

Грибова Ю. В., Бушуева Т. В., Рослая Н. А.,  
Силантьева Е. А., Лабзова А. К., Шмонина О. Г.

## ОЦЕНКА ПРЕДИКТОРОВ И МАРКЕРОВ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ ЛЕГКИХ У РАБОТНИКОВ МЕТАЛЛУРГИЧЕСКОГО ПРЕДПРИЯТИЯ

ФБУН «Екатеринбургский медицинский научный центр профилактики и охраны здоровья рабочих промпредприятий»

Роспотребнадзора, г. Екатеринбург, Россия;

ГБОУ ВПО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Екатеринбург, Россия

**Резюме.** Проведена оценка уровня онкомаркеров и предикторов новообразований у рабочих, подвергающихся воздействию аэрозолей, содержащих: диоксид кремния кристаллического, сажи черные промышленные с содержанием бенз(а)пирена, пыль углерода (коксы каменноугольные, пековые, нефтяной, сланцевый). Выявлена дисфункция клеточного звена иммунитета, проявляющаяся дисбалансом Т-хелперов и Т-цитотоксических лимфоцитов, достоверным повышением клеток в популяции естественных киллеров, повышением концентрации карциноэмбрионального антигена в сыворотке крови, изменением баланса между фактором роста эндотелия сосудов и растворимыми рецепторами к нему.

**Ключевые слова:** онкомаркеры, фактор роста эндотелия сосудов, естественные киллеры, промышленные канцерогены

В Свердловской области онкологическая заболеваемость сохраняет тенденцию к росту. Одним из значимых факторов канцерогенного риска является профессиональная деятельность, при этом численность работающих на канцерогеноопасных предприятиях области за последние годы не менялась [1]. В Свердловской области в 2014 году отмечается рост профессиональной онкологической заболеваемости, новообразования связаны с профессией в 22 случаях (6,1 % от общего количества профессиональных заболеваний), в 2013 г. — 11 (2,7 %), в 2012 г. — 14 (2,4 %), в 2011 г. — 26 (3,5 %) [2]. Среди профессиональных злокачественных новообразований (ЗН) в Свердловской области преобладают опухоли респираторного тракта (72,7 % случаев профессионального рака). В связи с тем, что более половины случаев опухолей диагностируется на поздних стадиях, важная роль должна быть отведена повышению качества и эффективности медицинских осмотров в выявлении ЗН на наиболее ранних стадиях [3, 4].

Ранняя диагностика — главный фактор успешного лечения рака легкого. В настоящее время диагностику рака производят с использованием эндоскопических, морфологических, лучевых методов исследования, а также с помощью иммуноферментного определения в сыворотке крови онкомаркеров (ОМ) [5]. Поскольку большинство злокачественных опухолей лёгких гетерогенны по гистологической структуре, Европейской группой по онкомаркерам (EGTM) рекомендовано использование для диагностики рака лёгких трех онкомаркеров, являющихся наиболее приемлемыми кандидатами для последующего мониторинга — нейроспецифическая енолаза (NSE), фрагмент цитокератина 19 (Суфра 21-1) и раковоэмбриональный антиген (РЭА).

Онкомаркер NSE имеет чувствительность 45–86 %, специфичность 60–81 % всех случаев мелкоклеточного рака бронхов. Концентрация Суфра 21-1 повышается у 57–59 % пациентов с немелкоклеточным (НМКРЛ) и реже при мелкоклеточном раке легких (МКРЛ). Наибольшей чувствительностью исследование Суфра 21-1 обладает в отношении плоскоклеточного рака легкого. Концентрация РЭА особенно высока при аденокарциномах и крупноклеточных карциномах. Определения РЭА могут быть успешно использованы при дифференциальной диагностике МКРЛ и НМКРЛ, особенно в комбинации с другими ОМ [5, 6].

**Цель исследования** — оценить влияние аэрозолей, содержащих канцерогены, на клеточное звено иммунитета,

секрецию предикторов и маркеров злокачественных новообразований легких у работников металлургического предприятия.

### Материалы и методы

Проведено обследование 52 работников (100 % мужчин) металлургического комбината, подвергающихся воздействию канцерогенов. По результатам аттестации рабочих мест в соответствии с критериями гигиенического нормирования условия труда на 100 % рабочих мест определены как неблагоприятные (класс 3.1–3.3 по канцерогенным факторам) [7, 8].

В зависимости от состава промышленного аэрозоля рабочие были разделены на 3 группы.

Первая группа представлена 22 рабочими, подвергающимися воздействию пыли, содержащей кремний диоксид кристаллический от 2 до 10 %. Превышение ПДК по канцерогенному фактору составляло от 1,13 до 6,87 раз, класс условий труда 3.1–3.3. Средний возраст обследованных составил 44,87 ± 9,21, средний стаж работы с вредным фактором — 17,10 ± 7,80 лет.

