

МЕДИЦИНСКИЕ НАУКИ

Калматов Романбек Калматович

канд. мед. наук, декан

Ошский государственный университет

г. Ош, Киргизская Республика

АНАЛИЗ ДАННЫХ О СОСТОЯНИИ ВНУТРЕННЕЙ ЭКОЛОГИИ СЛИЗИСТЫХ ОБОЛОЧЕК ВЕРХНИХ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ ПРИ ВОЗДЕЙСТВИИ ТОКСИЧЕСКИХ ВЕЩЕСТВ

Аннотация: в статье представлен анализ литературных данных о состоянии эндоэкологии слизистых оболочек ВДП и выявление его связи с состоянием здоровья лиц, подвергающихся воздействию токсических веществ в процессе профессиональной деятельности. Показана повышенная частота симптомов со стороны дыхательной системы у работников металлообрабатывающей промышленности.

Ключевые слова: эндоэкология слизистых оболочек, верхние дыхательные пути, технические жидкости, белки.

Введение

В настоящее время общепризнанным является неблагоприятное влияние токсических факторов окружающей среды на иммунную систему человека. Установлено также и влияние такого рода факторов на биологические свойства бактерий микробиоты, являющейся основополагающим компонентом системы защиты макроорганизма [1]. Развивающиеся при этом негативные изменения состояния эубиоза и нарушения иммунного статуса приводят к сдвигам в эндоэкологии макроорганизма, являясь базисом для формирования целого ряда донозологических изменений, которые со временем могут трансформироваться в клинически выраженную патологию [4, с. 12].

Одним из важнейших показателей состояния механизмов локальной защиты верхних дыхательных путей (ВДП) является их колонизационная резистентность, которая зависит от характеристик нормофлоры биотопа, и состояния ряда факторов неспецифической резистентности организма, например, активности лизоцима, концентрации секреторного иммуноглобулина А [6].

Известно, что работники ряда профессий подвергаются воздействию широкого спектра веществ, потенциально оказывающих негативное влияние на состояние здоровья. Однако данные об особенностях состояния слизистых оболочек ВДП и его связи с иммунным статусом организма у представителей данного контингента в доступной литературе практически отсутствуют.

Цель исследования – анализ литературных данных о состоянии эндоэкологии слизистых оболочек ВДП и выявление его связи с состоянием здоровья лиц, подвергающихся воздействию токсических веществ в процессе профессиональной деятельности.

Одной из наиболее распространенных групп веществ, воздействию которых подвергаются работники ряда профессий – технические жидкости (metal working fluids, ТЖ), которые используются в процессе металлообработки для охлаждения, в качестве смазки, а также для предотвращения коррозии и для удаления из рабочей области металлических опилок и стружки, образующихся при производстве деталей. Большинство ТЖ, за исключением масла и воды, чаще всего содержат различные присадки: биоциды, антиокислители, анткоррозионные и поверхностью-активные вещества [12]. При этом каждая присадка сама по себе может оказывать негативное воздействие на состояние здоровья. В процессе металлообработки рабочие контактируют со взвесью этих веществ в воздухе, что может приводить к формированию ряда нарушений со стороны дыхательной системы, проявляющихся в частности кашлем и ринитом. У лиц, имеющих контакт с ТЖ, также чаще выявляются бронхиальная астма, аллергический пневмонит и хронический бронхит. Помимо патологии ВДП сравнительно часто у работников металлообрабатывающей промышленности наблюдаются кожные заболевания,

поскольку ТЖ способны вызывать профессиональный аллергический контактный дерматит.

Качественный и количественный состав воздушной взвеси, которая формируется при работе станков, где используются ТЖ, обусловлен *наличием* в ней целого ряда факторов. Несмотря на то, что большинство обладающих раздражающим действием веществ, которые так или иначе связаны с работой с ТЖ известны, достоверно причину патологических состояний работников металлообрабатывающей промышленности установить чаще всего не представляется возможным [12].

Воздушная взвесь может состоять из частиц малого для вдыхания размера, и, в зависимости от состава ТЖ, включать различные химические соединения, в частности формальдегид, алканоламины, триазолы и летучие органические вещества [6].

