

Информация для цитирования:

Бондарев О.И., Филимонов С.Н. ГИСТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПНЕВМОФИБРОЗА ПРИ КОНИОТИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЯХ У ШАХТЕРОВ КУЗБАССА // Медицина в Кузбассе. 2022. №3. С. 54-60.

Бондарев О.И., Филимонов С.Н.

Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, НИИ комплексных проблем гигиены и профессиональных заболеваний, г. Новокузнецк, Россия



ГИСТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПНЕВМОФИБРОЗА ПРИ КОНИОТИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЯХ У ШАХТЕРОВ КУЗБАССА

Неблагоприятные условия труда шахтеров являются фактором риска развития фибропластических и неопластических процессов. В литературе недостаточно освещены вопросы фиброзной трансформации, гистогенетические механизмы неопластических процессов при пневмокониозах (ПК) с последующими неопластическими переходами этой ткани.

Профессиональная пылевая патология органов дыхания в Кузбассе сохраняет свою актуальность вследствие ее высокой распространенности у работников угольной промышленности. Поступая в организм, различные компоненты угля обуславливают развитие пневмокониотического фиброза. Новые представления о гистогенезе фиброза в последние годы сместились на молекулярный уровень и апеллируют к состоянию клеточных рецепторов, экспрессии одних генов и репрессии других, изучению процессов апоптоза, изменению клеточного фенотипа, а также повреждению эндотелия, который и является платформой, на которой в дальнейшем происходят патологические процессы.

Актуальность проблемы. Кемеровская область – крупнейший регион добычи угля в России, именно здесь получают 58 % «чёрного» топлива в стране. На территории Кузбасса расположен Кузнецкий угольный бассейн – самое богатое угольное месторождение в мире. Из общих запасов для добычи пригодны 140 млрд т угля. При этом угольная промышленность связана с тяжелыми и опасными условиями труда, являющимися факторами риска профессиональной пылевой патологии органов дыхания.

Цель исследования – выявить триггерные морфологические механизмы развития онкологической патологии у шахтеров при ПК с признаками пневмофиброза, опираясь на патоморфологические, иммуногистохимические исследования изменений в ткани воздухоносных путей при эпителиально-мезенхимальной трансформации (ЭМТ), апоптотической активности, пролиферации гладкомышечных клеток (ГМК) и эндотелиальной дисфункции.

Материалы и методы. Гистологические, морфометрические и иммуногистохимические исследования легочного гистиона, полученного при проведении 60 аутопсийных работ группы шахтеров Кузбасса. Изучению подвергались все структурные элементы легочной ткани. Иммуногистохимическое исследование выполнялось с использованием моноклональных антител (маркер пролиферации Ki-67; онкоген проапоптотической активности Bcl-2; факторы эндотелиальной функции CD-31 и CD-34; макрофагальный фактор HAM 56). Объектом исследования являлись гистологические, иммуногистохимические и морфометрические изменения при микроскопии, а также межтканевые корреляционные взаимосвязи этих структур. Морфометрическое измерение прямо- и криволинейных размеров структур и их площадей проводилось на микроскопе Olympus CX 31 с цифровой видеокамерой Nikon digital sight – Fi1. Морфометрия производилась в структурах без признаков травматических воздействий.

Результаты. У работников угольной промышленности происходят выраженные изменения ткани легких, которые проявляются выраженной фибропластической трансформацией ткани. Данные патологические изменения обуславливают развитие ЭМТ с вероятным переходом в неопластическую ткань. Основным источником развития фиброза в легких являются активированные миофибробласты, предшественниками которых могут быть резидентные фибробластоподобные клетки. В качестве источника также могут выступать дедифференцированные эпителиальные клетки, ГМК, а также эндотелиальные клетки.

Выводы. Представления о фиброзной ткани, как предшественнице неопластических процессов при ПК, являются лишь одной гранью гистогенетического понимания клеточной трансформации как механизма основных патологических изменений при пневмокониозе. Внутриклеточные изменения, происходящие при ПК, должны послужить фундаментом для дальнейшего глубокого изучения сложных патогенетических аспектов в медицине.

Ключевые слова: шахтеры; пневмокониоз; эндотелиальная дисфункция, пылевая патология легких; эпителиально-мезенхимальная трансформация; апоптоз; легочный гистион

Bondarev O.I., Filimonov S.N.