Вторую группу составили 15 человек, работающих в условиях воздействия аэрозоля, содержащего сажи черные промышленные с содержанием бенз(а)пирена не более 35 мг/кг, мг/м<sup>3</sup>, масла минеральные нефтяные. Концентрации данных веществ в воздухе рабочей зоны превышали ПДК в 1,1–1,6 раз, класс условий труда 3.1. Средний возраст — 47,86 ± 9,49, средний стаж работы с вредным фактором — 20,50 ± 10,03 лет.

В третью группу вошли 15 работников, подвергающихся воздействию аэрозоля, содержащего пыль углерода (кокс каменноугольные, пековые, нефтяной, сланцевый). Было установлено превышение ПДК в 1,15–4,8 раз, класс условий труда 3.1–3.2. Средний возраст — 40,90 ± 9,25, средний стаж работы с вредным фактором — 13,22 ± 9,89 лет.

Группу сравнения составили 15 работников металлургического комбината, не подвергающихся воздействию канцерогенов, сопоставимых по полу, возрасту (44,90 ± 9,68 л.) и стажу работы (18,78 ± 10,74 л.).

Для обследования выбранных контингентов работников применялись клинические (осмотр пульмонолога, терапевта-профпатолога), функциональные (ФВД, КТ легких), лабораторные методы исследования: иммуноферментный анализ, проточная цитометрия, микроскопия.

Оценку клеточного звена иммунитета (CD3,4,8,16/56) проводили методом проточной цитофлуориметрии на приборе Epics XL (Beckman Coulter, США) с применением моноклональных антител (Beckman Coulter, США).

Концентрацию фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) и раково-эмбрионального антигена (CEA) определяли с применением реагентов фирмы Вектор-Бест (Россия), растворимые рецепторы к фактору роста эндотелия сосудов (sVEGFR1) — реагентов фирмы eBioscience (США), для измерения уровня нейронспецифической енолазы, фрагмента цитокератина 19 использовали реагенты фирмы DRG Diagnostics (Германия). Определение маркеров злокачественных новообразований производилось методом иммуноферментного анализа.

Информация анализировалась в программе Statistica 6.0. Математическую обработку результатов осуществляли с по-

мощью параметрических методов; для оценки достоверности использовали критерий Стьюдента с поправкой Бонферрони. Различия полученных результатов были статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

### Результаты и обсуждение

Все работники были осмотрены врачом профпатологом, пульмонологом. Клинические проявления заболеваний органов дыхания не выявлены. При проведении обследования на компьютерном томографе патологические изменения в легких не обнаружены. Результаты лабораторных исследований представлены в таблице 1.

Таблица 1

Показатели клеточного звена иммунитета у обследованных работников

Показатель,	Референтные значения	Группа сравнения n = 15	1 группа n = 22	2 группа n = 15	3 группа n = 15
Лейкоциты, $10^9/л$	4,0-8,6	$5,76 \pm 0,41$	$7,71 \pm 0,44$	$6,82 \pm 0,38$	$6,63 \pm 1,0,63$
Лимфоциты, %	19-37	$30,08 \pm 2,83$	$30,63 \pm 1,41$	$30,81 \pm 2,78$	$33,08 \pm 1,94$
Лимфоциты, $10^9/л$	2-4,1	$1,79 \pm 0,25$	$2,37 \pm 0,16$	$2,07 \pm 0,19$	$2,14 \pm 0,162$
CD3, %	52-76	$75,03 \pm 1,93$	$71,11 \pm 1,56$	$79,97 \pm 2,99$	$77,46 \pm 1,97$
CD3, в мм <sup>3</sup>	950-1800	$1364 \pm 208,8$	$1672 \pm 103,3$	$1669 \pm 178,1$	$1662 \pm 139,0$
CD4, %	31-46	$45,62 \pm 3,22$	$41,6 \pm 1,72$	$49,76 \pm 2,99$	$46,73 \pm 1,65$
CD4, в мм <sup>3</sup>	570-1100	$837,6 \pm 138,9$	$1001 \pm 78,6$	$1012 \pm 70,04$	$1012 \pm 101,4$
CD8, %	23-40	$23,72 \pm 2,41$	$24,22 \pm 1,77$	$24,61 \pm 2,73$	$24,74 \pm 1,85$
CD8, в мм <sup>3</sup>	450-850	$429,3 \pm 71,55$	$543 \pm 36,45$	$533,7 \pm 97,08$	$530,2 \pm 59,2$
CD16/56, %	9-19	$15,69 \pm 2,47$	$16,93 \pm 1,53$	$13,36 \pm 2,99$	$12,85 \pm 1,9$
CD16/56, в мм <sup>3</sup>	180-420	$250,2 \pm 32,2$	$423,8 \pm 55,94^*$	$266,4 \pm 51,3$	$271,5 \pm 43,05$