Наряду с оценкой распространенности в металлообрабатывающей промышленности ТЖ на основе воды, специалисты чаще стали уделять внимание микроорганизмам и микробным провоспалительным факторам, одним из которых является микробный эндотоксин. Показано, что несмотря на добавления в ТЖ биоцидных веществ, через определенный промежуток времени эти жидкости обсеменены микроорганизмами. В развитии такого заболевания, как аллергический пневмонит была доказана роль *Pseudomonas rods*, а также некоторых микобактерий, обнаруживаемых в ТЖ.

В исследованиях Fornander L, Graff P, Wahlen K, Ydreborg K, Flodin U, Leanderson P, Lindahl M, Ghafouri B. в 2013 г., было изучено состояние здоровья работников ряда предприятий Швеции. В общей сложности было опрошено более полутора тысяч рабочих двадцати девяти производств. В воздухе цехов металлообработки обследованных предприятий были обнаружены формальдегид, этаноламин, морфолин, масляная взвесь и другие связанные с ТЖ факторы, способные оказывать раздражающее действие на верхние дыхательные пути. Тем не менее, все эти вещества регистрировались в низких концентрациях, соответственно каждое из них само по себе не могло бы вызвать наблюдаемые симптомы

со стороны дыхательных путей. Тем не менее, по мнению авторов, действуя совокупно, эти вещества потенцируют эффект воздействия [13].

Установлено, что 70% персонала, работающего на заводах, страдают заболеваниями кожи и верхних дыхательных путей, которые, предположительно связаны с влиянием ТЖ, как на водной, так и на масляной основе. После внедрения фильтров-маслоуловителей в цехах и перехода на ТЖ на водной основе, было зарегистрировано учащение жалоб со стороны персонала, связанных с патологическими состояниями со стороны дыхательной системы. При этом патология была выявлена даже у тех сотрудников, которые не были связаны по характеру деятельности с работой на станках с использованием ТЖ. В то же время снижалась частота жалоб, связанных с кожными заболеваниями [12; 13].

Отмечена широкая распространность симптомов поражения слизистой оболочки ВДП среди работников металлообрабатывающей промышленности, контактирующих с ТЖ. У этой категории обследуемых часто выявляются симптомы, характерные для острого риносинусита и аллергического ринита [11]. Признаки раздражения слизистой, вызванные присутствием на рабочем месте, были отмечены у 37% рабочих, непосредственно контактирующих с ТЖ, а также у 21% лиц, работающих в том же помещении, но не взаимодействующих с оборудованием, в котором используется ТЖ, и у 8% работающих в другом здании и не контактирующих с ТЖ. Сходные результаты были получены Greaves I.A. et al. (1997), которые обнаружили двукратное увеличение риска развития патологических состояний ВДП у лиц, работающих с синтетическими ТЖ по сравнению с работниками монтажного цеха [13]. Согласно результатам опроса, заболевания ВДП у лиц, контактирующих с ТЖ, не были связаны с неблагоприятными психологическими условиями на рабочем месте.

В настоящее время известно, что промывная жидкость носа (ПЖН) содержит значительное количество белков, анализируя совокупность которых можно получить ценный инструмент для диагностики биохимических изменений, вызванных патологией ВДП.

В частности, проведенный Fornander L. et al. (2013) протеомный анализ обнаружил ряд значимых изменений в структуре распределения белков ПЖН у обследуемых работников с признаками патологических явлений со стороны дыхательной системы, к которым относятся: увеличение содержания белка S100-A9 (калгранулин В), снижение содержания SPLUNC1, Ig J и β 2-микроглобулина, каждый из которых участвует в механизмах реализации иммунного ответа [12].

Известно, что белок S100-A9 в больших количествах экспрессируется в цитоплазме нейтрофиллов и обнаруживается в высоких концентрациях во внеклеточной жидкости при воспалительных заболеваниях различной природы (хронические воспалительные заболевания кишечника, ревматоидный артрит и проч.), чаще всего в комплексе с родственным белком S100-A8 (кальпротектин) [14]. S100-A8 и S100-A9 входят в группу эндогенных риск-ассоциированных молекулярных паттернов (danger associated molecular pattern – DAMP), усиливающих врожденный иммунный ответ, и играют важную роль в защите слизистой от микроорганизмов [5; 14]. Предположительно эти белки регулируют сложный комплекс про- и противовоспалительных эффектов [8].

