумага типографская. Печать офсетная. Усл. печ. л. 20,5. Уч.-изд. л.22,5.  
Тираж 300 экз. Заказ 20

Издательство УрО РАН

620129, г. Екатеринбург, ул. Первомайская, 91.

Отпечатано на ротопринте УрО РАН

620219, г. Екатеринбург, ул. Первомайская, 91.