Примечание: \*различия достоверны при  $p < 0,05$  в сравнении с группой контроля

Многообразие функций, которые выполняют Т-лимфоциты в рамках иммунного ответа организма, связано с существованием различных субпопуляций Т-лимфоцитов, «запрограммированных» на реализацию конкретной задачи в целях поддержания иммуногемеостаза. Анализ абсолютного содержания CD3-клеток не показал достоверных различий, но выявлена тенденция к их повышению у работников, подвергавшихся воздействию канцерогенных факторов:  $1364 \pm 208,8$  в контроле против  $1672 \pm 103,3$ ,  $1669 \pm 178,1$  и  $1662 \pm 139,0$  в 1, 2 и 3 группах соответственно. Во всех этих группах был больший процент повышенного содержания Т-лимфоцитов: 36, 43 и 40 % в 1, 2 и 3 против 20 % в группе контроля.

Т-клетки по их поверхностным гликопротеинам CD4 и CD8 подразделяют на две большие категории, зрелые Т-клетки имеют только один из этих белков — либо CD4, либо CD8. CD4+ лимфоциты выполняют главным образом хелперную функцию, помогая CD8+ лимфоцитам превращаться в зрелую цитотоксическую Т-клетку, однако CD4+ клетки могут выполнять и киллерную функцию [9]. В результате анализа полученных данных не выявлено достоверных отличий содержания CD4, но прослеживается тенденция к увеличению их количества во всех исследуемых группах по сравнению с контролем ( $837,6 \pm 138,9$  против  $1001 \pm 78,6$ ,  $1012 \pm 70,04$  и  $1012 \pm 101,4$  в 1, 2 и 3 группах соответственно). Также у рабочих 1 и 2 групп, по сравнению с контрольной, чаще встречалось повышенное содержание CD4 (36 и 30 против 20 % соответственно).

CD8 лимфоциты, выполняют цитотоксические функции, реализуют специфические клеточные реакции иммунитета: участвуют в механизмах отторжения аллотрансплантатов, реакция аутоиммунитета, разрушают вирусинфицированные и опухолевые клетки. Таким образом, Т-лимфоцит-киллер — основная эффекторная клетка клеточно-опосредованного иммунитета, которая осуществляет лизис мишеней, обеспечивает генетическое постоянство

внутренней среды организма [9]. По результатам нашего исследования достоверных различий по количеству CD8 не выявлено, но прослеживается тенденция к их повышению во всех изучаемых группах по сравнению с контрольной ( $429,3 \pm 71,55$  в контроле против  $543 \pm 36,45$  в первой,  $533,7 \pm 97,08$  во второй и  $530,2 \pm 59,2$  в третьей). Аналогичная ситуация складывается и по частоте встречаемости повышенного (в сравнении с референтными значениями) количества CD8: отсутствие пациентов с высоким содержанием данных клеток в контроле, 5, 14 и 10 % в первой, второй и третьей группах соответственно.

Натуральные киллеры мигрируют в зону локализации опухолевых клеток под воздействием продуцируемых CD4-положительными Т-клетками 1 типа цитокинов (интерферон-гамма). Они не обладают антигенной специфичностью, не требуют антигензависимой дифференцировки. Обнаружив злокачественную клетку, способны сразу оказать цитотоксическое действие [9].

При анализе полученных данных установлено достоверное повышение количества лимфоцитов в популяции естественных киллеров (CD16/56, в мм<sup>3</sup>) у работников, подвергавшихся воздействию аэрозоля, содержащего кремний диоксид кристаллический в сравнении с работниками других групп:  $423,8 \pm 55,94$  против  $250,2 \pm 32,2$  — в контрольной,  $266,4 \pm 51,3$  и  $271,5 \pm 43,05$  — во 2-й и 3-й группах соответственно, при  $p < 0,05$  (табл. 1). В данной группе выявлена наибольшая частота повышенного уровня CD16/56 — 36 % против 14 и 30 % в 1-й и 3-й группах соответственно, в контроле превышения референтных значений не обнаружено. Возможной причиной этого является: а) появление в организме видоизмененных клеток, утративших признаки принадлежности данному организму и приобретшие новые свойства, сигнализирующие об опасности (стрессорные молекулы), так как в современной иммунологии естественным киллерам отводят важную роль в их элиминации; б) формирование аутоантигенов, что связывают с воздействием диоксида кремния на ткани легких [10].

