

На правах рукописи

МУЧУКОВА ОЛЬГА МИХАЙЛОВНА

**HLA-АССОЦИАЦИИ И КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ
ОСОБЕННОСТИ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ
БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ У РАБОТНИКОВ
КРЕМНИЙОРГАНИЧЕСКОГО ПРОИЗВОДСТВА**

14.03.09 – клиническая иммунология, аллергология

АВТОРЕФЕРАТ

**диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук**

Чебоксары

2018

Работа выполнена на кафедре внутренних болезней Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова» Министерства образования и науки Российской Федерации

Научный руководитель:

доктор медицинских наук
профессор

Карзакова Луиза Михайловна

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук

Визель Александр Андреевич

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра фтизиопульмонологии, заведующий

доктор медицинских наук

Болдырева Маргарита Николаевна

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Государственный научный центр «Институт иммунологии» Федерального медико-биологического агентства России, лаборатория генетики гистосовместимости человека, ведущий научный сотрудник

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «__»_____2019 года в _____ часов на заседании диссертационного совета Д 208.072.05 на базе ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России по адресу: 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1.

С диссертацией можно ознакомиться в Научной библиотеке ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России по адресу: 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1 и на сайте <http://rsmu.ru>

Автореферат разослан «__»_____2018 года

Ученый секретарь диссертационного совета

К.м.н., доцент

Кузнецова Татьяна Евгеньевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы. Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) является одной из актуальных проблем здравоохранения в связи с большой распространенностью во всем мире, высоким риском инвалидизации и смертности больных данным заболеванием. Распространенность ХОБЛ весьма вариабельна в различных странах – от 20% и выше в Чили и до 6% в Мексике (Vogelmeier C.F. et al., 2017). Согласно данным эпидемиологических исследований, проведенных в России, распространенность ХОБЛ составляет 21,8% среди лиц с респираторными симптомами, а среди лиц общей популяции России – 15,3%. По данным ВОЗ, в настоящее время ХОБЛ занимает 3-е место среди причин смертности во всем мире, ежегодно от ХОБЛ умирает около 2,8 млн. человек, что составляет 4,8% всех причин смерти (ХОБЛ: Клинические рекомендации Российского респираторного общества, 2016). Главным фактором риска в развитии ХОБЛ в 80-90% случаев является курение. От 4,5 до 24,6% случаев ХОБЛ могут быть связаны с производственной деятельностью человека (Bergdahl I.A. et al., 2004; Мазитова Н.Н., 2011). Среди основных профессиональных факторов риска наиболее агрессивными считаются кадмий и кремний (Айсанов З.Р. и др., 2001). Эпидемиологические и экспериментальные исследования показали, что связь формирования бронхиальной обструкции с воздействием кремниевой пыли независима от развития силикоза (Hnizdo E., Vallyathan V., 2003).

В этой связи наше внимание привлекли высокие показатели заболеваемости ХОБЛ и рост заболеваемости с временной утратой трудоспособности (ЗВУТ) по болезням органов дыхания у работников цеха по производству кремнийорганических полимеров ПАО «Химпром» г. Новочебоксарска (Шевницына О.Ю., 2004).

Высокой степенью токсичности обладают исходные продукты для синтеза кремнийорганических полимеров – мономерные кремнийорганические соединения (органохлорсиланы), оказывающие выраженное раздражающее действие на слизистые оболочки глаз и дыхательных путей при ингаляционном воздействии паров.

Не все работники профессий с повышенным риском развития ХОБЛ, также как и не все курящие, заболевают ХОБЛ. Видимо, действие факторов внешней среды реализуется в развитии ХОБЛ лишь при наличии определенной генетической предрасположенности и изменениях в системе иммунобиологического надзора (Дидковский Н.А., Жарова М.А., 2005; Joos L. et al., 2002; Карзакова Л.М., 2005).

На роль генов, определяющих предрасположенность индивида к развитию ХОБЛ, могут претендовать аллели генов системы

гистосовместимости человека – комплекса HLA, расположенного на коротком плече 6-й хромосомы и содержащего 3 субрегиона генов, соответственно которым выделяют 3 класса HLA-антигенов. Антигены HLA чрезвычайно важны для развития иммунной системы. Известно, что HLA-специфичности обладают выраженным полиморфизмом. Каждая этническая группа населения нашей планеты имеет характерные только для нее частоты встречаемости определенных HLA-аллелей, которые рассматриваются в качестве маркеров целого ряда заболеваний, в патогенезе которых участвуют иммунологические механизмы (Tiwary J.L., Terasaki P.I., 1986; Яздовский В.В., 1994).

Известны единичные работы по изучению ассоциации генов HLA-системы с ХОБЛ (Борисова Л.В., Яздовский В.В., 2007; Брыляева Е.В. и др., 2011). Однако их результаты не дают полной картины об участии HLA в развитии ХОБЛ, т.к. не изучалась роль гаплотипов HLA в развитии ХОБЛ. Не изучены особенности развития ХОБЛ под влиянием производственных химических поллютантов, в частности соединений кремния. Значимость этой проблемы акцентируется в связи с повсеместным распространением и расширением в мире кремнийорганического производства. Вышеизложенное определило цель и задачи исследования.

Цель исследования

Изучить HLA-ассоциации и клинко-иммунологические особенности ХОБЛ у работников кремнийорганического производства.

Задачи исследования:

1. Охарактеризовать клинические особенности ХОБЛ у работников кремнийорганического производства.
2. Исследовать особенности иммунного статуса у больных ХОБЛ и в группе устойчивых к ХОБЛ.
3. Определить частоту распределения HLA-специфичностей классов I и II у больных ХОБЛ и в группе устойчивых к развитию ХОБЛ.
4. Исследовать неравновесное сцепление аллельных генов (гаплотипов) у больных ХОБЛ.
5. Изучить связь HLA-специфичностей с клинко-иммунологическими показателями у больных ХОБЛ.

Научная новизна исследования

Впервые выявлены клинко-эпидемиологические особенности ХОБЛ у работников кремнийорганического производства. Охарактеризован HLA-профиль у больных ХОБЛ, занятых в кремнийорганическом производстве.

Впервые показана роль иммуногенетических маркеров в предрасположенности/устойчивости к развитию ХОБЛ, а также в особенностях течения, тяжести течения ХОБЛ у работников кремнийорганического производства в чувашской популяции.

Практическая значимость работы

Установление иммуногенетических маркеров предрасположенности и устойчивости к развитию ХОБЛ у работников кремнийорганического производства позволяет использовать иммуногенетические методы исследования для прогнозирования развития и ранней диагностики ХОБЛ, а также в качестве одного из критериев профессионального отбора. Выявление взаимосвязи установленных иммуногенетических маркеров с иммунологическими и клинико-функциональными особенностями течения ХОБЛ позволяет обосновать и использовать иммуногенетические маркеры для получения дополнительной информации о течении и тяжести ХОБЛ.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Профессиональная деятельность в кремнийорганическом производстве приводит к развитию ХОБЛ в среднем через $9,5 \pm 2,3$ года у некурящих и $7,8 \pm 1,7$ года у курящих и несколько чаще у лиц женского пола (на долю женщин приходится $58,06 \pm 6,27\%$ случаев, на мужчин – $41,94 \pm 6,27\%$).

