

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ
ХАРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ІМЕНІ В. Н. КАРАЗІНА

ПИЛИПЕНКО НАТАЛІЯ ОЛЕГІВНА

УДК 57.083.3:616.23/.24

**ІМУНОЛОГІЧНІ ТА АНТИОКСИДАНТНІ ЗМІНИ У ОСІБ,
ЯКІ ПРАЦЮЮТЬ В УМОВАХ ДІЇ ПИЛУ, ЩО МІСТИТЬ КВАРЦ**

03.00.13 – фізіологія людини і тварин

АВТОРЕФЕРАТ

дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата біологічних наук

Харків – 2018

Дисертацією є рукопис.

Роботу виконано в Харківському національному університеті імені В. Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України

Науковий керівник: доктор медичних наук, професор
Ніколенко Євгеній Якович,
Харківський національний університет
імені В. Н. Каразіна МОН України, м. Харків
завідувач кафедри
загальної практики-сімейної медицини;

Офіційні опоненти: доктор біологічних наук, професор
Клімова Олена Михайлівна,
ДУ «Інститут загальної та невідкладної хірургії
імені В. Т. Зайцева НАМН України», м. Харків
завідувач діагностичної лабораторії з
імуноферментним та імунофлуоресцентним аналізом

доктор біологічних наук, професор
Пилипенко Сергій Володимирович,
Полтавський національний педагогічний університет
імені В. Г. Короленка МОН України, м. Полтава
завідувач кафедри біології та основ здоров'я людини

Захист відбудеться «_____» _____ 2018 р. о _____ годині на засіданні спеціалізованої вченої ради К 64.051.17 Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна за адресою: 61022, м. Харків, майдан Свободи, 4, ауд. 7-26.

З дисертацією можна ознайомитись у Центральній науковій бібліотеці Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна за адресою: 61022, м. Харків, майдан Свободи, 4.

Автореферат розісланий _____ 2018 р.

Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради

М. К. Ковальова

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. У системі «людина-довкілля» на організм людини діє комплекс екзогенних абіотичних факторів: фізичних, хімічних; біологічних, психологічних і соціальних.

У збереженні резистентності організму до чинників, що впливають на механізм саморегуляції, який здійснюється на всіх рівнях організації біологічних систем: біосферному, організмівому, молекулярно-генетичному, клітинному беруть участь усі фізіологічні системи, однак їхня роль у збереженні або відновленні сталості внутрішнього середовища організму різна. Реакції адаптації проявляються, у першу чергу, на рівні регуляторних систем: нервової, ендокринної та імунної. Особливе значення в збереженні гомеостазу мають тісно пов'язані між собою і функціонально скоординовані реакції нейроендокринної та імунної систем. Гомеостатична поліфункціональність імунної системи реалізується через природжений та адаптивний імунітет, який здійснюється на клітинному і гуморальному рівнях.

Серед показників, що характеризують стан здоров'я населення, порушення, пов'язані з професійної діяльністю, посідають особливе місце, оскільки виникнення порушень етіологічно обумовлено впливом шкідливих виробничих чинників (Басанець А. В. та ін., 2009). Міжнародна програма ВООЗ «Здоров'я-21» до пріоритетних завдань відносить: максимальне збереження здоров'я робітників, особливо тих, що працюють у шкідливих і небезпечних умовах, розробку заходів щодо зниження професійної захворюваності та впливу факторів ризику. Без урахування специфіки конкретного виробничого середовища на кожному робочому місці неможливо забезпечення ефективного захисту робітників від його шкідливого впливу (Семенов Д. А. и др., 2008).

Порушення функцій бронхолегеневої системи різних типів посідають провідне місце в структурі професійних фізіологічних станів і призводять до суттєвого погіршення якості життя, стійкого порушення працездатності та інвалідизації (Лещенко І. В., 2006; Черняев А. Л. и др., 2011). Раннє виявлення цих порушень викликає суттєві складності через слабку виразність і потребує подальшого пошуку критеріїв і методів оцінки показників ранніх метаболічних зрушень (Полякова І. А., 2009; Разумов В. В. и др., 2006; Pham Q., 2008). Тому велику наукову й практичну значущість мають дослідження з вивчення механізмів пошкодження легеневої тканини, розробки методів індивідуалізованої етіопатогенетичної діагностики та первинної профілактики захворювань бронхолегеневої системи (Полякова І. Н., 2007).

На думку низки авторів, первинні зрушення вентиляції дихальної системи визначаються переважно станом імунної системи організму, а також тісно взаємопов'язані з перенапруженням механізмів утилізації активних форм кисню й ступенем порушень оксидантної та антиоксидантної систем, (Измеров Н. Ф., 2000), тому важливим є дослідження стану основних систем гомеостазу, виразистості відхилень від фізіологічних норм та їх особливостей.

Найбільш інтенсивний небезпечний вплив на організм працюючих має ливарне виробництво (Никитин А. С., 2011). Шкідливі та небезпечні умови праці у цьому випадку неможливо повністю усунути, що суттєво ускладнює

проведення превентивних заходів щодо стану бронхолегеневої системи (Перцев Д. П., 2005). На донозологічному рівні імунний статус і метаболізм у працюючих у шкідливих умовах праці вивчений лише в окремих випадках із застосуванням невеликої кількості показників, тому однією з найбільш важливих проблем є прогнозування появи та ускладнень пилових порушень вентиляції легень, формування серед працюючого контингенту груп ризику для проведення цільових профілактичних заходів (Годоріко Л. Д., 2013).

Виникнення кожного нового професійного захворювання супроводжується подальшою стійкою втратою працездатності та значними матеріальними збитками. Компенсаторні виплати потерпілим з Фонду соціального страхування від нещасних випадків та професійних захворювань в Україні щорічно перевищують 1 млрд. грн. Тому дослідження ранніх маркерів порушення вентиляції легень мають не тільки оздоровче, але й велике соціально-економічне значення.

Дисертаційну роботу виконано на кафедрі загальної практики - сімейної медицини медичного факультету Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна.

Мета та завдання досліджень. Дослідити зміни показників природженого та адаптивного імунітету, оксидантної та антиоксидантної систем при змінах вентиляційної функції легень у працюючих в умовах впливу пилу, що містить кварц.

Для реалізації поставленої мети вирішували такі завдання:

1. Дослідити показники природженого імунітету: активність кисеньнезалежного фагоцитозу (фагоцитарна активність нейтрофілів, фагоцитарне число, фагоцитарний індекс, завершеність фагоцитозу), кисеньзалежного фагоцитозу (НСТ-тест) та титр активності комплементу в групах осіб, які працюють в умовах впливу пилу, що містить кварц, та в групі порівняння.

2. Вивчити стан показників гуморальної ланки адаптивного імунітету: вміст імуноглобулінів класів А, М, G, рівень циркулюючих імунних комплексів, спектр аутоантитіл до ДНК і колагену в групах обстежуваних осіб.

3. Вивчити вплив пилу, що містить кварц на стан показників клітинної ланки адаптивного імунітету: експресію лімфоцитів кластерів диференціювання CD3 (Т-лімфоцитів), співвідношення субпопуляцій лімфоцитів кластерів диференціювання: CD4 (Т-хелперів), CD8 (Т-супресорів), CD16 (природніх кілерів), CD22 (активованих В-лімфоцитів); функціональну активність лімфоцитів за реакцією гальмування міграції лейкоцитів з мітогеном (ФГА) в обстежуваного контингенту осіб.

4. Дослідити показники оксидантної системи: інтенсивність хемілюмінесценції, індукованої Fe^{2+} , рівень дієнових кон'югатів, малонового діальдегіду в осіб, які працюють в умовах впливу пилу, що містить кварц, та в групі порівняння.

5. Дослідити показники антиоксидантної системи: інтенсивність хемілюмінесценції індукованої H_2O_2 , рівень церулоплазмину в групах обстежуваних осіб.

6. Вивчити зміни проникності еритроцитарних мембран (за ступенем гемолізу еритроцитів у розчині сечовини й хлориду натрію) в осіб, які працюють в умовах впливу пилу, що містить кварц, та в групі порівняння.

Об'єкт дослідження – природжений та адаптивний імунітет, оксидантна та антиоксидантна системи осіб, які працюють в умовах дії пилу, що містить кварц.

Предмет дослідження – зміни стану показників імунітету, оксидантної та антиоксидантної систем у працюючих залежно від тривалості дії пилу, що містить кварц, та в осіб зі змінами вентиляції легень різних типів.