Изменения клеточной поверхности ведут к изменению коммуникации клеток и их «узнавания» иммунной системой. Поверхностные антигены могут изменяться, причем различия могут касаться как типа антигена, так и его «доступности» со стороны внеклеточного пространства; изменения гликолипидов мембраны делают ее более доступной к воздействию антител. Наиболее многочисленной группой таких белков являются цитокератины. При этом каждый тип эпителия имеет свой набор цитокератинов в клетках. В частности, эпителий легочных альвеол, секреторный эпителий, базальный слой многослойного плоского эпителия (за исключением кожи), переходный эпителий, мезотелий содержат цитокератин 19, фрагментом которого является Cyfra 21-1. Концентрация Cyfra 21-1 повышается у 57–59 % пациентов с немелкоклеточным раком легких и реже при мелкоклеточном раке легких. Наиболее чувствительностью исследование Cyfra 21-1 обладает в отношении плоскоклеточного рака легкого [11]. По результатам нашего исследования достоверных различий концентраций Cyfra 21-1 в группах не выявлено, но прослеживается тенденция к более высокому уровню его в третьей исследуемой группе  $1,07 \pm 0,49$  против  $0,49 \pm 0,17$  в контрольной  $0,61 \pm 0,25$  и  $0,11 \pm 0,02$  в первой и второй соответственно (табл. 2).

Появление изменений в структуре клеток может привести к исчезновению антигенов, характерных для данного типа клеток, и появлению новых – аномальных, например, карциноэмбрионального антигена [5]. У работников второй группы было зарегистрировано достоверное повышение уровня СЕА:  $7,81 \pm 1,47$ , против  $1,58 \pm 0,59$ ,  $2,34 \pm 0,61$ ,  $2,66 \pm 1,06$  в контрольной, 1-й и 3-й группах соответственно (табл. 2). Кроме того, у них чаще встречались высокие уровни данного онкомаркера: 70 % против 20 % в контрольной и третьей, 23 % в первой группе.

Нейронспецифическая енолаза (NSE) является органспе-

цифическим маркером, применяется для диагностики и оценки терапии мелкоклеточной карциномы легких. Повышенная концентрация NSE может встречаться при доброкачественных заболеваниях легких [5, 6]. Достоверных различий уровней NSE между группами не выявлено, но имеется тенденция к повышенному уровню во второй и третьей группах ( $11,85 \pm 2,43$  и  $10,81 \pm 2,80$ ) по сравнению с контрольной и первой ( $8,92 \pm 1,96$  и  $8,60 \pm 1,27$ ) (табл. 2). В этих же группах чаще встречаются повышенные уровни NSE: 43 и 40 % во второй и третьей против 20 и 18 % в контрольной и первой соответственно.

Таблица 2

Предикторы и маркеры злокачественных новообразований легких у обследованных работников

Показатель	Группа сравнения n = 15	1 группа n = 22	2 группа n = 15	3 группа n = 15
VEGF, пг/мл	$202,9 \pm 50,77$	$186 \pm 34,54$	$217,4 \pm 73,21$	$202,7 \pm 39,69$
sVEGF-R1, пг/мл	$949,02 \pm 94$	$12,6 \pm 3,5^*$	$31,01 \pm 16^*$	$71,7 \pm 59^*$
VEGF/sVEGF-R1	0,212	14,76	7,01	2,83
CEA, МЕ/л	$1,58 \pm 0,59$	$2,34 \pm 0,61$	$7,81 \pm 1,47^{**}$	$2,66 \pm 1,06$
NSE, мкг/мл	$8,91 \pm 1,96$	$8,60 \pm 1,27$	$11,85 \pm 2,43$	$10,81 \pm 2,8$
SuFra 21-1, нг/мл	$0,48 \pm 0,167$	$0,61 \pm 0,25$	$0,11 \pm 0,023$	$1,07 \pm 0,49$

\* различия достоверны при  $p < 0,05$  в сравнении с группой сравнения;

\*\* различия достоверны при  $p < 0,05$ , в сравнении с группой сравнения, 1, 3 группами;

VEGF — фактор роста эндотелия сосудов;

sVEGF-R1 — растворимые рецепторы к фактору роста эндотелия сосудов;

CEA — карциноэмбриональный антиген;

NSE — нейронспецифическая енолаза;

SuFra 21-1 — фрагмент цитокератина 19.

Сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF — vascular endothelial growth factor), являющийся наиболее важным цитокином, влияющим на дифференцировку клеток эндотелия, их миграцию, пролиферацию и образование сосудов. VEGF усиливает проницаемость сосудов и создает условия для проникновения белков плазмы крови в тканевое экстраклеточное пространство, способствуя миграции эндотелиальных клеток и активному протеолизу экстраклеточного матрикса, а также участвует в регуляции клеточной адгезии и модуляции иммунных свойств. С участием VEGF происходит лизис эндотелиального матрикса, что повышает способность опухолевых клеток к инвазии и метастазированию [12]. Биологическая функция этого белка в организме человека позволяет отнести его к предикторам канцерогенеза. Предиктор (от англ. to predict — предсказывать) — соединение (чаще всего специфический белок), повышение концентрации которого связано с риском возникновения определенной патологии или группы взаимосвязанных патологий.

По результатам нашего исследования не выявлено достоверных различий в содержании васкулоэндотелиального фактора роста как по группам, так и в сравнении с контролем, но уровень растворимых рецепторов к фактору роста (VEGF-R1) при контакте с канцерогенами был достоверно снижен по сравнению с контролем у всех обследованных лиц, в большей степени при контакте с кремнийсодержащим аэрозодем. (Табл. 2)

Соотношение VEGF/VEGF-R1 также может иметь диагностическое значение для оценки процессов васкуляризации тканей, так как растворимая форма VEGFR1, связываясь с VEGF, снижает активность последнего и предотвращает его взаимодействие с рецептором VEGFR2, ингибируя тем самым неоангиогенез в тканях. Минимальные значения соотношения VEGF/VEGF-R1 получены в группе сравнения — 0,212, максимальные значения у работников, подвергающихся воздействию аэрозоля, содержащего кремний диок-

сид кристаллический — 14,76, а в 1-й и 2-й группе 7,01 и 2,83 соответственно.

## Выводы

1. У работников, подвергающихся воздействию аэрозолей, содержащих диоксид кремния кристаллический, сажи черные промышленные с содержанием бенз(а)пирена менее 35 мг/кг, масла минеральные нефтяные, пыль углерода (коксы каменноугольные, пековые, нефтяной, сланцевый) определено изменение баланса между фактором роста эндотелия сосудов и растворимыми рецепторами к нему, что приводит к усилению неоангиогенеза и повышает вероятность развития новообразований.

2. У работников металлургического предприятия, подвергающихся воздействию канцерогенов, выявлена дисфункция клеточного звена иммунитета, проявляющаяся дисбалансом Т-хелперов и Т-цитотоксических у всех групп обследованных, и достоверным повышением лимфоцитов в популяции естественных киллеров у рабочих, подвергающихся воздействию пыли, содержащей кремний диоксид кристаллический, что может быть обусловлено не только фиброгенным действием нерастворимых частиц, но и неопластическим повреждением тканей под действием этого вещества.

3. При воздействии аэрозоля, содержащего сажи черные промышленные с содержанием бенз(а)пирена, достоверно повышен уровень карциноэмбрионального антигена в сыроворотке крови, по сравнению с первой, третьей и контрольной группами. У 70 % работников данной группы выявлено превышение референтных значений карциноэмбрионального антигена, а в контрольной группе высокие концентрации у 20 %. У работников, подвергающихся воздействию аэрозолей, содержащих сажи черные промышленные с содержанием бенз(а)пирена менее 35 мг/кг, пылей углерода (коксы каменноугольные, пековые, нефтяной, сланцевый) превышение нормативных значений нейронспецифической енолазы выявляется в 2 раза чаще по сравнению с контрольной группой (40 % и 20 % соответственно).

4. Работникам, подвергающимся воздействию канцерогенов, у которых выявлены повышенные значения предикторов и/или онкомаркеров злокачественных новообразований, не имеющих клинических признаков онкологических заболеваний, может быть рекомендовано динамическое наблюдение и проведение контрольных лабораторных исследований (VEGF, sVEGFR1, NSE, CEA, SuFra 21-1) 1 раз в год.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Гурвич В.Б., Кузьмин С.В., Власов И.А. и др. Результаты и методологические аспекты оценки канцерогенной опасности субъектов хозяйственной деятельности на примере Свердловской области. Здоровье населения и среда обитания. 2013; 4: 6-8.
2. Государственный доклад «О санитарно-эпидемиологическом благополучии населения Свердловской области в 2014 году»
3. Ракова Е.Н., Рослая Н.А. Состояние профессиональной онкологической заболеваемости в Свердловской области. Здоровье населения и среда обитания. 2013; 4: 6-8.
4. Малютина Н.Н., Тараненко Л.А. Орлов В.А. Онкологическая заболеваемость в Пермском крае и профессиональные риски ее развития на химическом производстве. Здоровье населения и среда обитания. 2013; 4: 45-47.
5. Алексеева М.Л., Гусарова Е.В., Муллабаева С.М., Понкратова Т.С. Онкомаркеры, их характеристика и некоторые аспекты клинико-диагностического использования (обзор литературы). Проблемы репродукции. 2005; 3: 65-79.
6. Колесник А.П., Аливапова Л.И., Каджоян А.В. Прогностическое значение онкомаркеров SuFra 21-1 и РЭА у больных раком легкого. Онкология. 2013; 2: 157-161.
7. Руководство по гигиенической оценке факторов рабочей среды и трудового процесса. Критерии и классификация условий труда: Р 2.2.2006-05. М, 2005.