Novokuznetsk State Institute for Further Training of Physicians,
Research Institute for Complex Problems of Hygiene and Occupational Diseases, Novokuznetsk, Russia

HISTOGENETIC ASPECTS OF PNEUMOFIBROSIS DURING CONIOTIC CHANGES IN KUZBASS MINERS

Unfavorable working conditions of miners are a risk factor for the development of fibroplastic and neoplastic processes. The literature does not sufficiently cover the issues of fibrous transformation, histogenetic mechanisms of neoplastic processes in PC with subsequent neoplastic transitions of this tissue.

Occupational dust pathology of respiratory organs in Kuzbass remains relevant due to its high prevalence among workers of the coal industry. Entering the body, various components of coal cause the development of pneumoconiotic fibrosis. New ideas about the histogenesis of fibrosis in recent years have shifted to the molecular level and appeal to the state of cellular receptors, the expression of some genes and the repression of others, the study of apoptosis processes, changes in cellular phenotype, as well as endothelial damage, which is the platform on which pathological processes occur in the future.

The relevance of the problem. The Kemerovo region is the largest coal mining region in Russia, it is here that 58 % of the "black" fuel in the country is obtained. The Kuznetsk Coal Basin, the richest coal deposit in the world, is located on the territory of Kuzbass. Of the total reserves, 140 billion tons of coal are suitable for mining. At the same time, the coal industry is associated with difficult and dangerous working conditions, which are risk factors for occupational dust pathology of the respiratory organs.

The aim of the study was to identify trigger morphological mechanisms of the development of oncological pathology in miners with signs of pneumofibrosis, based on pathomorphological, immunohistochemical studies of changes in the tissue of the airways during epithelial-mesenchymal transformation, apoptotic activity, proliferation of smooth muscle cells (MMC) and endothelial dysfunction.

Materials and methods. Histological, morphometric and immunohistochemical studies of pulmonary histione obtained during 60 autopsy operations of a group of Kuzbass miners. All structural elements of lung tissue were studied. Immunohistochemical study was performed using monoclonal antibodies (proliferation marker Ki-67; oncogene of proapoptotic activity Vcl-2; endothelial function factors CD-31 and CD-34, macrophage factor NAM 56). The object of the study was histological, immunohistochemical and morphometric changes under microscopy, as well as interstitial correlations of these structures. Morphometric measurement of straight and curved linear dimensions of structures and their areas was carried out on an Olympus CX 31 microscope with a Nikon digital sight – F11 digital video camera. Morphometry was performed in structures without signs of traumatic effects.

Results. Coal industry workers have pronounced changes in lung tissue, which manifest themselves in pronounced fibroplastic tissue transformation. These pathological changes cause the development of EMT with a likely transition to neoplastic tissue. The main source of fibrosis development in the lungs are activated myofibroblasts, the precursors of which can be as resident fibroblast-like cells. Dedifferentiated epithelial cells, MMCs, as well as endothelial cells can act as a source.

Conclusions. The idea of fibrous tissue as a precursor of neoplastic processes in PC is only one facet of the histogenetic understanding of cellular transformation as a mechanism of the main pathological changes in pneumoconiosis. Intracellular changes occurring in PC should serve as a foundation for further in-depth study of complex pathogenetic aspects in medicine.

Key words: miners; pneumoconiosis; endothelial dysfunction, dust pathology of the lungs; epithelial-mesenchymal transformation; apoptosis; pulmonary histione

Общепризнанным на сегодняшний день является представление о действии угольно-породной пыли исключительно на органы дыхания, причем только в контексте интерстициальных заболеваний легких, исключая из общего патогенетического механизма возникновения данной патологии бронхи, изменения в сосудах, эндотелиальную дисфункцию, изменения в плевре [1]. Развитие фиброзных изменений в органах у горнорабочих чаще всего связывают с различными заболеваниями, но не с ПК. В последние годы внимание исследователей привлекает изучение роли сосудистого гистона в патогенезе многих заболеваний [2-4].

Активация миоцитов, перицитов и эндотелия сосудов в условиях воздействия различных патогенных факторов отмечается многими авторами. Эндотелий является центральным звеном в развитии, течения и исходе воспаления, типе ответной реакции организма на него. Активация цитокиновых рецепторов, расположенных на поверхности эндотелиальных клеток, запускает целый каскад реакций, окислительный стресс, продукцию медиаторов воспаления, свободных радикалов и других молекул, повреждающих клеточные мембраны. Патологически активизированное состояние эндотелия сосудов, в конечном итоге, приводит к его дисфункции и к развитию фибротических изменений [5, 6].