Методи дослідження – цитологічний метод – для визначення фенотипування лімфоцитів кластерів диференціювання CD3 (Т-лімфоцитів), субпопуляцій лімфоцитів кластерів диференціювання: CD4 (Т-хелперів), CD8 (Т-супресорів), CD16 (природних кілерів), CD22 (активованих В-лімфоцитів); реакції гальмування міграції лейкоцитів з навантаженням мітогеном фітогемаглютиніном; фагоцитарної активності нейтрофілів та НСТ-тесту. Імуноферментний метод – для визначення вмісту імуноглобулінів IgA, IgM, IgG, антитіл до ДНК (нативної, денатурованої і формалізованої) та антитіл до колагену. Хемілюмінесцентний метод – для визначення інтенсивності спонтанної хемілюмінесценції, швидкого спалаху і світлосуми хемілюмінесценції індукованої Fe^{2+} та H_2O_2 . Спектрофотометричний метод – для визначення вмісту циркулюючих імунних комплексів, активності комплементу, рівня дієнових кон'югатів, малонового діальдегіду, церулоплазміну, проникності еритроцитарних мембран та перекисного гемолізу еритроцитів. Статистичний метод Ст'юдента-Фішера, метод парної лінійної кореляції Пірсона за допомогою програми стандартного пакету функцій «MS Excel».

Наукова новизна одержаних результатів. Установлено, що в умовах дії пилу, що містить кварц, при бронхіальних змінах вентиляції легень знижується експресія кластерів диференціювання CD4 (Т-хелперів) і CD8 (Т-супресорів) субпопуляцій лімфоцитів, змінюється співвідношення між основними класами імуноглобулінів, за рахунок підвищення рівня IgM на 58 %.

З'ясовано, що під впливом пилу, який містить кварц, бронхіальні зміни вентиляції легень супроводжуються активацією оксидантної системи: збільшенням інтенсивності хемілюмінесценції при навантаженні Fe^{2+} (в 3 рази) і накопиченням кінцевих продуктів перекисного окиснення ліпідів – МДА (в 1,5 рази).

Установлено взаємозв'язок змін проникності еритроцитарних мембран й інтенсивності процесів перекисного окиснення ліпідів при зміні вентиляції легень в осіб, які працюють в умовах дії пилу, що містить кварц.

Для різних типів змін вентиляції легень визначені дискримінантні моделі змін природженого, адаптивного імунітету й активності оксидантної та антиоксидантної систем.

Практичне значення одержаних результатів. Матеріали цієї дисертаційної роботи можуть використовуватися для раннього виявлення імунологічних та антиоксидантних змін в осіб, які тривалий час перебувають під впливом абіотичних виробничих чинників. Вивчені показники можуть

використовуватися як комплекс практично орієнтованих інформативних метаболічних маркерів для оцінювання ступеня ендогенної інтоксикації бронхолегеневої системи на початкових етапах їх розвитку та ідентифікації типу змін вентиляції легень у робітників ливарного виробництва.

Методичні підходи до врахування впливу абіотичних факторів на імунологічний стан людини впроваджені в навчальний процес кафедри загальної практики – сімейної медицини медичного факультету Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна у рамках курсів: «Безпека життєдіяльності, основи охорони праці» за спеціальністю «Лікарська справа» для студентів 2-го курсу медичного факультету за ОКР «Спеціаліст» та «Основи медичних знань» за спеціальністю «Біологія» для студентів 2-го курсу біологічного факультету за ОКР «Спеціаліст».

Біоетична експертиза. Роботу з біоматеріалом (кров та сироватка людини) проводили відповідно до вимог відповідних Законів України. Доцільність використання біоматеріалу та його кількість була узгоджена з комісією з біоетики НДІ біології Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна. Експертиза з питань біоетики проведена на засіданні комітету з біоетики НДІ біології (протокол № 10 від 21.12.2017 р.).

Особистий внесок здобувача. Внесок здобувача в отриманні результатів досліджень є основним і полягає в підборі осіб зі змінами вентиляції легень, автором самостійно сформульовані мета й завдання дослідження, проведені пошук і аналіз літературних джерел за даною проблемою, розроблено дизайн дослідження. Здобувачем здійснено експерименти, обрані для дослідження, отримано показники, проведено їх статистичну обробку. Аналіз та інтерпретацію результатів дослідження здійснено спільно із науковим керівником, професором, д. м. н. Ніколенком Є. Я..

Апробація результатів дисертації. Основні результати дисертації були представлені на конференціях всеукраїнського та міжнародного рівнів:

II Міжнародна заочна науково-практична конференція «Проблеми, досягнення та перспективи розвитку медико-біологічних і спортивних наук» (Миколаїв, 2017); науково-практична конференція з міжнародною участю «Щорічні терапевтичні читання: лікувально-діагностичні технології сучасної терапії» (Харків, 2013); науково-практична конференція з міжнародною участю «Загальнотерапевтична практика: нові технології та міждисциплінарні питання» (Харків, 2013); науково-практична конференція «Актуальні аспекти діагностики, профілактики та реабілітації професійних захворювань» (Харків, 2010); науково-практична конференція «Щорічні терапевтичні читання, присвячені 30-річчю з дня заснування Інституту терапії імені Л. Т. Малої АМН України» (Харків, 2010); IV з'їзд фтизіатрів і пульмонологів України (Київ, 2008); XII Конгрес Світової федерації українських лікарських товариств (СФУЛТ) (Івано-Франківськ, 2008); науково-практична конференція з міжнародною участю «Актуальні питання профілактики, діагностики та лікування професійних захворювань» (Донецьк, 2007).

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 23 наукових роботи. Одержані дані досить повно відображені у 8 тезах доповідей та 10 статтях, з яких 3 надруковані у журналах, що входять до переліку наукових фахових

видань України, та 2 статтях у міжнародних спеціалізованих журналах, одержано 1 патент на винахід та 4 патенти на корисну модель.

Структура й обсяг дисертації. Дисертаційна робота складається зі вступу, огляду літератури, матеріалів та методів, результатів й обговорення, висновків, списку використаних джерел, який включає 204 посилання. Повний обсяг роботи становить 156 сторінок, 20 таблиць, 14 рисунків.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

У **вступі** надається обґрунтування вибору теми дослідження, в **огляді літератури** проводиться аналіз поширеності змін вентиляції легень в осіб працюючих в умовах високої концентрації абіотичних чинників, які є однією з головних причин професійної інвалідизації. Зазначаються умови, які пояснюють високу захворюваність органів дихання у працівників ливарного виробництва машинобудівної галузі. Наводяться основні шкідливі фактори робочого середовища, серед яких найбільш небезпечним для бронхолегеневої системи обстежуваних вважається пил, що містить діоксид кремнію. Зазначаються особливості розвитку змін вентиляції легень у працівників ливарного виробництва бронхіального типу, який обумовлений хронічним обструктивним захворюванням легень, та альвеолярного типу, який представлений дифузним пневмофіброзом. Наводяться основні теорії, що пояснюють механізми розвитку вказаних порушень, серед яких найбільш визнаною є імунологічна теорія, аналізується роль компонентів природженого імунітету та ланок адаптивного імунітету та їх взаємодії при розвитку змін вентиляції легень. Наводяться існуючі найбільш інформативні показники, які використовують для виявлення раннього розвитку професійних розладів бронхолегеневої системи та напрямки досліджень цих процесів.

Матеріали та методи дослідження. У дослідженні брали участь особи, які перебували в умовах підвищеної концентрації пилу, що представлено ливарними аерозолями та SiO_2 . Основну групу склали 742 (73 %) чоловіки та 275 (27 %) жінок. З метою більш детального вивчення було вибрано 249 осіб, 107 з них на момент проходження обстеження були визнані практично здоровими й були розподілені залежно від стажу роботи в умовах підвищеної концентрації пилу, що містить кварц, так: особи зі стажем до 10 років, 11-20 років, 21-30 років, більше 30 років. Особи зі змінами вентиляції легень (142 людини) склали дві підгрупи: перша підгрупа – 101 особа з бронхіальним типом змін вентиляції (БТЗВ), який обумовлений обструкцією бронхів, та друга підгрупа – 41 особа з альвеолярним типом змін вентиляції (АТЗВ), який обумовлений дифузним пневмофіброзом.

До групи контролю увійшли 30 клінічно здорових добровольців, вік та стать яких збігалася з такими в основній групі, які не піддавалися впливу шкідливих факторів виробництва (ніколи на ньому не працювали) і не мали змін вентиляції легень.

Для вивчення механізмів змін імунологічних процесів, оксидантної та антиоксидантної систем, стану проникності еритроцитарних мембран були

прийняті цитологічний, імуноферментний, хемілюмінесцентний та спектрофотометричний методи. У роботі також були використані методи клінічного аналізу крові, у тому числі, для розрахунку інтегральних показників гомеостазу організму.

Фактори природженого імунітету, зокрема активність фагоцитозу, досліджували мікроскопічно за інтенсивністю захоплення й перетравлювання бактерій *St. aureus* (музейний штам 209) нейтрофілами (Меньшиков В. В., 1987).

Продукція активних форм кисню (АФК) фагоцитами периферичної крові вивчалася за допомогою спонтанного НСТ-тесту за методом Парка (Park В. Н., 1968) в модифікації Нагоева Б. С. (Нагоев Б. С., 2011).