2. Развитие ХОБЛ у работников кремнийорганического производства ассоциировано с HLA-антигенами B17, B21 и гаплотипическими сочетаниями HLA-A9-DQA1*0501, A10-DQA1*0103, A28-DQA1*0102, B7-DQA1*0103.

3. HLA-антиген B13, аллели HLA-DRB1*01, DQA1*0101, DQB1*0501 и гаплотипы HLA-A2B8, A19-DQB1*0502-04, B27-DQA1*0103, B12-DQB1*0502-04, DRB1*01-DQA1*0101, DRB1*07-DQA1*0201 и DRB1*13-DQA1*0102 обуславливают у работников кремнийорганического производства более высокие показатели содержания Т-клеток, экспрессии рецептора к интерлейкину-2 (IL-2) и устойчивость к развитию ХОБЛ.

Внедрение результатов исследования в практику

Результаты работы внедрены в клиническую деятельность пульмонологических отделений бюджетных учреждений «Республиканская клиническая больница» Министерства здравоохранения Чувашской Республики и «Центральная городская больница» Министерства здравоохранения Чувашской Республики. Основные положения диссертационного исследования используются в образовательном процессе на курсах повышения квалификации

терапевтов, профпатологов, а также на занятиях по внутренним болезням, профессиональным болезням, клинической иммунологии для студентов медицинского факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова».

Апробация работы

Основные положения и результаты диссертационного исследования доложены и обсуждены на 2-й международной конференции «Патофизиология и современная медицина» (Москва, 2004), межрегиональной научно-практической конференции «Актуальные вопросы пульмонологии» (Чебоксары, 2007), научной конференции к 60-летию Государственного учреждения здравоохранения «Республиканская клиническая больница» Министерства здравоохранения Чувашской Республики «Вопросы клинической медицины» (Чебоксары, 2008), заседании научно-практического общества терапевтов Чувашской Республики (Чебоксары, 2013), общества аллергологов-иммунологов (Чебоксары, 2013, 2017), Республиканской научно-практической конференции «Актуальные проблемы современной медицины» (Чебоксары, 2017), объединенном заседании кафедры внутренних болезней и кафедры факультетской и госпитальной терапии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова» (Чебоксары, 2018).

Публикации. По теме диссертационной работы опубликовано 18 научных работ, в том числе 5 работ опубликованы в изданиях, рекомендованных перечнем Высшей аттестационной комиссии Министерства образования и науки Российской Федерации.

Структура и объем диссертации. Материал диссертации изложен на 123 страницах и включает 5 глав, выводы, практические рекомендации, список использованной литературы, который включает 200 источников (36 отечественных и 164 зарубежных). Работа содержит 22 таблицы и 5 рисунков.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Методы и методы исследования

Для решения поставленных задач было проведено обследование 128 работников цеха кремнийорганического производства (ПАО «Химпром», г. Новочебоксарск, Россия).

Обследуемая когорта была разделена на две группы. Первую группу составили больные ХОБЛ в стадии ремиссии – 62 человека, у которых симптомы заболевания в виде кашля, одышки развились в течение 9-10 лет после начала работы на производстве. Во вторую группу вошли 66 человек, работающие в кремнийорганическом производстве на протяжении 12-24 лет и не имеющие заболеваний, связанных с профессиональной деятельностью. Эта группа работников, устойчивых к развитию ХОБЛ, условно названа группой «резистентных» к заболеванию. Сформированные группы были рандомизированы по половому, возрастному составу, продолжительности работы на химическом производстве, стажу курения. С целью исключения этнических различий в обследуемые группы отбирались лишь лица чувашской национальности, которые удовлетворяли следующим критериям: 1) не состояли между собой в родстве; 2) имели несколько предшествующих поколений, проживавших на определенной территории Чувашии; 3) их предки не имели смешанных браков.

Для решения задач настоящего исследования всем работникам кремнийорганического производства проводили клиническое обследование, рентгенологическое исследование органов грудной клетки, исследование функции внешнего дыхания, фармакологическую пробу с бронхолитиком антихолинэргического действия – ипратропием бромидом (4 дозы=80 мкг) при обнаружении снижения индекса ОФВ₁/ФЖЕЛ, оценку иммунного статуса и HLA-типирование. У обследуемых больных определяли степень тяжести бронхиальной обструкции в зависимости от постбронходилатационной величины ОФВ₁ – I (легкую), II (среднюю), III (тяжелую) и IV (крайне тяжелую) в соответствии с рекомендациями GOLD (2006). Клинические проявления заболевания оценивали с помощью вопросника Британского медицинского исследовательского совета (MRC).

Оценка иммунного статуса включала идентификацию субпопуляций лимфоцитов с помощью иммунофенотипирования методом прямой иммунофлуоресценции на проточном цитофлуориметре Fc500 с использованием моноклональных антител CD3, CD4, CD8, CD16, CD19, CD25, CD71, CD95 и HLA-DR («Сорбент», Москва), определение концентрации сывороточных иммуноглобулинов основных классов (IgM, IgA, IgG) методом радиальной иммунодиффузии в геле, оценку фагоцитарной активности

нейтрофилов в латекс-тесте, определение концентрации циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) в сыворотке крови методом осаждения полиэтиленгликолем.

В рамках изучения HLA-профиля типировали антигены локусов А и В класса I с использованием анти-HLA-гистотипирующих сывороток, а также аллели локусов DRB1, DQA1 и DQB1 класса II методом полимеразной цепной реакции с использованием наборов реагентов НПФ «ДНК-Технология» (Москва).

Статистическая обработка полученных данных производилась с помощью программы «Statistica v.10.0». Обработку данных иммуногенетического анализа проводили при помощи специальных математических методов. При этом вычисляли частоты антигенов f , HLA-гаплотипов (H) и величины неравновесного сцепления (D) в соответствии с формулами P.L. Mattiuz и соавторов (1970). Статистическую оценку силы ассоциации HLA-антигенов с ХОБЛ проводили по величине относительного риска – ОР с использованием модифицированной формулы J. Haldane для малых выборок (Певницкий Л.А., 1988). Достоверность ассоциации (p) определяли при помощи критерия χ^2 (Svejgaard A. et al., 1974) и по методу Фишера. Корригированное значение p (p_c) определяли умножением величины p на число исследованных HLA-аллелей (n) (Певницкий Л.А., 1988).

В качестве референсных значений служили иммунологические показатели здоровых жителей г. Новочебоксарска, принадлежащих к этнической группе чувашей и не занятых в кремнийорганическом производстве ($n=175$).