8. Канцерогенные факторы и основные требования к профилактике канцерогенной опасности: СанПиН 1.2.2353-08. М., 2008.

9. Дранник Г.Н. Клиническая иммунология и аллергология. Одесса: «АстроПринт», 1999.-604с.

10. Величковский Б.Т., Павловская Н.А., Пиктушанская И.Н., Горблянский Ю.Ю. Методы определения влияния фиброгенной пыли на организм в эксперименте и клинике. М., 2003.-108с.

11. Бабиченко И.И., Ковязин В.А. Новые методы иммуногистохимической диагностики опухолевого роста. М: РУДН, 2008.-109с.

12. Захарова Н.Б., Варакин Н.А., Терешкина Н.Е. и др. Концентрация фактора роста эндотелия сосудов в крови практически здоровых лиц зависит от возраста. Новости «Вектор-Бест». 2014; 1(71): 1-3.

Авторская справка

Грибова Юлия Витальевна

[gribova@ymrc.ru](mailto:gribova@ymrc.ru)

НПО «Диагностических методов исследования» ФБУН ЕМНЦ ПОЗРПП Роспотребнадзора

врач клинической лабораторной диагностики

Российская Федерация, 620014, г. Екатеринбург, Папанина, 5–23

Бушуева Татьяна Викторовна

НПО «Диагностических методов исследования» ФБУН ЕМНЦ ПОЗРПП Роспотребнадзора

к.м.н., ведущий научный сотрудник, заведующая

Российская Федерация, 620014, г. Екатеринбург, Папанина, 5–23

Рослая Наталья Алексеевна

ГБОУ ВПО «Уральский государственный медицинский университет»

д. м. н., доцент кафедры общественного здоровья и здравоохранения, главный

внештатный профпатолог Уральского Федерального округа

Российская Федерация, 620028, г. Екатеринбург, Репина, 3

Силантьева Екатерина Алексеевна

НПО «Диагностических методов исследования» ФБУН ЕМНЦ ПОЗРПП Роспотребнадзора

младший научный сотрудник

Российская Федерация, 620014, г. Екатеринбург, Папанина, 5–23

Лабзова Алла Константиновна

НПО «Диагностических методов исследования» ФБУН ЕМНЦ ПОЗРПП Роспотребнадзора

лаборант

Российская Федерация, 620014, г. Екатеринбург, Папанина, 5–23

Шмонина Ольга Геннадьевна

НПО «Клиника терапии и диагностики профессиональных заболеваний» ФБУН ЕМНЦ ПОЗРПП Роспотребнадзора

заведующая отделением терапии

Российская Федерация, 620014 г. Екатеринбург, ул. Московская, д. 14

*Gribova Yu. V., Bushuyeva T. V., Roslaya N. A., Silantyeva Ye. A., Labzova A. K., Shmonina O. G.*  
**ASSESSMENT OF THE PREDICTORS AND MARKERS OF MALIGNANT TUMORS IN THE LUNGS OF METALLURGICAL PLANT WORKERS**

Yekaterinburg Medical Research Center for Prophylaxis and Health Protection of Industrial Workers by Rosspotrebnadzor, Yekaterinburg, Russian Federation;  
Ural State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Yekaterinburg, Russian Federation

**Abstract.** We assessed the levels of tumor markers and predictors of tumors in workers exposed to aerosols containing

crystalline silica, black carbon with benzo(a)pyrene, carbon dust (coal, pitch, petroleum and shale coke). We revealed the dysfunction of cellular immunity manifesting as imbalance of T-helper and T-cytotoxic lymphocytes, significant increasing cells in the natural killer population, increasing the concentrations of carcinoembryonic antigen in serum, change of the balance between the vascular endothelial growth factor (VEGF) and the soluble VEGF receptors.

**Key words:** tumor markers, vascular endothelial growth factor, natural killer cells, industrial carcinogens

REFERENCES

1. Alekseeva M.L., Gusarova E.V., Mullabaeva S.M., Ponkratova T.S. Onkomarkery, ih karakteristika i nekotorye aspekty kliniko-diagnosticheskogo ispol'zovaniya (obzor literatury). Problemy reprodukcii. 2005; 3: S. 65-79.