Визначення комплексу показників клітинної та гуморальної ланок імунітету проводили на збагаченій мононуклеарній суспензії лімфоцитів, що отримували на градієнті фіколверографіну ($d = 1,077$).

Кількісна оцінка Т- і В-ланок імунітету визначалася за допомогою методу фенотипування лімфоцитів з використанням моноклональних антитіл проти антигенів субпопуляцій лімфоцитів кластерів диференціювання CD3, CD4, CD8, CD16, CD22, який розроблено на кафедрі алергології та імунології Вітебського медичного університету (Новиков П. Д. и др., 2005). Для визначення ступеня активності клітинного імунітету обчислювали імунорегуляторний індекс (ІРІ) CD4/CD8.

Вивчення функціональної активності Т-лімфоцитів проводилося за допомогою визначення медіаторної активності лімфоцитів за реакцією гальмування міграції лейкоцитів (РГМЛ) з навантаженням мітогеном фітогемаглютиніном (ФГА) за методом Morison W.G. (Morison W.G., 1974).

Вивчення функціональної активності В-лімфоцитів здійснювали за продукцією сироваткових IgA, IgM, IgG методом імуноферментного аналізу за допомогою моновалентних антисироваток виробництва НПЛ «ГРАНУМ» (Україна, м. Харків). Для оцінювання збалансованості IgA, IgM, IgG використовували інтегральний показник активності гуморального імунітету (KGI), $KGI = IgA \times IgG / IgM$ (Держпатент України № 29942 А від 15.11.2000).

Для визначення стану аутоімунного захисту використовували показник вмісту антитіл (Кишкун А. А., 2009) до нативної ДНК (ДНКн), денатурованої ДНК (ДНКд) та формалізованої ДНК (ДНКф) та вмісту антитіл до колагену у сироватці крові, ці показники також вивчалися за допомогою методу імуноферментного аналізу.

Для виявлення тривалого антигенного впливу та можливості розвитку аутоімунних процесів у сироватці крові обстежуваних визначали концентрацію циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) методом преципітації в 6 % розчині поліетиленгліколю з молекулярною масою 6000 Да (ПЕГ-6000) за допомогою мікроспектрофотометра «Specol-21» при довжині хвилі 450 нм (Гриневич Ю. А. и др., 1981; Фролов В. М. и др., 1990).

Активність комплементу визначалася за допомогою методу гемолізу еритроцитів (Вавилова Т. В., 1984).

Оксидантна та антиоксидантна системи досліджувались виходячи із сучасних уявлень про механізми перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) та

системи антиоксидантного захисту (АОЗ) в організмі, реєстрація інтенсивності окремих етапів ПОЛ визначалася за інтенсивністю спонтанної хемілюмінесценції (СХЛ), а також швидкого спалаху та світлосуми хемілюмінесценції індукованої іонами двовалентного заліза (ХЛFe^{2+} сп., ХЛFe^{2+} сум.) та перекису водню ($\text{ХЛH}_2\text{O}_2$ сп., $\text{ХЛH}_2\text{O}_2$ сум.). (Владимиров Ю. А. и др., 1972). Стан систем антирадикального й антиокислювального захисту визначався за показниками $\text{ХЛH}_2\text{O}_2$ сп., $\text{ХЛH}_2\text{O}_2$ сум. Визначення інтенсивності ХЛ у сироватці крові проводилося на хемілюмінометрі ХЛМЦ-01 у діапазоні від 200 до 600 нм у режимі підрахунку фотонів (Журавлев А. И, 1983).

Комплекс прийнятих до вивчення біохімічних методів оцінки системи ПОЛ-АОЗ включав також визначення в сироватці й цільній крові обстежуваних первинних продуктів ПОЛ – дієнових кон'югатів (ДК) за допомогою спектрофотометрії при 233 нм, (Гаврилов В. Б. и др., 1988). Стан системи ПОЛ також оцінювали за рівнем одного з кінцевих продуктів ПОЛ – рівнем малонового діальдегіду (МДА), який визначався за реакцією з тіобарбітуровою кислотою (Камышников В. С., 2009) та церулоплазміну в сироватці крові (Гончаренко М. С. и др., 1985).

Стан еритроцитарних мембран оцінювали за динамікою проникності еритроцитарних мембран (ПЕМ) та перекисного гемолізу еритроцитів (ПГЕ) за допомогою кривої сечовинного гемолізу, яка характеризується ступенем гемолізу суспензії еритроцитів у суміші ізотонічних розчинів сечовини й хлориду натрію, узятих у різних стандартних розчинах (Колмакова В. И. и др., 1982).

Для трактування рівня адаптаційної напруги організму в роботі використовувався коефіцієнт Гаркаві (Гаркави Л. Х. и др., 1990), розрахований за тестами лейкограми (лімфоцити/сегментоядерні нейтрофіли).

У всіх статистичних розрахунках пороговою величиною рівня значущості p обрано 0,05. Ведення банку даних дослідження, базові розрахунки похідних показників, побудову діаграм проводили за допомогою програмного забезпечення Microsoft Excel 2010 (ліцензія № 00327-42800-60539-ААОЕМ).

Результати дослідження та їх обговорення

Дослідження показників природженого імунітету організму в осіб, які працюють в умовах дії пилу, що містить кварц. На першому етапі роботи стан обстежуваного контингенту оцінювали за показниками природженого імунітету. Проведені дослідження показали, що спрямованість показників фагоцитарної активності практично здорових працюючих виражено залежала від стажу роботи в шкідливих умовах: при збільшенні стажу спостерігалися односпрямовані достовірні зміни в бік зниження кількості активних нейтрофілів, послаблення кількісної характеристики їх захоплюючої здатності умовно патогенних організмів, це компенсувалося підвищенням перетравлюючих властивостей клітин за показником відсотка завершення фагоцитозу (табл. 1).

Показники природженого імунітету здорових працюючих

Показники	Контроль	Здорові працюючі (стаж)			
		до 10 років	11-20 років	21-30 років	більше 30 років
n	30	16	27	42	22
ФАН	68,2±1,5	64,0±2,4	62,3±1,9	59,4±3,1*	54,7±3,3*
ФЧ	6,30±0,17	4,71±0,51*	4,46±0,37*	4,22±0,52*	4,07±0,68*
ФІ	4,37±0,15	3,22±0,44*	2,77±0,31*	2,68±0,39*	2,24±0,40*
% заверш. фагоцитозу	47,4±1,5	52,6±4,9	58,6±2,2*	58,7±2,8*	59,1±3,6*

Примітка. *– зрушення достовірні порівняно з групою контролю (P <0,05)

Така спрямованість змін дозволяє говорити, що значне антигенне навантаження на організм обстежуваних, особливо зі стажем більше 10 років, спричиняє значне зниження компенсаторних можливостей природженого імунітету організму.

Про ступінь порушень кисеньзалежного фагоцитозу обстежуваних осіб судили за показниками НСТ-тесту. Дослідження показали, що у всіх здорових працюючих, які контактують з пилом, що містить кварц, показники НСТ-тесту достовірно підвищено, навіть при стажі до 10 років цей показник значно вищий (на 94,1 %) контрольних значень, максимальні відхилення (144,3 %) досягали в групі зі стажем 11-20 років. Активація кисень продукуючих процесів, можливо, є одним із факторів, які перешкоджають розвитку бронхолегеневої патології при контакті з пилом.

Активність системи комплементу здорових працюючих, відповідала контрольному рівню і тільки при стажі більше 30 років мали місце достовірні відхилення, що може бути ознакою розвитку системних порушень.

В осіб з БТЗВ, на відміну від групи практично здорових працівників, кисеньнезалежна фагоцитарна система була значно активована. Про це свідчить достовірне зростання кількості активних нейтрофілів, посилення їх захоплюючої здатності, що ускладнювалось відсутністю компенсаторних зрушень з боку показника відсоткового завершення фагоцитозу (рис.1). В осіб з АТЗВ суттєвих відмін за показниками фагоцитарної активності порівняно зі здоровими працюючими не виявлено.

На тлі високих значень кисеньзалежного фагоцитозу здорових працюючих в осіб зі змінами вентиляції легень спостерігалось зниження цього показника, що може свідчити про виснаження резервів системи вироблення кисневих радикалів, а отже, ослаблення внутрішньоклітинних бактерицидних систем. Крім того, в осіб з БТЗВ активність системи комплементу достовірно відрізнялась в бік послаблення відносно групи здорових працюючих.

Таким чином, певні показники природженого імунітету організму можуть бути включені в список найбільш інформативних та вразливих ланок, які

свідчать про вихід імунної системи працюючих за межі адаптаційно-приспосувальних зрушень.