S100-A8 и S100-A9 в определенных случаях имеют различные функции, например, в организме мыши S100-A8 активирует Toll-like рецептор 4, стимулируя эндотоксин-индуцированный воспалительный процесс, в то время как S100-A9, согласно имеющимся данным, выполняет в большей степени регуляторную роль [10]. Необходимо отметить, что уровень S100-A8 у пациентов с поражением ВДП практически не изменялся, хотя недавно было обнаружено незначительное снижение уровня S100-A8 при неизмененном уровне S100-A9 у сотрудников плавательного бассейна с симптомами патологии ВДП, сходными с таковыми у работников металлообрабатывающей промышленности, имеющих контакт с ТЖ [12]. Этот факт, возможно, указывает на то, что нарушение баланса между двумя S100-белками является частым признаком воспалительного процесса верхних дыхательных путей [12].

SPLUNC1 представляет собой эндотоксин-связывающий белок (также известный как первый член семейства A белков, BPI fold-containing family A member 1 – BPIFA1) – в большом количестве экспрессируется в ВДП. Изначально он рассматривался как потенциальный биомаркер экзогенного раздражения дыхательных путей. Снижение уровня SPLUNC1 было выявлено у работников эпоксидных производств, контактирующих с химическими реагентами, и курильщиков. Дальнейшие исследования в этом направлении показали, что SPLUNC1 является важнейшим компонентом врожденного иммунного ответа, который препятствует бактериальному росту и образованию биопленок в ВДП, выступая в том числе в качестве сурфактанта [15]. SPLUNC1 присутствует в ВДП в значительных количествах.

Роль этого белка подчеркивает и продемонстрированная в исследовании *Di YP, Tkach AV, Yanamala N, Stanley S, Gao S в 2003 г.*, необходимость присутствия SPLUNC1 для снижения активности и разрешения длительного воспаления дыхательных путей у лабораторных мышей, контактировавших с углеродными нанотрубками [7].

Цистатин SN относится к надсемейству цистатинов, которые обильно присутствуют в составе слюны и ингибируют цистеиновые пептидазы. Соответственно, данный белок выступает как противовирулентный фактор дыхательных путей и препятствует чрезмерному повреждению тканей при развитии воспалительного процесса [9]. Было показано, что уровень цистатина S, другого белка из семейства цистатинов, экспрессируемого в ВДП, изменяется у курильщиков. Наконец, и IgJ и β 2-микроглобулин являются компонентами приобретенной иммунной системы, так как они необходимы для синтеза IgM и IgA соответственно, которые, в свою очередь, задействованы в процессе представления антигена.

Учитывая все вышеперечисленное, можно предположить, какие именно изменения иммунной системы могут возникать у работников, контактирующих с ТЖ, в связи с развитием воспалительного процесса в ВДП. В то же время необходимо отметить, что такие результаты были получены в эксперименте со сравнительно небольшой выборкой и для подтверждения достоверности полученных

данных необходимы повторные, более масштабные эксперименты. Кроме того, механизмы, лежащие в основе наблюдаемых явлений пока до конца не изучены. Как цистатины, так и SPLUNC1 оказались мишениями для нейтрофил-эластазы. Таким образом, существует вероятность того, что снижение уровня вышеупомянутых белков вызвано более интенсивным их разрушением, обусловленным активацией нейтрофилов, подтверждается повышенным выбросом S100-A9.

Уровень миелопероксидазы (МПО), фермента, преимущественно обнаруживаемого в азурофильтальных гранулах и принятого в качестве маркера нейтрофилов, на фоне наличия симптомов патологии ВДП, был несколько повышен, хотя значимых отличий его уровня у работников в зависимости от наличия признаков ВДП обнаружено не было. Кроме того, не было выявлено корреляции между уровнем МРО и уровнями SPLUNC1, цистатина SN, S100-A9, IgJ и β 2-микроглобулина. Соответственно, вопрос о том, может ли контакт с ТЖ, содержащим смесь химически активных и провоспалительных агентов, вызывать токсический ответ в эпителии ВДП, приводящий к угнетению синтеза различных защитных белков, в норме участвующих в иммунном ответе, остается открытым.