2. Babichenko I.I., Kovjazin V.A. Novye metody immunogistohimicheskoy diagnostiki opuholevogo rosta. M: RUDN, 2008.

3. Velichkovskij B.T., Pavlovskaja N.A., Piktushanskaja I.N., Gorblyanskij Ju.Ju. Metody opredeleniya vlijaniya fibrogennoj pyli na organizm v jeksperimente i klinike. M., 2003.

4. Gurvich V.B., Kuz'min S.V., Vlasov I.A. i dr. Rezul'taty i metodologicheskie aspekty ocenki kancerogennoj opasnosti sub'ektov hozjajstvennoj dejatel'nosti na primere Sverdlovskoj oblasti. Zdorov'e naselenija i sreda obitanija. 2013; 4: 6-8.

5. Drannik G.N. Klinicheskaja immunologija i allergologija. Odessa: «AstroPrint», 1999.

6. Zaharova N.B., Varaksin N.A., Tereshkina N.E. i dr. Koncentracija faktora rosta jendotelija sosudov v krovi prakticheski zdorovyh lic zavisit ot vozrasta. Novosti «Vektor-Best». 2014; 1(71): 3.

7. Kolesnik A.P., Alivapova L.I., Kadzhojan A.V. Prognosticheskoe znachenie onkomarkerov Cyfra 21-1 i RJeA u bol'nyh rakom legkogo. Onkologija. 2013; 2: 157-161.

8. Rakova E.N., Roslaja N.A. Sostojanie professional'noj onkologicheskoy zaboлеваemosti v Sverdlovskoj oblasti. Zdorov'e naselenija i sreda obitanija. 2013; 4: 6-8.

9. Rukovodstvo po gigienicheskoj ocenke faktorov rabochej sredy i trudovogo processa. Kriterii i klassifikacija uslovij truda: R 2.2.2006-05. M, 2005.

10. Kancerogennye faktory i osnovnye trebovanija k profilaktike kancerogennoj opasnosti: SanPiN 1.2.2353-08. M., 2008.

Authors

Gribova Yuliya V.

Yekaterinburg Medical Research Center for Prophylaxis and Health Protection of Industrial Workers by Rosspotrebnadzor

Doctor of Clinical and Laboratory Diagnostics of Diagnostic Techniques Department

Papanina St. 5–23, 620014 Yekaterinburg, Russian Federation

[gribova@ymrc.ru](mailto:gribova@ymrc.ru)

Bushuyeva Tatyana V.

Yekaterinburg Medical Research Center for Prophylaxis and Health Protection of Industrial Workers by Rosspotrebnadzor

PhD, Leading Scientific Officer, Head of Diagnostic Techniques Department

Papanina St. 5–23, 620014 Yekaterinburg, Russian Federation

Roslaya Natalya A.

Ural State Medical University

MD, Assistant Professor of Population Health and Health Care Department

Chief non-staff Occupational Physician of the Ural Federal District

Russian Federation, 620028, Yekaterinburg, Repina St. 3

Silantyeva Yekaterina A.

Yekaterinburg Medical Research Center for Prophylaxis and Health Protection of Industrial Workers by Rosspotrebnadzor

Junior Scientific Officer of Diagnostic Techniques Department

Papanina St. 5–23, 620014 Yekaterinburg, Russian Federation

Labzova Alla K.

Yekaterinburg Medical Research Center for Prophylaxis and Health Protection of

УДК 613.64:616-006.1

*Гринберг Л. М., Мещерякова Е. Ю., Валамина И. Е., Момот О. А.*  
**ПЫЛЕВЫЕ ПОРАЖЕНИЯ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ НЕПРОФЕССИОНАЛЬНОЙ ПРИРОДЫ  
ПО ДАННЫМ РЕЗЕКЦИЙ ПРИ РАКЕ ЛЕГКОГО**

ГБОУ ВПО «Уральский государственный медицинский университет», г. Екатеринбург, Российская Федерация;

Уральский НИИ фтизиопульмонологии, г. Екатеринбург, Российская Федерация;

Свердловский областной противотуберкулезный диспансер, г. Екатеринбург, Российская Федерация

**Резюме.** В статье приведены результаты исследования резектатов легкого у 215 больных первичным раком легкого. Показана высокая частота непрофессиональных пылевых поражений органов дыхания, к которым отнесены легкое «курильщика» и непрофессиональный (бытовой) антракокозиоз легких и внутригрудных лимфатических узлов (ВГЛУ). Приведены морфологические варианты поражений и критерии диагностики в свете современных классификаций. Выявление непрофессионального компонента пылевых поражений легких позволяет более достоверно диагностировать пылевые поражения профессиональной природы (пневмокозиозы) у этой категории больных.