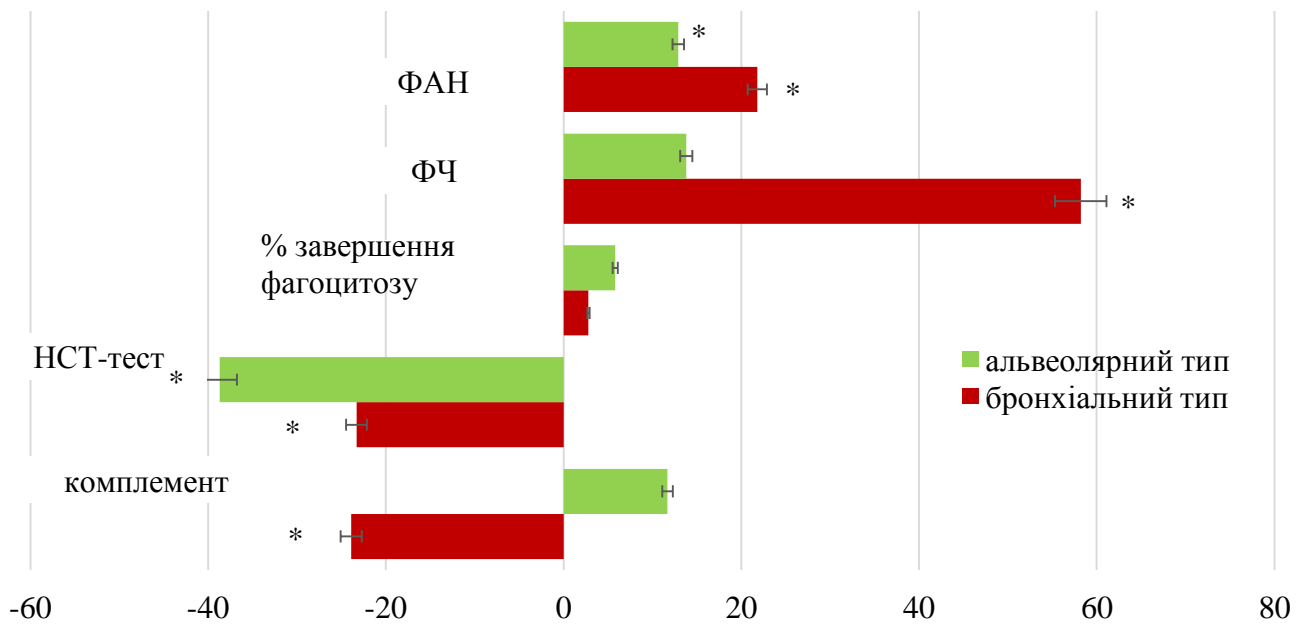


Рис. 1 Показники природженого імунітету у працюючих зі змінами вентиляції легень ($M \pm m$) (% від групи здорових працюючих)

Дослідження гуморального імунітету організму в осіб, які працюють в умовах дії пилу, що містить кварц. Аналіз показників гуморального імунітету працюючих в умовах пилового навантаження дозволив виявити певні зміни залежно від тривалості професійного контакту зі шкідливим фактором, а також від типу змін вентиляції легень. У здорових працюючих спостерігалось пригнічення синтезу імуноглобулінів основних класів (IgA, IgM, IgG), найбільш виражені зрушення реєструвались за вмістом IgM, що супроводжувалось загальним розбалансуванням у співвідношенні окремих класів імуноглобулінів за показником KGI (табл. 2).

Таблиця 2

Показники гуморального імунітету здорових працюючих

Показники	Контроль	Здорові працюючі (стаж)			
		до 10 років	11-20 років	21-30 років	більше 30 років
n	30	16	27	42	22
IgA	2,15±0,06	1,93±0,09*	2,02±0,06	2,14±0,09	2,15±0,08
IgM	1,16±0,04	0,84±0,07*	0,88±0,03*	0,87±0,03*	0,86±0,04*
IgG	10,64±0,31	9,22±0,50*	9,53±0,30*	10,35±0,40	10,65±0,49
KGI	20,79±0,89	22,43±2,36	22,74±1,14	26,02±1,61*	26,85±1,64*

Примітка. * – зрушення достовірно порівняно з групою контролю ($P < 0,05$)

Динаміка показників гуморального імунітету обстежуваних мала особливості залежно від типу зміни вентиляції легень (рис. 2).

Для осіб з БТЗВ, на противагу здоровим працюючим, було характерне накопичення в сироватці крові IgM та зниження показника співвідношення рівня імуноглобулінів (KGI). Характерною особливістю стану гуморальної ланки осіб з АТЗВ було достовірне збільшення АТ до ДНК (ДНКф та ДНКд). Крім того, в осіб з обох груп БТЗВ й АТЗВ виражено й достовірно зростає рівень циркулюючих у крові імунних комплексів.

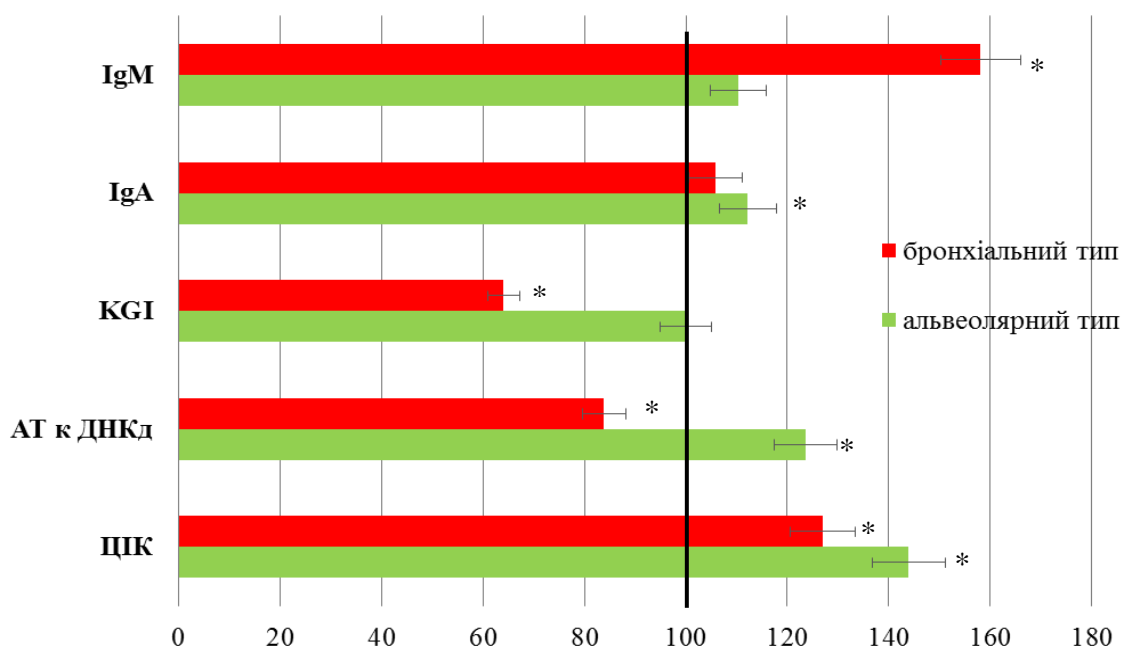


Рис. 2 Показники гуморального імунітету у працюючих залежно від типу змін вентиляції легень ($M \pm m$) (% від групи здорових працюючих)

Виявлений спектр зрушень у гуморальній ланці імунного статусу працюючих свідчить про її певну вразливість в умовах дії високої концентрації пилу, що може сприяти інтенсифікації аутоімунних процесів – одних з основних ланок розвитку пилових захворювань дихальної системи.

Дослідження клітинного імунітету в організмі осіб, які працюють в умовах дії пилу, що містить кварц. Вивчення показників клітинної ланки імунітету обстежуваних груп дозволило виявити певні риси спектру зрушень, які спостерігались на тлі перерозподілу кількісного співвідношення клітин білої крові та зростання коефіцієнту Гаркаві.

У здорових працюючих реєструвалося достовірне збільшення кількості лімфоцитів кластерів диференціювання CD3+, CD16+, починаючи від стажу до 10 років, що супроводжувалося зниженням функціональної активності лімфоцитів, виявленої за реакцією гальмування міграції лейкоцитів (табл. 3).

Характерною ознакою наявності порушень у бронхолегеневій системі осіб зі змінами вентиляції легень було достовірне зниження кількості лімфоцитів кластерів диференціювання CD3+, порівняно з групою здорових працюючих, а також достовірне підвищення рівня В-лімфоцитів (CD22+) (рис. 3).