Некоторые авторы в качестве причины воспалительного ответа, возникающего в дыхательных путях, рассматривают эндотоксины, присутствующие в ТЖ. Сравнительно недавно было показано, что рекомбинантный SPLUNC1 снижает высвобождение фактора некроза опухоли - α активированными макрофагами и может играть важную роль в предотвращении обезвоживания слизистой оболочки дыхательных путей. Таким образом, логично предположить, что низкий уровень SPLUNC1, обнаруженный у работников с симптомами со стороны дыхательных путей, может быть одним из элементов механизма воспалительной реакции при контакте с ТЖ.

Российскими исследователями были описаны особенности микробиоценозов слизистых оболочек респираторного тракта у лиц, контактирующих с токсическими факторами производственной деятельности, в том числе у пожарных [3]. На слизистых оболочках ВДП авторами было отмечено большое количество

вегетирующей аутофлоры, причем в большей степени – у пожарных. У всех обследованных лиц микробный пейзаж слизистых оболочек зева был идентичный. Вместе с тем условно-патогенные бактерии: пневмококки, энтерококки, бранхамеллы, гемофилы, а-гемолитический стрептококк, коагулазоположительные и гемолизирующие стафилококки – у пожарных выделялись с биотопов слизистых оболочек зева статистически значимо чаще в сравнении с контрольной группой, чем у лиц, не имеющих контакта с неблагоприятными факторами профессиональной деятельности. Исследователи считают, что вышеперечисленные микроорганизмы при воздействии токсикантов могут стать причиной развития воспалительных процессов респираторного тракта [3].

Известно, что при выполнении боевых задач пожарные подвергаются воздействию комплекса неблагоприятных факторов: высоких концентраций токсических веществ (превышение максимально-разовых предельно допустимых концентраций углерода оксида, азота оксида, серы диоксида, формальдегида, винилхлорида и других от 1,4 до 117,6 раза), интенсивной физической и нервно-эмоциональной нагрузке. По показателям заболеваемости с временной утратой трудоспособности чаще всего времененная нетрудоспособность у пожарных связана с болезнями органов дыхания [2]. Подтверждено, что наиболее распространеными заболеваниями у пожарных наряду с болезнями кровообращения являются заболевания органов дыхания (хронический ринит, фарингит, хронический бронхит, при этом с увеличением стажа работы пожарных возрастает и уровень трудопотерь [2].

Заключение. Полученные к настоящему времени данные свидетельствуют, о повышенном уровне заболеваемости болезнями дыхательных путей у лиц, подвергающихся влиянию неблагоприятных факторов профессиональной деятельности, в частности, у работающих в непосредственном контакте с ТЖ, а также у пожарных. Показана повышенная частота симптомов со стороны дыхательной системы у работников металлообрабатывающей промышленности, что, по мнению авторов, в значительной мере обусловлено изменениями профиля ряда факторов защиты, иммунных белков [2–4; 12; 13].

Многие авторы сходятся в том, что профилактические меры могут эффективно улучшить условия на рабочем месте и, соответственно, состояние здоровья работников. Так, для снижения вероятности развития производственно-обусловленной патологии органов дыхания при воздействии комплекса токсических веществ на медицинских осмотрах рекомендуется оценивать вероятность риска развития донозологических нарушений состояния эндоэкологии верхних дыхательных путей. Лицам с донозологическими нарушениями могут быть рекомендованы различные ингаляции, санирующие полоскания и промывания ВДП *отварами лекарственных растений, обладающими противоспалительными свойствами.*

Одним из определяющих аспектов снижения риска неблагоприятных последствий влияния профессиональных факторов на организм лиц, подвергающихся воздействию токсических веществ, является раннее выявление донозологических нарушений. В связи с особенностями применения и отсутствием нарушений психологического комфорта для обследуемых все больше специалистов отдают предпочтение использованию неинвазивных методов исследования. Многие авторы сходятся в том, что в будущих исследованиях необходимо уделять внимание дальнейшему улучшению условий профессиональной деятельности лиц, контактирующих с токсическими веществами, способными влиять на состояние ВДП. *При этом необходимо уточнить механизмы развития воспаления для конкретных компонентов этих веществ, оценить физиологические и патологические сдвиги, сопутствующие им биомаркеры развивающиеся в организме при воздействии токсикантов.* Выявление ранних изменений на молекулярном, клеточном и тканевом уровнях позволит получить информацию о направленности действия изучаемых факторов, наметить пути патогенетически обоснованной коррекции *нарушений* и даст возможность научно обосновать *диагностические критерии риска развития профессиональных и производственно-обусловленных заболеваний органов дыхания у данной категории лиц.*