**Ключевые слова:** рак легкого, курение, антракокозиоз, морфологическая диагностика

В современных условиях, характеризующихся крайне неблагоприятной экологической ситуацией и ростом пылевых поражений легких профессиональной природы — пневмокозиозов, что можно обозначить как «ренессанс» данной патологии, изучение поражений органов дыхания, ассоциированных с пылевыми воздействиями, представляется весьма актуальным. Свердловская область представляет собой крупный многоотраслевой комплекс, в структуре которого отмечается высокий удельный вес базовых отраслей — черной и цветной металлургии, а также машиностроения. Эти факторы, наряду с широкой распространенностью курения, оказывают неблагоприятное воздействие, что делает окружающую природную и профессиональную среду весьма агрессивной, и обуславливают рост пылевых поражений органов дыхания.

С другой стороны, в современных условиях уже не требуется доказывать карциногенный (первичный рак легкого) эффект воздействия ряда пылевых факторов производственного характера, также как мезотелиомагенный эффект асбестосодержащих пылей. Эти принципиальные положения изучены сегодня на генетическом уровне клеточных мутаций [1].

Важно подчеркнуть, что наряду с профессиональными пылевыми вредностями на организм работающего человека могут воздействовать пылевые факторы непрофессиональной природы — бытовые воздействия. При этом крайне важно уметь различать результат этих воздействий, что может быть достигнуто при наличии морфологических критериев диагностики указанных поражений на материале резекций легкого при опухолях, так как больные данной группы обычно подвергаются смешанному пылевому воздействию.

В группу непрофессиональных пылевых поражений органов дыхания относят изменения, ассоциированные с курением, и антракокозиоз легких и внутригрудных лимфатических узлов непрофессиональной природы [2–4]. Наличие угольной пыли в легких и лимфатических узлах у лиц, не имеющих профессионального пылевого стажа, зафиксировано в ряде публикаций. При отсутствии пылевого профессионального контакта у взрослых пылевая индукция легких и ВГЛУ нарастает в соответствии с возрастом. При этом

возрастная и территориальная «норма», а также морфологические особенности бытового пылевого загрязнения остаются малоизученными, что создает трудности в диагностике пылевых поражений органов дыхания.

Предлагается разделять антракокозиоз по степени тяжести на слабую, умеренную, выраженную [2, 3]. Антракокозиотические изменения наблюдаются преимущественно в интерстициальной ткани легких, плевре и ВГЛУ. При слабой степени бытового (непрофессионального) загрязнения во ВГЛУ обнаруживают пылевые скопления в области краевых синусов, парафолликулярной зоне и в клетчатке ворот лимфатического узла. В случаях выраженного антракокозиоза выявляются случаи кониотической атрофии лимфатических узлов, фиброзно-гиалиновые узелки без некроза, большая часть лимфоузла замещена фиброзной тканью, кониофаги обнаруживаются в большом количестве. При этом даже в случаях выраженного антракокозиоза узелкового фиброза в легких, как правило, не наблюдается. В наших работах отмечено, что в пожилом и старческом возрасте на фоне антракокозиоза может развиваться непрофессиональный старческий кониотуберкулез, который наблюдается чаще у пожилых женщин [4].

**Цель работы** — выявить частоту и морфологические особенности непрофессиональных пылевых поражений органов дыхания по данным резекций при раке легкого.

#### **Материалы и методы**

Исследование проведено на базе клиники торакальной хирургии Областного противотуберкулезного диспансера (Свердловский областной легочный центр) г. Екатеринбурга (зав. ЦПАО д. м. н., проф. Гринберг Л. М.). Проведено морфологическое исследование 215 резектатов легкого за период с 2010 по 2014 гг. Во всех случаях в резецированных легких был выявлен рак легкого. Для уточнения возможного бытового контакта больных с пылевыми воздействиями была разработана анкета, в которой пациенты представляли подробные сведения об анамнезе курения, проживании вблизи промышленных предприятий, наличии и характере профессионального стажа. Учитывали стаж курения и количество выкуриваемых сигарет в сутки, рассчитывали индекс курильщика.

При морфологическом исследовании резектатов легких и ВГЛУ оценивали степень загрязнения ткани легкого и поражение лимфатических узлов. В каждом случае проводили гистологическое исследование не менее 12–15 кусочков ткани. Кусочки ткани фиксировали в 10 % нейтральном формалине и заливали в парафин по общепринятой методике. Использовали следующие окраски: гематоксилин и эозин, пикрофуксин по ван Гизону, эластические и коллагеновые волокна идентифицировали с помощью комбинированной окраски пикрофуксином и фукселином.

Во всех случаях для выявления анизотропных структур выполняли поляризационную микроскопию, используя микроскоп Olympus-CX41 и поляризационные фильтры. С по-