Показники клітинної ланки імунітету здорових працюючих

Показники	Контроль	Здорові працюючі (стаж)			
		до 10 років	11-20 років	21-30 років	більше 30 років
n	30	16	27	42	22
CD3+, %	68,74±0,79	75,70±1,66*	73,01±1,28*	71,93±1,84	74,57±2,03*
CD4+, %	40,00 ±3,00	40,53±2,57	38,13±1,43	37,42±1,48	38,96±2,06
CD8+, %	38,00 ±0,82	39,20±2,07	39,93±1,27	40,02±1,60	40,61±2,84
CD16+, %	7,53±0,58	13,73±1,54*	13,65±1,07*	13,70±1,32*	15,29±1,73*
CD22+, %	9,80±0,29	7,23±0,88*	9,74±0,78	8,96±0,93	8,00±0,75*
ІРІ (хелп/супр)	1,05±0,01	1,01±0,11	0,98±0,04	0,96±0,05	0,96±0,08
РГМЛ з ФГА	0,46±0,04	0,67±0,06*	0,67±0,04*	0,61±0,03*	0,58±0,08

Примітка. * – зрушення достовірні порівняно з групою контролю (P < 0,05)

Більш значні відхилення були характерні для працюючих з БТЗВ: в осіб цієї групи було виявлено зниження кількості хелперів (CD4+) і супресорів (CD8+) та зниження імунорегуляторного індексу (ІРІ).

У поєднанні з напруженістю функціональної активності лімфоцитів, така динаміка може свідчити про спрямованість зрушень Т-системи імунітету у бік імунодефіцитного стану.

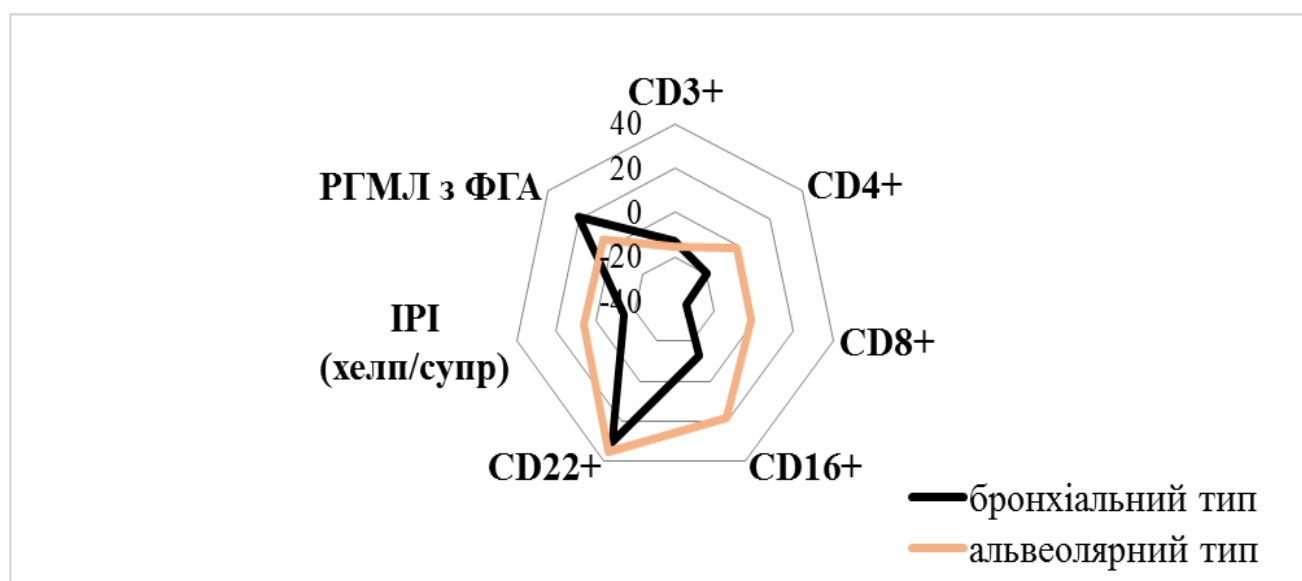


Рис. 3 Показники клітинного імунітету працюючих залежно від типу змін вентиляції легень (M±m) (% від групи здорових працюючих)

Стан показників оксидантної та антиоксидантної систем організму в осіб, які працюють в умовах дії пилу, що містить кварц. Одночасно з вивченням імунологічної реактивності організму працюючих в умовах ливарного виробництва було проаналізовано стан оксидантної та антиоксидантної систем. До вивчення було прийнято показники, що відображають стан початкових, проміжних і кінцевих етапів перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ): хемілюмінесценція сироватки при навантаженні Fe^{2+} (ХЛ Fe^{2+} сп., ХЛ Fe^{2+} сум.), дієнові кон'югати (ДК), малоновий діальдегід (МДА), а також показники антиоксидантного захисту: хемілюмінесценція сироватки при навантаженні перекисом водню (ХЛ H_2O_2 сп., ХЛ H_2O_2 сум.), рівень церулоплазміну (ЦП).

У здорових працюючих інтенсивність вільнорадикальних процесів зростала зі збільшенням стажу роботи в шкідливих умовах. У групах осіб зі стажем 21-30 років та більше 30 років спостерігалось підвищення сигналу спонтанної хемілюмінесценції (СХЛ). При навантаженні сироватки крові Fe^{2+} в обстежуваних зі стажем більше 10 років реєструвалось збільшення показника сумарного світіння хемілюмінесценції відносно контрольних цифр. Для осіб зі стажем більше 20 років було характерним накопичування в сироватки крові кінцевих продуктів ПОЛ, про що свідчить достовірне зростання рівня МДА.

Характерними ознаками стану факторів антиоксидантного захисту (АОЗ) здорових працюючих було підвищення інтенсивності хемілюмінесценції при навантаженні H_2O_2 (ХЛ H_2O_2 сп. та ХЛ H_2O_2 сум.) в осіб з тривалістю контакту з пилом більше 10 років.

Проведення досліджень показників оксидантної системи в осіб зі змінами вентиляції дозволили виявити в цих групах достовірне зниження СХЛ. В осіб з БТЗВ зафіксовано значне збільшення інтенсивності швидкого спалаху при навантаженні Fe^{2+} , водночас зростання рівня сумарного світіння (ХЛ Fe^{2+} сум.) було менш виражене, що в поєднанні з накопиченням малонового діальдегіду може свідчити про недостатність антиоксидантного захисту. В осіб з АТЗВ показники ПОЛ-АОЗ були близькі до показників здорових працюючих, мали протилежну до групи осіб з БТЗВ спрямованість, достовірні зміни фіксувалися лише по ХЛ Fe^{2+} сум. (табл. 4).

Показники системи АОЗ в осіб з БТЗВ активізувалися, про що судили за інтенсифікацією ХЛ H_2O_2 сп., ХЛ H_2O_2 сум. та підвищенням вмісту церулоплазміну, у той час як в осіб з АТЗВ вони зберігалися на рівні групи здорових працюючих.

Отримані результати свідчать про те, що у здорових осіб, які працюють в умовах дії пилу, який містить кварц, за показниками оксидантної та антиоксидантної систем мали місце односпрямовані скомпенсовані зрушення, які знаходилися в прямій залежності від тривалості перебування обстежуваних у шкідливих умовах, що може свідчити про досить стійку АОЗ цих осіб.

При розвитку порушень нормальних показників вентиляції легень система ПОЛ-АОЗ відрізнялася різноспрямованими відхиленнями, що підтверджує її провідну роль як у процесах адаптації здорового організму до екстремальних умов, так і в розвитку подальших, більш глибоких процесів.

**Показники системи ПОЛ-АОЗ у здорових працюючих,
працюючих з БТЗВ та АТЗВ**

Показники	Здорові працюючі	Працюючі з БТЗВ	Працюючі з АТЗВ
n	107	101	41
СХЛ, імп/с	68,1±5,3	38,9±3,5*	32,7±8,0*
ХЛFe ⁺ сп., імп/с	193,4±12,8	595,7±65,3*	154,4±23,4
ХЛFe ⁺ сум., імп/хв	125,6±4,3	141,3±6,1*	79,1±11,3*
ХЛН ₂ О ₂ сп., імп/с	3769,5±302,0	4434,3±285,9*	3722,1±511,0
ХЛН ₂ О ₂ сум. імп/хв	2188,3±184,0	2606,0±231,7*	2485,8±163,2
Дієнові кон'югати, мкМ	5,24±0,87	6,22±0,65	5,14±0,79
Малоновий діальдегід, мкМ	8,79±0,51	13,63±1,78*	10,68±2,25
Церулоплазмін, мг%	12,80±1,10	15,95±0,70*	12,90±1,81

Примітка. *– зрушення достовірні порівняно з групою здорових працюючих (P<0,05)

Стан показників проникності біомембран в осіб, які працюють в умовах дії пилу, що містить кварц. В умовах дії комплексу факторів, які стимулюють ПОЛ-АОЗ, показники стану еритроцитарних мембран обстежуваних свідчать про процеси, спрямовані на збереження морфологічної цілісності клітини. У здорових працюючих зі збільшенням стажу проникність еритроцитарних мембран (ПЕМ) щодо одновалентних аніонів (сечовини) достовірно знижувалася відносно контролю. Зміни перекисного гемолізу еритроцитів (ПГЕ) мали інший характер: у групах до 10 років і 11-20 років показники зберігалися на рівні контролю, при більш тривалому контакті зі шкідливим фактором спостерігалася достовірне підвищення показників ПГЕ. Про не досить ефективні компенсаторні механізми у здорових працюючих зі стажем більше 10 років також свідчила динаміка зрушень швидкості осідання еритроцитів (ШОЕ). Достовірне скорочення часу згортання крові у всіх стажевих групах порівняно з показниками контролю опосередковано свідчить про наявність комплексних порушень обмінних процесів складових крові при контакті з виробничим пилом.