Результаты исследования и их обсуждение

Под нашим наблюдением находились работники, занятые в производстве кремнийорганических соединений (КОС) в ПАО «Химпром» (г. Новочебоксарск) в 2004-2009 гг. На основании анамнестических данных, анализа амбулаторных карт у больных ХОБЛ установлено, что симптомы заболевания в виде кашля, одышки, ограничение воздушного потока – снижение ОФВ₁/ФЖЕЛ ниже 70% от должной величины возникли у некурящих в течение 9-10 лет (в среднем через $9,5 \pm 2,3$ года) после начала работы на химкомбинате, у курящих – раньше, в течение 7-8 лет ($7,8 \pm 1,7$ года, $p < 0,01$). 8 (12,9 $\pm$ 4,26%) пациентов указывали на перенесенную пневмонию, 45 (72,58 $\pm$ 5,67%) – на частые простудные заболевания, ОРВИ, герпес-вирусную инфекцию (более 3–4-х раз в год), провоцировавшие, как правило, обострение ХОБЛ. У 13 пациентов (20,97 $\pm$ 5,17%) отмечалось наличие ХОБЛ среди близких родственников. Среди обследованных преобладали пациенты со средней степенью одышки по шкале MRC

(72,6%), а по тяжести заболевания – со средней (54,8%) и тяжелой (25,8%) степенью.

Таким образом, проведенное нами исследование показало, что профессиональная деятельность, связанная с кремнийорганическим производством, способствует развитию ХОБЛ, независимо от фактора табакокурения. В отличие от общей популяции, среди больных работников кремнийорганического производства несколько чаще встречались лица женского пола: доля женщин составляла $58,06 \pm 6,27\%$ случаев, мужчин – $41,94 \pm 6,27\%$. Обострение заболевания в большинстве случаев наступало после перенесенной вирусной респираторной инфекции. Более 1/10 части пациентов указывали на перенесенную пневмонию. У пятой части больных родственники также страдали ХОБЛ. Более 2/3 больных имели повышенную чувствительность к вирусным инфекциям (частые ОРВИ, рецидивирующая герпес-вирусная инфекция и др.). Другая часть работников, не болевших ХОБЛ, условно обозначенных как «резистентные к развитию ХОБЛ», также указывала на частые ОРВИ. Более десятой части лиц данной группы также имели респираторные симптомы (непродуктивный кашель, периодически возникающий кашель в рабочее время или по ночам). Одышка у данных работников, как правило, отсутствовала, а программа исследований для диагностики ХОБЛ, включающая оценку индекса ОФВ₁/ФЖЕЛ, позволила исключить данное заболевание.

Результаты иммунологического исследования показали, что у работников кремнийорганического производства – как больных ХОБЛ, так и устойчивых к ХОБЛ – уменьшено относительное содержание Т-лимфоцитов (CD3⁺), Т-хелперных клеток (CD3⁺CD4⁺), а также снижена экспрессия маркеров «позитивной» активации на Т-клетках – CD3⁺CD25⁺, CD3⁺CD71⁺. Данные изменения были более выражены у больных ХОБЛ (табл. 1). К тому же у последних было увеличено относительно группы резистентных число клеток, несущих маркер негативной активации – CD95. По всей видимости, токсико-химические вещества, с которыми контактируют работники кремнийорганического производства, вызывают повышение экспрессии рецептора активационного апоптоза – CD95 (Fas/APOL) на лимфоцитах, что обуславливает разрушение клеток путем индукции в них апоптоза – программированной гибели в процессе их активации в ответ на экзогенные антигены (инфекционные, ксенобиотические). Известно, что к апоптогенным факторам более чувствительны Т-лимфоциты, в частности Т-клетки хелперной субпопуляции. Как следствие индукции апоптоза Т-клеток развивается недостаточность клеточного звена адаптивного иммунного ответа (Ковальчук Л.В., Чередеев А.Н., 1999).

На фоне уменьшения числа клеток Т-системы у больных ХОБЛ отмечались признаки активации антителопродукции (повышение уровней IgG и IgM относительно референсных значений, повышение сывороточного уровня IgA относительно референсных пределов и значений резистентных к ХОБЛ) и снижение фагоцитарной активности нейтрофилов (снижение фагоцитарного индекса), а также повышение уровня ЦИК и эозинофилия.

Таблица 1

Иммунологические показатели у больных ХОБЛ и резистентных к развитию ХОБЛ работников кремнийорганического производства

Показатели	Единица измерения	Референсные значения (n=175)	Больные (n=62)	Резистентные (n=66)
		M±SD	M±SD	M±SD
Лейкоциты	$\times 10^9/\text{л}$	5264±1739	5800±1529	5942±1716*
Нейтрофилы	%	57,8±8,3	56,7±7,5	59,7±6,4
	$\times 10^9/\text{л}$	3077±1184	3326±1143	3573±1154*
Лимфоциты	%	36,2±7,8	34,5±7,4	34,0±6,7
	$\times 10^9/\text{л}$	1903±736	1974±598	2001±659
Моноциты	%	3,2±1,9	3,8±1,7	3,3±1,9
Эозинофилы	%	2,7±1,9	4,9±2,9 ^{^^^oo}	2,9±1,9
CD3 ⁺ клетки	%	59,9±7,0	42,5±9,4 ^{^^^ooo}	52,6±6,3***
	$\times 10^9/\text{л}$	1167±495	835±324 ^{^^^o}	1016±304
CD3 ⁺ CD4 ⁺ клетки	%	36,4±4,3	22,6±5,0 ^{^^^ooo}	31,7±5,1***
	$\times 10^9/\text{л}$	699±290	438±152 ^{^^^ooo}	621±220
CD3 ⁺ CD8 ⁺ клетки	%	25,2±4,4	21,5±7,0 ^{^^^}	23,6±4,9
	$\times 10^9/\text{л}$	493±300	430±230	456±135
CD3 ⁺ CD4 ⁺ /CD3 ⁺ CD8 ⁺		1,5±0,36	1,1±0,38 ^{^^^oo}	1,4±0,04
CD3 ⁺ CD16 ⁺ клетки	%	18,9±7,2	16,2±8,0	18,6±9,3
	$\times 10^9/\text{л}$	372±227	323±198	395±269
CD3 ⁺ CD19 ⁺ клетки	%	13,3±5,9	14,9±4,3	13,6±4,9
	$\times 10^9/\text{л}$	258±159	296±140	268±115
CD3 ⁺ CD25 ⁺ клетки	%	5,7±1,1	4,1±0,9 ^{^^^}	4,5±0,6***
	$\times 10^9/\text{л}$	118±50	78±25 ^{^^^}	87±29*
CD3 ⁺ CD71 ⁺ клетки	%	5,5±1,3	3,8±0,8 ^{^^^o}	4,4±0,7***
	$\times 10^9/\text{л}$	115±50	73±20 ^{^^^}	86±31**
CD95 ⁺ клетки	%	18,5±8,7	19,9±6,1 ^{ooo}	11,2±3,9**
	$\times 10^9/\text{л}$	369±162	368±131 ^{ooo}	221±101**
CD3 ⁺ HLA-DR ⁺ клетки	%	19,6±4,6	17,6±3,7	17,6±5,9
	$\times 10^9/\text{л}$	444±263	343±148	334±105
IgG	г/л	12,7±3,7	14,1±3,2 [^]	13,9±3,8
IgA	г/л	2,4±1,2	3,5±1,8 ^{^^^o}	2,6±1,2
IgM	г/л	1,11±0,4	1,33±0,5 [^]	1,27±0,6
ФИ	%	53,6±0,4	50,7±8,4 ^{ooo}	58,1±9,0*
ЦИК	усл. ед.	12,5±4,1	18,1±10,9 ^o	12,9±7,7

Примечания: *, **, *** - сравнение резистентных со здоровыми $p<0,05$, $p<0,01$, $p<0,001$; ^, ^^, ^^ ^ - сравнение больных со здоровыми $p<0,05$, $p<0,01$, $p<0,001$; °, °°, °°° - сравнение больных с резистентными $p<0,05$, $p<0,01$, $p<0,001$; ФИ – фагоцитарный индекс.