Список литературы

1. Бондаренко В.М. Дисбактериоз кишечника как клинико-лабораторный синдром: современное состояние проблемы / В.М. Бондаренко, Т.В. Мацулович. – М.: Гэотар-Медиа, 2007. – 300 с.
2. Колычева И.В., Рукавишников В.С. Оценка риска профессиональных и производственно-обусловленных заболеваний у пожарных // Медицина труда и промышленная экология / И.В. Колычева, В.С. Рукавишников. – 2005. – С. 11–17.
3. Несмеянова Н.Н. Микрофлора и цитологический статус слизистых оболочек полости рта и носа у пожарных // Медицина труда и промышленная экология / Н.Н. Несмеянова. – 2005. – С. 7–41.
4. Несмеянова Н.Н. Состояние эндоэкологии слизистых оболочек верхних дыхательных путей у лиц, подвергающихся воздействию токсических веществ // Экология человека / Н.Н. Несмеянова, Л.М. Соседова, И.В. Колычева. – 2009. – С. 3–7.
5. Champaiboon C, Sappington KJ, Guenther BD, Ross KF, Herzberg MC. Calprotectin S100A9 calcium-binding loops I and II are essential for keratinocyte resistance to bacterial invasion. *J Biol Chem.* 2009. – P. 7078–7090.
6. Chen MR, Tsai PJ, Chang CC, Shihc TS, Lee WJ, et al. Particle size distributions of oil mists in workplace atmospheres and their exposure concentrations to workers in a fastener manufacturing industry. *J Hazard Mater.* 2007. – P. 393–398.
7. Di YP, Tkach AV, Yanamala N, Stanley S, Gao S, et al. Dual Acute Pro-Inflammatory and Anti-Fibrotic Pulmonary Effects of SPLUNC1 After Exposure to Carbon Nanotubes. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2013. – P. 242–248.
8. Halayko AJ, Ghavami S. S100A8/A9: a mediator of severe asthma pathogenesis and morbidity? *Can J Physiol Pharmacol.* 2009. – P. 743–755.
9. Fietta A, Bardoni A, Salvini R, Passadore I, Morosini M, et al. Analysis of bronchoalveolar lavage fluid proteome from systemic sclerosis patients with or without functional, clinical and radiological signs of lung fibrosis. *Arthritis Res Ther,* 2006.

10. Foell D, Wittkowski H, Vogl T, Roth J. S100 proteins expressed in phagocytes: a novel group of damage-associated molecular pattern molecules. *J Leukoc Biol.* 2007. – P. 28–37.
11. Fokkens WJ, Lund VJ, Mullol J, Bachert C, Alobid I, et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps. *Rhinol Suppl.* 3. 2012. – P. 1–298.
12. Fornander L, Ghafouri B, Lindahl M, Graff P. Airway irritation among indoor swimming pool personnel: trichloramine exposure, exhaled NO and protein profiling of nasal lavage fluids. *Int Arch Occup Environ Health.* 2013. – P. 571–580.
13. Fornander L, Graff P, Wahlen K, Ydreborg K, Flodin U, Leanderson P, Lindahl M, Ghafouri B. Airway symptoms and biological markers in nasal lavage fluid in subjects exposed to metalworking fluids // *PLoS One.* – 2013. – 8(12). –P. 83–89.
14. Frosch M, Metze D, Foell D, Vogl T, Sorg C, et al. Early activation of cutaneous vessels and epithelial cells is characteristic of acute systemic onset juvenile idiopathic arthritis. *Exp Dermatol.* 2005. – P. 259–265.
15. Gakhar L, Bartlett JA, Penterman J, Mizrahi D, Singh PK, et al. PLUNC is a novel airway surfactant protein with anti-biofilm activity. *PLoS One*, 2010.