Порівняно зі здоровими працюючими, в осіб зі змінами вентиляції обох типів реєструвались істотні порушення ПЕМ, які більшою мірою виявлялися в групі БТЗВ. Аналогічна динаміка спостерігалася за ПГЕ: в осіб з БТЗВ цифри ПГЕ більш ніж у 2,5 раза перевершували рівень ПГЕ здорових працюючих,

істотних відмінностей за цим показником в осіб з АТЗВ не реєструвалося. Ознаки метаболічних порушень біомембран в обох групах хворих супроводжувалися достовірним зростанням ШОЕ (табл. 5).

Таблиця 5

Показники стану еритроцитарних мембран у здорових працюючих, працюючих з БТЗВ та АТЗВ

Показники	Здорові працюючі	Працюючі з БТЗВ	Працюючі з АТЗВ
n	107	101	41
ПЕМ, % гемолізу	10,87±0,98	24,60±2,96*	18,90±2,43*
ПГЕ, % гемолізу	13,43±1,40	34,17±2,08*	16,08±2,28
ШОЕ, мм/год	7,55±0,63	12,53±1,30*	17,42±3,04*
Час згортання крові, хв	3,77±0,11	3,70±0,13	3,64±0,13

Примітка. * – зрушення достовірні порівняно з групою здорових працюючих (P<0,05)

Отримані дані порушень природженого, гуморального та клітинного імунітету, системи ПОЛ-АОЗ та стану еритроцитарних мембран в організмі здорових працюючих та осіб з БТЗВ та АТЗВ дають певну можливість проаналізувати причині їх виникнення та прогресування, своєчасно виявляти групи ризику, сприяючи у такий спосіб профілактиці розвитку порушень бронхолегеневої системи.

ВИСНОВКИ

Тривалий час праці в небезпечних пилових умовах збільшує ризик порушення компенсаторних механізмів імунної та оксидантної та антиоксидантної систем, що може призвести до змін у бронхолегеневій системі. Моніторинг показників природженого імунітету, гуморальної та клітинної ланок адаптивного імунітету в комплексі з показниками оксидантної та антиоксидантної систем може дозволити своєчасно виявляти критичний термін контакту зі шкідливим фактором для працюючого, визначати найбільш вірогідну спрямованість розвитку змін, отже, знижувати ризик появи незворотних процесів бронхолегеневої системи.

1. Природжений імунітет осіб, які працюють в умовах впливу пилу, що містить кварц, характеризується підвищенням активності кисеньнезалежного фагоцитозу (фагоцитарна активність нейтрофілів, фагоцитарне число, фагоцитарний індекс), зниженням активності кисеньзалежного фагоцитозу (НСТ-тест), зниженням титру активності комплементу.

2. В осіб, які працюють в умовах впливу пилу, що містить кварц, підвищується рівень IgM та IgA, знижується інтегральний показник активності гуморального імунітету (співвідношення імуноглобулінів класів А, М, G: IgA×IgG/IgM) (на 63,9 %) відносно групи порівняння при бронхіальних змінах,

накопичуються аутоантитіла до денатурованої ДНК, формалізованої ДНК та накопичуються циркулюючі імунні комплекси (на 42 %) при альвеолярних змінах вентиляції легень.

3. Вплив абіотичних факторів, з переважанням пилу, що містить кварц, супроводжуються змінами клітинної ланки адаптивного імунітету: зниженням експресії лімфоцитів кластерів диференціювання CD3 (Т-лімфоцитів), збільшенням субпопуляції лімфоцитів кластерів диференціювання CD22 (активованих В-лімфоцитів), зниженням імунорегуляторного індексу: (співвідношення субпопуляцій лімфоцитів кластерів диференціювання CD4 (Т-хелперів) і CD8 (Т-супресорів) і активізацією функціональної активності лімфоцитів (за реакцією гальмування міграції лейкоцитів при навантаженні мітогеном).

4. Активізація процесів перекисного окиснення ліпідів (збільшення інтенсивності спалаху хемілюмінесценції при навантаженні Fe^{2+} в 3 рази, підвищення рівня малонового діальдегіду в 1,5 раза), активізація антиоксидантного захисту (підвищення інтенсивності хемілюмінесценції при навантаженні H_2O_2 і накопичення церулоплазміну в крові) супроводжують бронхіальні зміни вентиляції легень.

5. Зниження інтенсивності спонтанної хемілюмінесценції та послаблення (на 37,1 %) інтенсивності сумарної хемілюмінесценції при навантаженні Fe^{2+} (ХЛ Fe^{2+} сум.) характерні для альвеолярних змін вентиляції легень.

6. Проникність еритроцитарних мембран (за ступенем гемолізу еритроцитів у розчині сечовини й хлориду натрію) значно підвищується (в 2,3 раза) в осіб, які працюють в умовах впливу пилу, що містить кварц.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Наукові праці у наукових фахових виданнях України:

1. **Пилипенко Н. О.**, Ніколенко Є. Я., Вовк К. В. Особливості порушень природженого імунітету при професійних бронхолегеневих процесах // Український журнал медицини, біології та спорту. 2018. Т. 3, № 1(10). С. 264-267. (CrossRef, ResearchBib, Google Scholar, "Scientific Periodicals of Ukraine" the Vernadsky National Library of Ukraine). *(Здобувачем отримано результати дослідження фагоцитарної активності нейтрофілів крові та активності системи комплементу, проаналізовано результати дослідження та підготовлено матеріали до друку).*
2. **Пилипенко Н. О.**, Ніколенко Є. Я., Вовк К. В. Стан показників проникності біомембран у осіб, працюючих в умовах пилоутворюючих виробництв // Вісник Одеського національного університету. Серія: Біологія. 2017. Т. 22, № 2(41). С. 88-94. (Index Copernicus, Google Академія, WorldCat). *(Здобувачем проведено дослідження проникності еритроцитарних мембран, статистичну обробку результатів та підготовлено матеріали до друку).*
3. **Пилипенко Н. О.** Порушення у системі ПОЛ-АОЗ у осіб працюючих в умовах високої концентрації абіотичних чинників // Український журнал медицини, біології та спорту. 2017. № 3 (5). С. 216-219. (CrossRef,

Наукові праці у зарубіжних наукових фахових виданнях:

4. Mumdgi Z. F., **Pilipenko N. O.**, Zakharov A. G., Nikolenko E. Y. Occupational health and working conditions of workers engineering industry (clinical and epidemiological characteristic) // News of science and education. 2015. № 7 (31). P. 9-14. *(Здобувачем зіставлено літературні відомості з результатами досліджень та підготовлено матеріали до друку).*
5. Ніколенко Є. Я., Мумджи З. Ф., Захаров О. Г., **Пилипенко Н. О.** Клініко-епідеміологічна характеристика працівників транспортного машинобудування АР Крим // News of science and education. 2014. № 23(23). P. 33-38. *(Здобувачем проведено статистичну обробку результатів та зроблено аналіз отриманих результатів).*

Патент на винахід

6. Спосіб діагностики порушень імунологічного статусу у людини та тварин : пат. 34283А Україна. № 99 063484; заявл. 22.06.1999 ; опубл. 15.02.2001, Бюл. № 1. 3 с. *(Здобувачем зроблено основний обсяг пошукової роботи, проведено статистичну обробку результатів та викладено їх у форматі патенту на винахід).*

Наукові праці апробаційного характеру (тези доповідей на наукових конференціях) за темою дисертації:

7. **Пилипенко Н. О.** Порушення у системі ПОЛ-АОЗ у осіб працюючих в умовах високої концентрації абіотичних чинників // Проблеми, досягнення та перспективи розвитку медико-біологічних і спортивних наук : тези доп. II міжнародн. заочн. наук.-практ. конф., 30 жовт. 2017 р. Миколаїв, 2017. С. 19.
8. Ніколенко Є. Я., Захаров О. Г., **Пилипенко Н. О.** Ніколенко О. Є. Діагностичні показники розвитку вібраційної хвороби та хронічного обструктивного захворювання легень у працюючих // Щорічні терапевтичні читання: лікувально-діагностичні технології сучасної терапії : тези доп. наук.-практ. конф., 25-26 квітня 2013 р. Харків, 2013. С. 224. *(Здобувачем зроблено аналіз отриманих результатів, підготовлено матеріали до написання тез).*
9. Ніколенко Є. Я., Захаров О. Г., Боровік І. Г., **Пилипенко Н. О.** Показники структурної перебудови серця при розвитку хронічного обструктивного захворювання легень професійного генезу // Загальнотерапевтична практика: нові технології та міждисциплінарні питання : тези доп. наук.-практ. конф., 7 листопада 2013 р. Харків, 2013. С. 222. *(Здобувач взяв участь у проведенні дослідження, провів статистичну обробку результатів та підготував матеріали до друку).*