Изучение взаимосвязи иммунологических параметров с клинико-лабораторными показателями выявило наличие прямых корреляционных связей количества Т-клеток с ОФВ₁/ФЖЕЛ, отрицательной корреляции – с продолжительностью ХОБЛ, стажем работы и временной нетрудоспособностью. Число эозинофилов коррелировало с ОФВ₁/ФЖЕЛ отрицательно (табл. 2).

Таблица 2

Статистически значимые корреляции между иммунологическими параметрами и клинико-инструментальными показателями у больных ХОБЛ

Иммунологический параметр	Клинико-инструментальный показатель	r _s
CD3 ⁺ , %	ОФВ ₁ /ФЖЕЛ	0,62
	Продолжительность заболевания	-0,59
	Дни временной нетрудоспособности	-0,72
CD3 ⁺ CD4 ⁺ , %	ОФВ ₁ /ФЖЕЛ	0,57
	Продолжительность заболевания	-0,61
	Продолжительность заболевания	-0,56
	Дни временной нетрудоспособности	-0,76
Эозинофилы, %	ОФВ ₁ /ФЖЕЛ	- 0,64

Примечания: r_s - коэффициент корреляции рангов по Спирмену; r_{rs} - достоверность; статистически достоверными принимались значения r_s между ±0,5 и ±1,0.

По всей видимости, уменьшение числа клеток различных субпопуляций Т-системы у работников кремнийорганического производства приводит к снижению противoinфекционной резистентности. Органы дыхания, испытывающие постоянную антигенную нагрузку в силу анатомо-физиологических особенностей, проявляют большую чувствительность, чем другие органы, к иммунным нарушениям. Этим объясняется высокая распространенность бронхолегочных заболеваний и увеличение временной нетрудоспособности по органам дыхания у работников кремнийорганического производства, что обнаружено исследованиями, проведенными О.Ю. Шевницыной в ПАО «Химпром» (2004).

Помимо иммунологических факторов, имеющих существенную роль в развитии инфекции респираторного тракта у работников кремнийорганического производства, в повреждении слизистой оболочки воздухоносных путей легких участвуют токсико-химические вещества, с которыми имеют контакт работники на рабочем месте. Длительное воздействие аэрозолей кремнийсодержащих веществ на

эпителий респираторного тракта вызывает на начальных этапах перегрузку мукоцилиарного аппарата, а в дальнейшем – его повреждение с нарушением мукоцилиарного клиренса. В результате облегчается поступление агрессивных поллютантов в дистальные отделы респираторного тракта, где они повреждают эпителиальные клетки, альвеолоциты, инициируя ключевые элементы патологического процесса ХОБЛ – воспаление, инфильтрацию клеточными элементами и фиброзирование стенок воздухоносных путей (Slominski J.M., Kedziora K., 2006; Curtis J.L. et al., 2007; Визель А.А., Визель И.Ю., 2009). В последние годы получены данные, свидетельствующие о важности в развитии ХОБЛ процессов, связанных с ускорением старения структур легких. Токсико-химические вещества, вдыхаемые с воздухом, могут ускорять процессы старения клеток легких, а также клеток, поступающих из крови – предшественников макрофагов, нейтрофилов и вследствие этого расстраивать процессы регенерации эпителия дыхательных путей (Mui TSY. et al., 2009; Walters M.S. et al., 2014).

Прогрессирование ХОБЛ усиливается в процессе обострений заболевания (Celli B.R. et al., 2008; Hurst J.R. et al., 2010). Обострение заболевания более чем в половине случаев обуславливается инфекционными патогенами, такими как вирусы и бактерии (Papi A. et al., 2006; Bathoorn E. et al., 2009; Miravittles M, Anzueto A., 2015). Обострение может быть спровоцировано дополнительным проникновением в дистальные отделы респираторного тракта воздушных поллютантов (Arbex M.A. et al., 2009; Peacock J.L. et al., 2011; Wang H. et al., 2015). Половина больных работников кремнийорганического производства имела частые обострения ХОБЛ. У всех этих больных прослеживалось по крайней мере сочетание трех этиопатогенетических факторов: курения, уменьшения числа Т-клеток и их субпопуляционного состава, воздействия агрессивных кремнийсодержащих поллютантов (кремний, фенилтрихлорсилан).

Таким образом, не вызывает сомнений, что профессиональная деятельность в кремнийорганическом производстве агрессивно действует на функционирование иммунной системы человека, вызывая уменьшение числа Т-клеток. Кремнийсодержащие поллютанты (кремний, фенилтрихлорсилан) оказывают местное воздействие на респираторный тракт, способствуя развитию ХОБЛ. Наложение дополнительного агрессивного фактора – табакокурения ускоряет развитие ХОБЛ. Если у некурящих работников заболевание возникает в среднем через 9,5 лет, то у курящих быстрее – через 7,8 лет.

То обстоятельство, что не все работники кремнийорганического производства заболевают ХОБЛ, позволило предположить, что

развитие данного заболевания зависит не только от воздействия экзогенных воздушных поллютантов, но, видимо, и от генетических факторов.

Данные литературы об обнаружении при ХОБЛ различного рода изменений количественных и функциональных характеристик дендритных клеток (Sabroe I. et al., 2007; Tsoumakidou M. et al., 2008), выполняющих, как известно, роль антигенпредставляющих клеток в иммунном ответе и имеющих тесную связь с антигенами системы гистосовместимости – HLA, свидетельствуют о возможной ассоциации ХОБЛ с HLA-специфичностями.

Следующим этапом нашей работы явилось исследование распределения HLA-специфичностей в двух группах работников кремнийорганического производства – в группе больных ХОБЛ и в группе резистентных к ХОБЛ лиц. С учетом того, что каждая этническая популяция имеет отличающийся в той или иной степени от других популяций HLA-профиль, в группы исследования были отобраны лица одной этнической популяции – чувашской. Чуваша преобладали среди работников ПАО «Химпром» г. Новочебоксарск Чувашской Республики.

При изучении HLA-профиля у больных и резистентных к ХОБЛ работников производства КОС выявлены различия по частоте встречаемости HLA-антигенов класса I – B13, B17 и B21, первый из которых обнаруживался лишь у резистентных лиц, а два последних – у больных ХОБЛ. Разницы в распределении HLA-антигенов локуса A обнаружено не было. Далее определяли выраженность ассоциации HLA-антигенов B13, B17 и B21 с развитием ХОБЛ, используя показатель ОР (относительный риск). Значения ОР большие, чем 1 свидетельствуют о положительной ассоциации антигена с развитием заболевания, меньшие, чем 1, указывают на ассоциацию HLA генов с устойчивостью к развитию заболевания. Значения ОР для HLA-B13, B17 и B21 составили 0,074; 26,6 и 3,72 соответственно (табл. 3).