10. **Пилипенко Н. О.** Показатели неспецифической резистентности у рабочих с хроническими обструктивными заболеваниями легких // Щорічні терапевтичні читання, присвячені 30-річчю з дня заснування ДУ «Інститут терапії імені Л.Т. Малої АМН України» : тези доп. наук.-практ. конф., 15-16 квітня 2010 р. Харків, 2010. С. 185.
11. Чернышева О. Н., **Пилипенко Н. О.** Снижение функциональной активности клеток периферической крови и ее последствия у рабочих литейного производства // Актуальні аспекти діагностики, профілактики та реабілітації професійних захворювань : тези доп. наук.-практ. конф., 25 листопада 2010 р. Харків, 2010. С. 108. *(Здобувачем проведено статистичну обробку результатів та підготовлено матеріали до друку).*
12. Чернышева О. Н., Ткач С. И., Николенко Е. Я., **Пилипенко Н. О.**, Мельник О. Г. Туберкулиновые реакции организма как предикторы развития бронхолегочной патологии у рабочих литейного производства машиностроения // IV з'їзд фтизіатрів і пульмонологів України : тези доп., 20-22 жовт. 2008 р. Київ, Український пульмонологічний журнал. 2008. № 3. Додаток. С. 237. *(Здобувачем проведено статистичну обробку та проаналізовано результати дослідження).*
13. Чернишова О. М., Николенко Е. Я., **Пилипенко Н. О.**, Чепенко Л. В. Протитуберкулезный иммунитет, стан специфічної та неспецифічної резистентності у робітників ливарного виробництва машинобудування // XII Конгрес Світової федерації українських лікарських товариств (СФУЛТ) : тези доп. 25-28 вер. 2008 р. Івано-Франківськ, 2008. С. 284-285. *(Здобувачем проаналізовано результати дослідження і викладено їх у форматі тез)*
14. Морозова С. И., **Пилипенко Н. О.**, Багмут В. В., Нагорная Е. П., Брикалин В. П., Чернышева О. Н. Изменения показателей метаболизма и иммунного статуса у работающих виброопасных профессий в зависимости от возраста и стажа // Актуальні питання профілактики, діагностики та лікування професійних захворювань : тези доп. наук.-практ. конф., 8-9 листопада 2007 р. Донецьк, 2007. С. 140. *(Здобувачем зроблено аналіз отриманих результатів, підготовлено матеріали до написання тез).*

Наукові праці, які додатково відображають наукові результати дисертації:

15. **Пилипенко Н. О.**, Николенко Е. Я., Вовк К. В. Імунологічні порушення у хворих на хронічні обструктивні захворювання легенів та пневмоконіози професійного генезу // Вісник Української медичної стоматологічної академії. Актуальні проблеми сучасної медицини. 2017. Т. 17, Вип. 1 (57). С. 172-175. (РИНЦ, Index Copernicus, Google Scholar). *(Здобувачем виконано основний обсяг пошукової роботи, підготовлено матеріали статті до друку).*
16. **Пилипенко Н. О.** Порушення у системі ПОЛ-АОЗ у хворих на хронічні обструктивні захворювання легенів та пневмоконіози професійного генезу // Вісник Української медичної стоматологічної академії. Актуальні

- проблеми сучасної медицини. 2017. Т. 1, Вип. 2 (58). С. 164-166. (РИНЦ, Index Copernicus, Google Scholar).
17. **Пилипенко Н. О.** Особливості порушень природженого імунітету у осіб працюючих в умовах високої концентрації абіотичних чинників // Український журнал клінічної та лабораторної медицини. 2017. Т. 12, № 2. С. 45-49.
 18. **Пилипенко Н. О.** Клинико-диагностические особенности хронических обструктивных заболеваний легких профессионального генеза // Вісник Української медичної стоматологічної академії. Актуальні проблеми сучасної медицини. 2016. Т. 16, Випуск 1 (53). С. 332-337. (РИНЦ, Index Copernicus, Google Scholar).
 19. Мумджі З. Ф., **Пилипенко Н. О.**, Захаров О. Г., Ніколенко Є. Я. Клініко-епідеміологічна характеристика щодо професійних захворювань та умов праці у працівників транспортного машинобудування АР Крим // Медицина транспорту України. 2014. № 4(52). С. 45-46. *(Здобувачем проаналізовано результати дослідження).*

Патенти

20. Спосіб визначення ризику розвитку запального процесу бронхолегеневої системи : пат. 40879 Україна. № U 2008 14108 ; заявл. 08.12.2008 ; опубл. 27.04.2009, Бюл. № 8. 2 с. *(Здобувачем проведено інтерпретацію результатів та викладено їх у форматі патента на корисну модель).*
21. Спосіб оцінки стану систем перекисного окислювання ліпідів та антиоксидантного захисту : пат. 41929 Україна. № U 2009 02087 ; заявл. 10.03.2009 ; опубл. 10.06.2009, Бюл. № 11. 3 с. *(Здобувачем проведено статистичну обробку результатів та викладено їх у форматі патента на корисну модель).*
22. Пристрій для виміру світлорозсіювання мутних середовищ: пат. 30692 Україна. № U 2007 11789; заявл. 05.10.2007 ; опубл. 11.03.2008 ; Бюл. № 7. 2 с. *(Здобувачем проведено статистичну обробку результатів та викладено їх у форматі патента на корисну модель).*
23. Спосіб визначення проникності і перекисного гемолізу еритроцитів в одній пробі крові : пат. 20618 Україна. № А 2005 12718; заявл. 28.12.2005 ; опубл. 15.02.2007 ; Бюл. № 2. 6 с. *(Здобувачем зіставлено літературні відомості з результатами досліджень та викладено їх у форматі патента на корисну модель).*

АНОТАЦІЯ

Пилипенко Н. О. Імунологічні та антиоксидантні зміни у осіб, які працюють в умовах дії пилу, що містить кварц. – На правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата біологічних наук за спеціальністю 03.00.13 – фізіологія людини і тварин. – Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна МОН України, Харків, 2018.

У дисертаційній роботі представлено результати вивчення показників природженого та адаптивного імунітету, антиоксидантного захисту та стану

мембран еритроцитів осіб, які працюють в умовах впливу шкідливого виробничого пилу фіброгенної дії, що містить діоксид кремнію.

На працюючих ливарного виробництва діє комплекс абіотичних факторів хімічної та фізичної природи. Домінуючим фактором у розвитку несприятливих змін бронхолегеневої системи є пил, що містить кварц.

Для дослідження було відібрано 249 осіб. З них 107 практично здорових осіб було розподілено залежно від стажу роботи на 4 групи: особи зі стажем до 10 років, 11-20 років, 21-30 років, більше 30 років. 142 відібрані особи мали зміни вентиляції легень: бронхіального типу, обумовленого обструкцією бронхів (101 особа) та альвеолярного типу, який обумовлений дифузним пневмофіброзом (41 особа). До групи контролю увійшли 30 клінічно здорових добровольців, які відповідали основній групі за віком та статтю, не піддавалися впливу шкідливих факторів виробництва.

Спрямованість змін імунологічних показників у здорових працюючих залежала від тривалості контакту зі шкідливим фактором. Оцінка стану показників природженого імунітету виявила, що при збільшенні стажу у цих осіб знижувалася активність кисеньнезалежного фагоцитозу, про що свідчить зниження кількості нейтрофілів здатних здійснювати фагоцитоз та інтенсивність захоплення ними бактерій. Навпаки, показники кисеньзалежного фагоцитозу були значно активовані відносно контрольної групи. При значній тривалості контакту зі шкідливим фактором (більше 30 років) реєструвалися достовірні зниження активності системи комплементу.

Дослідження показників клітинної ланки імунітету здорових працюючих виявило, що їх адаптаційні механізми досить сильні й дозволяють компенсувати певною мірою зниження медіаторної активності імунокомпетентних клітин, про що свідчить значення імунорегуляторного індексу. Водночас тривалий контакт зі шкідливим виробничим фактором може призводити до розбалансування В-системи, про що свідчить величина інтегрального показника активності гуморального імунітету (KGI).

Адаптивна спрямованість показників антиоксидантного захисту практично здорових осіб, у комплексі зі змінами проникності мембран еритроцитів свідчить про процеси, спрямовані на збереження морфологічної цілісності клітин та достатню стійкість оксидантно-антиоксидантної системи цього контингенту.

Характер змін показників імунітету працюючих зі змінами вентиляції легень залежав від типу цих змін. В осіб з бронхіальним типом змін спостерігалися такі несприятливі зміни показників природженого імунітету: розбалансування кисеньнезалежної фагоцитарної активності (зростання в крові кількості активних нейтрофілів, збільшення показників фагоцитарного числа, фагоцитарного індексу, відсутність компенсаторних зрушень з боку показника завершення фагоцитозу), виснаження резервів кисеньзалежного фагоцитозу (за показником НСТ-тесту), а також зниження активності системи комплементу. З боку показників адаптивного імунітету спостерігалися відхилення, які можуть сприяти інтенсифікації аутоімунних процесів: підвищення функціональної активності лімфоцитів (за реакцією РГМЛ), накопичення в сироватці крові IgM та зниження показника

співвідношення рівня імуноглобулінів (KGI), зростання рівня циркулюючих у крові імунних комплексів.

Відмінною особливістю імунного стану осіб з альвеолярним типом змін була активізація гуморальної ланки адаптивного імунітету, а саме, більш виражене, ніж в осіб з бронхіальним типом змін, зростання вмісту циркулюючих імунних комплексів та значне збільшення антитіл до ДНК (ДНКф та ДНКд).

У стані оксидантної та антиоксидантної систем працюючих зі змінами вентиляції легень виявлено різноспрямованість зрушень залежно від їх типу. Більш виражені відхилення від показників групи здорових працюючих були в осіб з бронхіальним типом, у цій групі спостерігалась значна активація оксидантного процесу: зростання інтенсивності хемілюмінесценції швидкого спалаху з Fe^{2+} , збільшення показника сумарної інтенсивності світіння з Fe^{2+} , а також підвищення рівня кінцевого продукту перекисного окиснення ліпідів – малонового діальдегіду. Стан системи антиоксидантного захисту характеризувався інтенсифікацією хемілюмінесценції індукованої H_2O_2 : ХЛН $_2O_2$ сп., ХЛН $_2O_2$ сум. та збільшенням кількості церулоплазміну в крові.

У групі осіб з альвеолярним типом змін вентиляції легень було виявлено зниження сумарної інтенсивності хемілюмінесценції (ХЛ Fe^{2+} сум.), що, ймовірно, свідчить про послаблення факторів антиоксидантного захисту.

Зміни стану еритроцитарних мембран супроводжувалися достовірним зростанням ШОЕ та реєструвались в обох групах осіб зі змінами вентиляції легень, але більшою мірою при бронхіальному типі.

Моніторинг показників гуморальної ланки імунітету, фагоцитозу в комплексі з показниками оксидантної та антиоксидантної систем може сприяти своєчасному виявленню критичного терміну контакту зі шкідливим фактором для працюючого, що дозволить знижувати ризик появи хронічних порушень бронхолегеневої системи.

Ключові слова: природжений імунітет, гуморальний імунітет, клітинний імунітет, перекисне окиснення ліпідів, антиоксидантний захист, бронхіальний та альвеолярний типи змін вентиляції легень, пил, що містить кварц.

АННОТАЦІЯ

Пилипенко Н. О. Иммунологические и антиоксидантные изменения у лиц, работающих в условиях действия кварцосодержащей пыли. – На правах рукописи.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.00.13 – физиология человека и животных. – Харьковский национальный университет имени В. Н. Каразина МОН Украины, Харьков, 2018.

В диссертационной работе представлены результаты исследования состояния показателей врожденного иммунитета, адаптивного иммунитета, антиоксидантной защиты и проницаемости эритроцитарных мембран у работающих условиях воздействия пыли, содержащей диоксид кремния.

Оценка состояния иммунологических показателей и показателей антиоксидантной защиты позволила выявить, что у здоровых работающих направленность изменений зависела от продолжительности контакта с вредным

фактором, имела адаптивный характер, что в сочетании с изменениями проницаемости мембран эритроцитов, свидетельствует о процессах, направленных на сохранение морфологической целостности клеток и достаточную устойчивость системы ПОЛ-АОЗ этого контингента лиц.

Характер нарушений показателей иммунитета работающих с изменениями вентиляции легких зависел от типа изменений. У лиц с бронхиальным типом изменений наблюдалось напряжение функциональной активности лимфоцитов (по реакции РТМЛ), накопление в сыворотке крови IgM и снижение показателя соотношения уровня иммуноглобулинов (KGI), рост уровня циркулирующих в крови иммунных комплексов, снижение активности системы комплемента и разбалансировка фагоцитарной активности, подобные отклонения значительно увеличивают риск развития иммунодефицитов. Отличительной особенностью иммунного статуса лиц с альвеолярным типом изменений было достоверное увеличение АТ к ДНК (ДНКф и ДНКд). В состоянии оксидантной и антиоксидантной систем в группах лиц с изменениями вентиляции легких выявлены разнонаправленные сдвиги. Более выраженные отклонения, в сравнении с показателями группы здоровых работающих, регистрировались у лиц с бронхиальным типом изменений: увеличение интенсивности хемилюминесценции быстрой вспышки с Fe^{2+} и повышение уровня МДА, интенсификация процессов антиоксидантной защиты: увеличение показателей ХЛН₂O₂сп., ХЛН₂O₂сум. и повышение уровня церулоплазмينا в крови. У лиц с альвеолярным типом изменений направленность сдвигов показателей ПОЛ была противоположной, достоверные изменения фиксировались только по ХЛFe²⁺сум. Изменения состояния эритроцитарных мембран сопровождались достоверным ростом СОЭ, что в большей степени проявлялось у лиц бронхиальным типом изменений вентиляции легких.

Изучение показателей гуморального звена иммунитета, фагоцитоза в комплексе с показателями оксидантной и антиоксидантной систем и состоянием клеточных мембран у работающих в условиях высокой концентрации кварцсодержащей пыли позволит своевременно выявлять лиц с высоким риском развития нарушений вентиляции легких различных типов.

Ключевые слова: врожденный иммунитет, гуморальный иммунитет, клеточный иммунитет, перекисное окисление липидов, антиоксидантная защита, бронхиальный и альвеолярный типы изменений вентиляции легких, кварцсодержащая пыль.

SUMMARY

Pylypenko N. O. Immunological and antioxidant changes in persons working under conditions of action of quartz-containing dust. – Manuscript.

Dissertation for a Candidate's of Biological Sciences degree by speciality: 03.00.13 – physiology of human and animals. – V. N. Karazin Kharkiv National University, the Ministry of Education and Science of Ukraine, Kharkiv, 2018.

The results of the study workers' indices of innate and adaptive immunity, antioxidant protection and the state of erythrocytes membranes under conditions of

harmful influence industrial silicon dust with fibrogenic effect are presented in dissertation.

A comprehensive study of the state of immunological and antioxidant protection indices of healthy workers made it possible to reveal that the direction of shifts depended on the duration of work experience in hazards conditions. This shifts had an adaptive character that, in combination with changes in the permeability of erythrocyte membranes, indicates processes aimed at maintaining the morphological integrity of cells and sufficient stability of POL-AOP system of this group of workers.

The nature of violations of the workers' immunity indexes with ventilation disorders of the lungs depended on the type of such violations. The intensification of functional activity of lymphocytes (by the reaction of the inhibition of lymphocytes migration), accumulation IgM in blood serum and decrease of immunoglobulins coefficient (KGI), increase of the level immune complexes that circulate in the blood, decrease of the system complement activity and imbalance of phagocytic activity were typical for persons with bronchial type of ventilation disorders (BTVD). All this abnormalities may stimulate the intensification of autoimmune processes. A distinctive feature of the immune status of patients with alveolar type of ventilation disorders (ATVD) was a significant increase of antibodies to DNA (DNAf and DNAd). Opposite shifts in the state of pro-oxidant and antioxidant systems of workers with BTVD and ATVD were revealed.

The more significant deviations against the group of healthy workers were in persons with BTVD, namely an increase in the intensity of a rapid chemiluminescence under load of Fe^{2+} and increased levels of MDA, the intensification of antioxidant protection processes: an increase in the values of ChLH_2O_2 , ChLH_2O_2 sum. and level of ceruloplasmin in the blood. In persons with ATVD, the direction of shifting LPOs indices was the opposite, meaningful changes were recorded in ChLFe^{2+} sum. Changes in the state of erythrocytes' membranes were accompanied by a significant increase in ESR and were more significant in people with BTVD.

Monitoring indicators of humoral immunity, phagocytosis in combination with indicators of pro-oxidant and antioxidant systems can allow to detect timely the critical duration of contact with the hazardous factors for the workers and reduce the risk of chronic broncho-pulmonary system disorders.

Key words: innate immunity, humoral immunity, cellular immunity, peroxide oxidation of lipids, antioxidant protection, bronchial and alveolar types of ventilation disorders, quartz-containing dust.