Таблица 3

Частоты HLA-антигенов класса I у больных ХОБЛ
в сравнении с группой резистентных

HLA- антиген	Частота HLA-антигена (%)		Параметры сравнения		
	Больные	Резистентные	ОР	1/ОР	p _c
B13	0	9,1	0,074	13,5	0,02
B17	16,1	0	26,6	0,037	0,0017
B21	22,5	6,1	3,72	0,268	0,019

Следовательно, присутствие в генотипе обследуемых HLA-антигенов B17 и B21 в 26,6 и 3,72 раза соответственно повышает

вероятность развития ХОБЛ, в то время как наличие HLA-антигена В13 снижает вероятность развития ХОБЛ у работников кремнийорганического производства. Приведенные данные позволяют считать антиген HLA-B13 – маркером резистентности к ХОБЛ, а HLA-B17 и В21 – маркерами предрасположенности к развитию ХОБЛ.

По выше приведенному принципу определяли генетические маркеры, принадлежащие HLA-аллелям локусов класса II. У больных ХОБЛ установлены отрицательные ($OP < 1$) связи HLA-генов – DRB1*01, DQA1*0101 и DQB1*0501 с развитием заболевания (табл.4). Это указывает на то, что наличие аллелей DRB1*01, DQA1*0101 и DQB1*0501 в генотипе у работников кремнийорганического производства снижает риск возникновения ХОБЛ в 47,6, 76,9 и 47,6 раз соответственно, т. е. аллели HLA-DRB1*01, HLA-DQA1*0101, HLA-DQB1*0501 оказались маркерами устойчивости к ХОБЛ, а маркеров предрасположенности к ХОБЛ не выявлено.

Таблица 4

HLA-ассоциации у больных ХОБЛ в сравнении с резистентными к ХОБЛ работниками кремнийорганического производства

HLA-аллель	Частота HLA-аллеля (%)		OP	1/OP	p _c
	Больные	Резистентные			
DRB1*01	0	15,8	0,021	47,6	0,0001
DQA1*0101	0	21,0	0,013	76,9	0,0001
DQB1*0501	0	15,8	0,021	47,6	0,0001

Большее значение для анализа генетической структуры популяции, по сравнению с отдельными антигенами и аллелями, имеют устойчивые гаплотипические сочетания, которым свойственно достоверное положительное неравновесное сцепление (Tsuji K. et al., 1992; Begovich A.R. et al., 2003). Высказано мнение, что только гаплотипические маркеры могут характеризовать истинность HLA-ассоциаций заболеваний (Dorak M.T., 2009).

При анализе парных сочетаний антигенов локусов класса I был выявлен ряд статистически значимых гаплотипов у больных ХОБЛ и резистентных к ХОБЛ работников. У больных работников выявлено одно сцепленное аллельное сочетание антигенов I класса - A2B40, которое отсутствовало у резистентных лиц. У последних обнаруживалось значительно больше гаплотипических сочетаний антигенов A и B: A3B7, A11B7, A2B8, A2B12 и A9B22. Однако статистически значимым оказался лишь гаплотип A2B8. Наличие его в генотипе в 16,9 раз снижает риск развития ХОБЛ (табл. 5).

Таблица 5

Частоты HLA-гаплотипов локусов А-В класса I у больных
ХОБЛ в сравнении с группой резистентных

HLA-гаплотип	Частота гаплотипа		ОР	1/ОР	p
	Больные (n=62)	Резистентные (n=66)			
A2B40	4	2	1,56	0,64	NS
A3B7	2	6	0,43	2,32	NS
A11B7	2	4	0,52	1,92	NS
A2B8	0	8	0,059	16,9	0,008
A2B12	2	8	0,26	3,84	NS
A9B22	0	4	0,13	7,69	NS

Примечания: в верхней строке каждой ячейки таблицы – частота гаплотипа (Hx10000), в нижней строке – величина неравновесного сцепления (Dx10000); * - $p < 0,05$, ** - $p < 0,01$ - достоверность по двустороннему точному методу Фишера для четырехпольных таблиц.

Результаты исследования наличия сцепленности различных аллелей локусов классов I и II выявили ряд гаплотипических сочетаний, среди которых гаплотипы HLA-A9-DQA1*0501, A10-DQA1*0103, A28-DQA1*0102, B7-DQA1*0103 определяли предрасположенность к развитию ХОБЛ (табл. 6).

Таблица 6

Маркеры предрасположенности к ХОБЛ

HLA-гаплотип	ОР	1/ОР	p
A9-DQA1*0501	5,83	0,17	0,017
A10-DQA1*0103	9,98	0,1	0,040
A28-DQA1*0102	9,0	0,11	0,040
B7-DQA1*0103	9,62	0,1	0,043

Гаплотипы HLA –A2B8, A19-DQB1*0502-04, B12-DQB1*0502-04, B27-DQA1*0103, были связаны с устойчивостью к развитию ХОБЛ (табл. 7).

Таблица 7

Маркеры устойчивости к развитию ХОБЛ

HLA-гаплотип	ОР	1/ОР	p
A19-DQB1*0502-04	0,07	14,3	0,009
B12-DQB1*0502-04	0,05	20,0	0,009
B27-DQA1*0103	0,101	9,9	0,043

При анализе парных сочетаний антигенов локусов класса II также был выявлен ряд статистически значимых гаплотипов у больных ХОБЛ и резистентных к ХОБЛ работников. При этом в результате изучения степени ассоциации HLA-гаплотипов класса II с развитием ХОБЛ с использованием показателя ОР установлено, что лишь три гаплотипа – DRB1*01-DQA1*0101, DRB1*07-DQA1*0201 и DRB1*13-DQA1*0102 имели статистически значимую ассоциацию с ХОБЛ (табл. 8). Причем все связи обратного характера. Следовательно, представленность данных гаплотипов в генотипе работников кремнийорганического производства обеспечивает устойчивость к развитию ХОБЛ.

Таблица 8

Статистически значимые ассоциации гаплотипических сочетаний с ХОБЛ у работников кремнийорганического производства

HLA-гаплотип	ОР	1/ОР	p
DRB1*01-DQA1*0101	0,031	32,2	0,0018
DRB1*07-DQA1*0201	0,076	13,1	0,0035
DRB1*13-DQA1*0102	0,11	9,09	0,039

Учитывая участие иммунологических механизмов в развитии ХОБЛ у работников кремнийорганического производства, как это было показано выше, мы провели изучение связи HLA-специфичностей с иммунологическими показателями (табл. 9).

Таблица 9

Статистически значимые ассоциации иммунологических показателей с антигеном HLA-B13 и аллелями HLA-DRB1, DQA1 и DQB1 у работников кремнийорганического производства

HLA-специфичность	Иммунологический показатель	Значение показателя M±SD		p
		в отсутствии аллеля	в присутствии аллеля	
B13	IgG, г/л	13,2±3,7	11,4±3,5	0,044
	Эозинофилы, %	3,1±0,9	2,1±0,6	0,045
DRB1*01	CD3 ⁺ клетки, %	47,5±11,0	55,9±7,6	0,010
	CD3 ⁺ CD4 ⁺ клетки, %	27,1±7,7	32,8±6,6	0,015
	CD3 ⁺ CD25 ⁺ клетки, %	4,6±1,0	5,3±0,8	0,023

Окончание табл. 9

HLA-специфичность	Иммунологический показатель	Значение показателя M±SD		p
		в отсутствии аллеля	в присутствии аллеля	
DQA1*0101	CD3 ⁺ клетки, %	45,6±9,9	56,6±7,3	0,001
	CD3 ⁺ CD4 ⁺ клетки, %	25,9±7,1	33,1±6,2	0,001
	CD3 ⁺ CD4 ⁺ клетки, абс.	518,0±218,1	671,3±321,3	0,042
	CD3 ⁺ CD8 ⁺ клетки, %	21,0±6,1	24,6±3,9	0,038
	CD3 ⁺ CD8 ⁺ клетки, абс.	412,4±140,3	524,7±257,6	0,042
	CD3 ⁺ CD25 ⁺ клетки, %	5,3±0,7	4,4±0,6	0,045
DQB1*0501	CD3 ⁺ клетки, %	47,9±11,2	55,2±7,3	0,033
	CD3 ⁺ CD4 ⁺ клетки, %	27,4±7,8	32,2±6,5	0,046
	CD3 ⁺ CD8 ⁺ клетки, абс.	431,3±191,7	574,2±263,5	0,038

В результате у антигена HLA-B13, маркера резистентности к ХОБЛ, установлена связь с двумя показателями – уровнем IgG и числом эозинофилов: наличие HLA-B13 было ассоциировано с низкими значениями содержания в крови IgG и эозинофилов. Присутствие в генотипе каждого из аллелей локусов класса II – HLA-DRB1*01, DQA1*0101 и DQB1*0501, обуславливало более высокие значения содержания лимфоцитов, связанных с клеточным механизмом иммунного ответа (число CD3⁺, CD3⁺CD4⁺, CD3⁺CD8⁺ клеток).

Из гаплотипических сочетаний маркер устойчивости – гаплотип HLA-DRB1*01-DQA1*0101 имел наибольшее влияние на иммунологические параметры: его наличие в генотипе здоровых лиц определяло более высокие уровни содержания клеток с хелперным фенотипом (CD3⁺CD4⁺), преобладание экспрессии на мононуклеарных клетках активационных маркеров позитивной активации – CD3⁺CD25⁺ (рецепторов цитокина с регулирующей Т-клеточной функцией – интерлейкина-2 – IL-2) над маркером негативной активации – CD95⁺ (Fas-рецептора апоптоза) (табл. 10). Другой гаплотип – HLA-DRB1*13-DQA1*0102 определял низкий уровень экспрессии рецептора активационного апоптоза. Гаплотипическое сочетание HLA-аллелей DRB1*07 и DQB1*0201 отрицательно влияло на число эозинофильных клеток в периферической крови. Маркер устойчивости к ХОБЛ – HLA-A2B8 был связан с большим значением соотношения CD3⁺CD4⁺/CD3⁺CD8⁺.

Возвращаясь к данным по изучению иммунологических параметров у работников производства КОС, следует отметить, что по сравнению с показателями больных, у устойчивых к развитию ХОБЛ работников были достоверно выше показатели относительного содержания $CD3^+$, $CD3^+CD4^+$ клеток, пролиферативной активности лимфоцитов ($CD3^+CD71^+$ клетки) на фоне снижения экспрессии маркера активационного апоптоза ($CD95$). К тому же, у резистентных к ХОБЛ работников обнаруживалась активация фагоцитарной активности нейтрофилов и увеличение числа нейтрофилов в периферической крови (по сравнению с референсными значениями), являющимися, вероятно, компенсаторными реакциями организма в условиях повышенной антигенной нагрузки, связанной с повышением содержания в воздухе рабочего места химических поллютантов (кремний, фенилтрихлорсилан).

Таблица 10

Связь иммунологических показателей с HLA-гаплотипами
у работников кремнийорганического производства

HLA-гаплотип	Иммунологический показатель	Значение показателя $M \pm SD$		P
		в отсутствии гаплотипа	в присутствии гаплотипа	
A2B8	$CD3^+CD4^+/CD3^+CD8^+$	$1,4 \pm 0,38$	$1,7 \pm 0,19$	0,043
DRB1*01-DQA1*0101	$CD3^+CD4^+$ клетки, %	$31,0 \pm 4,8$	$34,7 \pm 5,6$	0,002
	$CD3^+CD25^+$ клетки, %	$4,2 \pm 1,1$	$6,0 \pm 2,1$	0,045
	$CD95^+$ клетки, %	$11,0 \pm 3,2$	$8,5 \pm 2,1$	0,013
	$CD95^+$ клетки, абс.	$200,6 \pm 43,2$	$140,4 \pm 21,2$	0,011
DRB1*13-DQA1*0102	$CD95^+$ клетки, %	$11,1 \pm 1,1$	$8,4 \pm 1,2$	0,035
DRB1*07-DQB1*0201	Эозинофилы, %	$3,5 \pm 0,5$	$1,9 \pm 0,2$	0,006

Примечание: абс. – абсолютное значение содержания клеток ($\times 10^9/л$).

Проявление неравновесного сцепления в популяции, по мнению W. Bodmer и J. Bodmer (1978), обусловлено действием естественного отбора и обеспечивает наиболее благоприятное взаимоотношение с окружающей средой. Видимо, присутствие в генотипе у представителей чувашской популяции гаплотипов HLA-A2B8, A19-DQB1*0502-04, B12-DQB1*0502-04, B27-DQA1*0103, DRB1*01-DQA1*0101, DRB1*07-DQA1*020 и DRB1*13-DQA1*0102 обеспечивает резистентность к отрицательным факторам внешней среды, отмеченные выше компенсаторные изменения в иммунном статусе и

обуславливает устойчивость к развитию ХОБЛ в условиях кремнийорганического производства, а также, возможно, в условиях воздействия и других факторов, способных вызывать развитие данного заболевания (курение, выхлопные газы автотранспорта, химические поллютанты и др.). Данные гаплотипы можно рассматривать как протективные маркеры заболевания, обеспечивающие более высокие показатели содержания Т-лимфоцитов, экспрессии маркера позитивной активации – $CD3^+CD25^+$ и низкие уровни экспрессии рецептора активационного апоптоза, числа эозинофилов.

Таким образом, обнаруженные в настоящем исследовании HLA-сцепленные генетические факторы устойчивости к развитию ХОБЛ опосредованы, возможно, HLA-ассоциированной устойчивостью факторов иммунной защиты организма человека к отрицательному влиянию на них химических факторов. ХОБЛ развивается у лиц, не имеющих HLA-маркеров устойчивости к развитию заболевания, следовательно, и не имеющих механизмов иммунологической адаптации к токсико-химическому воздействию.

С целью реальной оценки роли иммунологических факторов в прогрессировании ХОБЛ, нами была отобрана группа больных ХОБЛ с частыми обострениями заболевания (4-6 раз в год). Эта группа пациентов была разделена на две подгруппы. В первой из них проводились профилактические мероприятия по уменьшению частоты обострения заболевания (отказ от курения, назначение стимулятора эндогенного интерфероногенеза – амиксина 0,125 мг, по 1 таблетке 1 раз в неделю в течение 6 недель, с целью повышения противовирусной резистентности и синтетического аналога тимических гормонов – 0,005% раствора имунофана № 5 внутримышечно 1 раз в 3 дня). Параллельно наблюдалась подгруппа больных, которым не проводили иммунотерапию. Через 1 и 3 года была проведена сравнительная оценка клинических и иммунологических показателей больных указанных подгрупп (табл. 11).

В первой подгруппе больных, которым проводились профилактические мероприятия, число обострений составило через 3 года $4,5 \pm 0,5$ в год, что более чем в 2 раза ниже значения второй подгруппы – $12,3 \pm 0,7$ ($p < 0,001$). В первой подгруппе существенно затормозилась скорость снижения значений $ОФВ_1$, при этом значение данного показателя через 3 года составило в первой подгруппе $65,6 \pm 7,1\%$ против $54,5 \pm 6,2\%$ во второй ($p < 0,001$).

Клинический эффект сочетался с положительным действием иммунотерапии на показатели основных звеньев иммунного ответа. В первой подгруппе повысились исходно сниженные показатели содержания субпопуляций Т-лимфоцитов, снизился уровень сывороточного IgA, в то время как в подгруппе больных, не

получавших иммунотерапию, преобладающее число показателей осталось без изменения, за исключением абсолютного числа клеток, несущих рецептор активационного апоптоза, которое через 3 года наблюдения оказалось достоверно больше исходного значения. На основании полученных данных можно полагать, что если в группе работников, у которых еще не развилась ХОБЛ, но отсутствуют маркеры резистентности к развитию ХОБЛ и поэтому не срабатывают компенсаторные реакции адаптации к экзогенному воздействию поллютантов, провести программу профилактических мероприятий, направленных на улучшение иммунобиологического надзора, возможно, удастся замедлить развитие ХОБЛ.

Таблица 11

Динамика иммунологических показателей под влиянием профилактических мероприятий

Показатель	Профилактические мероприятия (+) (n=15)		Профилактические мероприятия (-) (n=15)	p<
	M±SD		M±SD	
CD3 ⁺ клетки, абс.	I	954±301	780±280#	NS
	II	1160±310*	760±296#	0,01
CD3 ⁺ CD4 ⁺ клетки, абс.	I	496±157#	415±132#	NS
	II	675±176*	399±134#	0,001
CD3 ⁺ CD25 ⁺ клетки, абс.	I	90±28	76±16#	NS
	II	102±28*	78±18#	0,01
CD95 ⁺ клетки, абс.	I	380±141	380±152	NS
	II	359±122	420±163*	NS
IgA, г/л	I	3,2±1,1	3,5±1,3#	NS
	II	2.5±0.8*	4.0±1.5#	0.01

Примечания: I – значение показателя через 12 мес, II – значение показателя через 3 года; абс. – абсолютное значение содержания клеток ($\times 10^9/\text{л}$); звездочкой (*) обозначено достоверное изменение значения показателя относительно исходного значения ($p<0,05$), знаком (#) обозначено достоверное различие значения показателя относительно значения здоровых ($p<0,05$).

Выводы

1. ХОБЛ в условиях кремнийорганического производства развивается чаще у лиц женского пола (в 58,06% у женщин и в 41,94% у мужчин); характеризуется коротким экспозиционным периодом действия химических аэрозолей для развития ХОБЛ – в среднем $9,5\pm 2,3$ года для некурящих и $7,8\pm 1,7$ года для курящих; имеет наследственный характер.

2. У работников кремнийорганического производства независимо от наличия ХОБЛ выявляются изменения показателей Т-лимфоцитов (уменьшение числа $CD3^+$, $CD3^+CD4^+$ клеток, снижение экспрессии маркеров позитивной активации – $CD3^+CD25^+$, $CD3^+CD71^+$), более выраженные у больных ХОБЛ, нежели у резистентных к развитию ХОБЛ работников.

3. Установлены маркеры устойчивости к развитию ХОБЛ у работников кремнийорганического производства – HLA-антиген В13, аллели HLA-DRB1*01, DQA1*0101 и DQB1*0501, а также маркеры предрасположенности к ХОБЛ – HLA-антигены В17 и В21.

4. У работников кремнийорганического производства выявлены гаплотипические сочетания HLA-A2B8, A19-DQB1*0502-04, B12-DQB1*0502-04, B27-DQA1*0103, DRB1*01-DQA1*0101, DRB1*07-DQA1*0201, DRB1*13-DQA1*0102, определяющие устойчивость к развитию ХОБЛ и гаплотипы HLA-A9-DQA1*0501, A10-DQA1*0103, A28-DQA1*0102, B7-DQA1*0103, обуславливающие предрасположенность к развитию ХОБЛ.

5. Протективные HLA-маркеры ХОБЛ ассоциированы с более высокими показателями содержания Т-клеток, экспрессии рецептора к IL-2. Отсутствие в генотипе HLA-маркеров устойчивости к развитию ХОБЛ DRB1*01, DQA1*0101, DQB1*0501 и гаплотипа HLA-DRB1*01-DQA1*0101 определяет сниженные значения спирометрического показателя – объема форсированного выдоха за 1 секунду (ОФВ₁).

6. Выявленные HLA-маркеры предрасположенности и резистентности к развитию ХОБЛ могут использоваться для прогнозирования, ранней диагностики ХОБЛ, отбора группы риска по развитию ХОБЛ, а также для отбора лиц к профессиональной деятельности в химическом производстве.

Практические рекомендации

1. При отборе работников для работы в кремнийорганическом производстве следует проводить углубленное медицинское обследование, добавив в перечень лабораторно-инструментальных исследований в рамках предварительного медицинского осмотра HLA-типирование.

2. Обнаружение в HLA-профиле обследуемого антигена HLA-B13, аллелей HLA-DRB1*01, DQA1*0101, DQB1*0501 и гаплотипических сочетаний HLA-A2B8, A19-DQB1*0502-04, B12-DQB1*0502-04, B27-DQA1*0103, DRB1*01-DQA1*0101, DRB1*07-DQA1*0201, DRB1*13-DQA1*0102 следует учитывать как положительный момент при решении вопроса о допуске работника в кремнийорганическое производство. Отсутствие у работника данных HLA-маркеров при выявлении признаков ХОБЛ, а также наличие в генотипе HLA-

антигенов В17, В21, гаплотипов HLA-A9-DQA1*0501, A10-DQA1*0103, A28-DQA1*0102, В7-DQA1*0103 следует рассматривать как основание для отстранения от работ, связанных с кремнийорганическим производством.

3. Использовать иммуногенетические исследования среди работников кремнийорганического производства для формирования группы повышенного риска по развитию иммунной недостаточности и развитию ХОБЛ, в которую следует включать отрицательные по специфичностям HLA-B13, HLA-DRB1*01, DQA1*0101, DQB1*0501 и гаплотипам HLA-A2B8, A19-DQB1*0502-04, В12-DQB1*0502-04, В27-DQA1*0103, DRB1*01-DQA1*0101, DRB1*07-DQA1*0201 и DRB1*13-DQA1*0102 лица. В группе повышенного риска следует проводить профилактические мероприятия (отказ от курения, назначение иммуноотропных препаратов).

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Мучукова О.М. Особенности иммунного статуса у жителей экологически неблагоприятных территорий Чувашской Республики /Л.Н. Иванов, Н.Н. Ванькина, Л.М. Карзакова, Л.А. Александров, Н.В. Туктанов, Л.В. Борисова, О.М. Мучукова // Материалы 2-го конгресса РААКИ «Современные проблемы аллергологии. Клинической иммунологии и иммунофармакологии». М. – ВИНТИ. – 1998. – С. 232.
2. Мучукова О.М.. Особенности распределения антигенов системы гистосовместимости первого класса в популяциях верховых и низовых чувашей / Л.М. Карзакова, Л.В. Борисова, Н.Н. Ванькина, О.М. Мучукова // Материалы научно-практической конференции «Иммунодефицитные состояния в клинике внутренних болезней». – Чебоксары. – 1999. – С. 37-38.
3. Мучукова О.М. Особенности иммунного статуса жителей Чувашии как результат влияния экологобиохимических факторов /Л.М. Карзакова, Л.В. Борисова, О.М. Мучукова // Russian Journal of Immunology. – 2004. – Vol. 9. – P. 201.
4. Мучукова О.М. Иммунный статус населения зоны техногенного экологического неблагополучия / Л.В. Борисова, Е.И. Геранюшкина, Л.Н. Иванов, О.М. Мучукова // Материалы 2-ой международной конференции «Патофизиология и современная медицина». – М.: Изд-во РУДН, 2004. – С. 58.
5. **Мучукова О.М. Иммуногенетические маркеры профессионального риска развития хронического астматического бронхита у лиц чувашской национальности, занятых в химическом**

производстве / Л.В. Борисова, В.В. Яздовский, О.М. Мучукова // Иммунология. – 2006. – № 1. – С. 31-33.

6. Мучукова О.М. Иммуногенетический анализ распределения HLA-специфичностей у чувашей / Л.В. Борисова, В.В. Яздовский, О.М. Мучукова // Аллергология и иммунология. – 2006. – Том 7. – № 3. – С. 252-253.

7. Мучукова О.М. Роль иммуногенетических факторов в формировании устойчивости организма к негативным антропогенным факторам экологии / О.М. Мучукова // Современные лабораторные технологии в практику здравоохранения (к 50-летию ЦКДЛ). – 2006. – С. 75-76.

8. Мучукова О.М. Роль иммунологических и иммуногенетических факторов в развитии хронической обструктивной болезни легких /Л.М. Карзакова, Л.Н. Иванов, Е.П. Сунгоркина, Л.В. Борисова, Т.М. Сунгоркина, Н.Д. Ухтерова, О.М. Мучукова, В.Н. Саперов // Здравоохранение Чувашии. – 2008. – № 2. – С. 45-51.

9. Мучукова О.М. Иммунологические и иммуногенетические маркеры хронической обструктивной болезни легких в условиях антропогенного загрязнения атмосферы / Л.М. Карзакова, Л.Н. Иванов, Л.В. Борисова, О.М. Мучукова // Материалы региональной научно-практической конференции, посвященной 90-летию со дня рождения заслуженного деятеля науки РСФСР и ЧАССР, д-ра мед. наук, проф. В.В. Амосовой. – Чебоксары: Изд-во Чувашского университета, 2009. – С.100-105.

10. Мучукова О.М. Маркеры предрасположенности к хронической обструктивной болезни легких / Л.М. Карзакова, Л.Н. Иванов, Л.В. Борисова, О.М. Мучукова, Н.Д. Ухтерова // Современные методы диагностики и лечения в практику здравоохранения: Сб. научных трудов (к 50-летию МУЗ «Центральная городская больница» г. Чебоксары). – Чебоксары. – 2010. – С. 96-99.

11. Мучукова О.М. Иммуногенетические факторы развития хронической обструктивной болезни легких в условиях антропогенного загрязнения атмосферы /Л.М. Карзакова, Л.Н. Иванов, Л.В. Борисова, О.М. Мучукова // Здравоохранение Чувашии. – 2010. – №2. – С. 44-50.

12. Мучукова О.М. Оценка гиперчувствительности к ксенобиотикам в условиях воздействия химических факторов / О.М. Мучукова // Клиническая и экспериментальная медицина: сб. научных трудов (к 15-летию Диагностического центра ГУЗ «Республиканская клиническая больница» МЗ и СР ЧР). – Чебоксары: Изд-во Чувашского университета, 2010. – С. 75-76.

13. Мучукова О.М. Особенности иммунного статуса при обострении хронической обструктивной болезни легких /

П.И. Павлов, В.А. Кичигин, А.В. Орешников, А.В. Головин, О.М. Мучукова, Е.И. Геранюшкина, Е.П. Алексеева // Вестник Чувашского университета. – 2012. – № 3. – С. 451-456.

14. Мучукова О.М.. Особенности местного иммунного ответа у больных хронической обструктивной болезнью легких / Л.М. Карзакова, Е.П. Сунгоркина, О.М. Мучукова, Е.И. Геранюшкина, Н.Д. Ухтерова, С.И. Кудряшов // Морфология в теории и практике: сб. материалов и тезисов (к 90-летию со дня рождения Д.С. Гордон). – Чебоксары: Изд-во Чувашского университета, 2012. – С. 199-201.

15. Мучукова О.М. Совершенствование комплексной терапии хронической обструктивной болезни легких на основе оценки иммуноцитокинового статуса / Л.М. Карзакова, В.Н. Саперов, Е.П. Алексеева, О.М. Мучукова, Н.Д. Ухтерова, Е.И. Геранюшкина, Л.Н. Кузнецова // Внутренние болезни – современные технологии диагностики и реабилитации: Материалы научно-образовательной конференции, посвященной 45-летию Чувашского государственного университета им. И.Н. Ульянова. – Чебоксары: Изд-во Чувашского университета, 2012. – С. 106-111.

16. Мучукова О.М. Совершенствование схемы лечения хронической обструктивной болезни легких на основе топической цитокинотерапии / Е.П. Алексеева, Л.Н. Кузнецова, Н.Д. Ухтерова, О.М. Мучукова // Вестник Чувашского университета. – 2013. – №3. – С. 437-443.

17. Мучукова О.М. Исследование HLA-ассоциаций хронической обструктивной болезни легких в условиях кремнийорганического производства / Л.М. Карзакова, О.М. Мучукова, Л.В. Борисова, С.И. Кудряшов // Клиническая лабораторная диагностика. – 2017. – № 62 (1). – С. 44-49.

18. Мучукова О.М. Связь HLA-антигенов класса I с хронической обструктивной болезнью легких в условиях кремнийорганического производства / О.М. Мучукова // Материалы Республиканской научно-практической конференции «Актуальные проблемы современной медицины». – Чебоксары: Изд-во Чувашского университета, 2017. – С. 112-115.