Новые представления о механизмах патогенеза ПК подталкивают к пересмотру прежних представлений о характере межклеточных и межтканевых взаимодействий. Современные суждения подводят к пониманию пневмосклероза с позиции принципиаль-

но нового механизма развития, а именно с позиции эпителиально-мезенхимальной трансформации, для которой характерна невоспалительная сущность склероза [7].

Представление об альтернативном пути развития фиброза сегодня объясняется уже на биохимическом уровне, а неэффективность противовоспалительного лечения при ПК становится объективной реальностью. В таких случаях, основным источником развития фиброза в органах являются активированные миофибробласты, развившиеся не из резидентных и костномозговых фибробластных предшественников, а из образовавшихся в процессе ЭМТ местных клеток. В процессах преобразования клеточных сообществ с выходом на менее дифференцированную фиброзную основу немаловажную роль играет не только трансформация и индукция клеточных изменений, но и процессы некроза программированного и непрограммированного типа. Как известно, апоптоз – это программированная клеточная гибель, генетически детерминированный процесс, избавляющий организм от поврежденных клеток. А некротические изменения любого геноза впоследствии замещаются фиброзной тканью.

При ПК, как известно, появляется немало поврежденных клеток от воздействия агрессивной пылевой среды. Феномен апоптоза служит результатом действия различных факторов (цитокины, свободные радикалы, оксиданты, токсины различного геноза), приводящих в дальнейшем к гибели клетки. Эффект цитокинов зависит от типа, стадии дифференцировки и функционального состояния клеточ-

ных сообществ. При индукции апоптоза и увеличении дозы патогенного фактора может развиваться обширный некроз клеток [8-10].

При пролонгированном неконтролируемом апоптозе чаще всего развивается фиброз органов и систем. У шахтеров в наших исследованиях мы наблюдали усиление апоптотической активности в кардиомиоцитах и эндотелиальных клетках легких, сердца и почек. В ремоделировании бронхоальвеолярной системы (деструкция внеклеточного матрикса, пролиферация, атрофия и гиперплазия эпителия легких и бронхов, стимуляция апоптоза, активация неоангиогенеза, прогрессирование фиброза) участвуют, прежде всего, миофибробласты апоптоз-резистентного фенотипа, считающиеся центральными клетками прогрессирования фиброза, эндотелиальные клетки сосудов с пролиферативным инверсионным потенциалом, эпителиальные клетки бронхов. Все эти многочисленные клеточные сообщества причастны к продукции коллагена и дисрегуляторным влияниям на все элементы легочного гистиона.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Этика. Все исследования погибших шахтеров основывались на вторичной экспертизе блоков и готовых гистологических микропрепаратов (стекол) материала бюро судебно-медицинской экспертизы г. Новокузнецка, г. Калтана, г. Осинники, г. Проккопьевска. Исследования патоморфологического материала проводились строго на основании Федерального закона от 21.11.2011 г. № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации», в частности, статьи 67 «Проведение патологоанатомических вскрытий», Федерального закона от 12.01.1996 г. № 8-ФЗ «О погребении и похоронном деле» (статья 5, п. 1, 2), а также в соответствии с приказом Минздрава России от 29 апреля 1994 г. № 82 «О порядке проведения патологоанатомического вскрытия» (приложение к приказу Минздравмедпрома от 29.04.1994 г. № 82), приказом Минздрава России от 24.03.2016 г. № 179н «О правилах проведения патологоанатомических исследований».

Легочная ткань, полученная при 60 судебно-медицинских экспертизах шахтеров, погибших одновременно во время работы в шахте при техногенной катастрофе. Все погибшие проходили ПМО по регламентам приказа № 90 от 14 марта 1996 года «О порядке проведения предварительных и периодических медицинских осмотров и регламентах допуска к профессии» и были признаны годными к работе. Возраст погибших находился в диапазоне 25-65 лет, продолжительность вредного стажа 1,0-30 лет. Никто из погибших не обследовался на предмет профессиональной патологии легких. Профессии погибших относились к основным профессиям угледобывающей отрасли: проходчик, горнорабочий очистного забоя, горнорабочий подземный, подземный электрослесарь, машинист горно-выемочных машин, ма-

стер участка. Группа контроля (ГК) была сформирована из 30 случаев судебно-медицинских экспертиз мужчин г. Новокузнецка, погибших при автодорожных катастрофах, находившихся в возрасте не старше 25 лет и не имевших по результатам вскрытий органной патологии.

Иммуногистохимически выявляли специфическую реакцию эпителия, основанную на системной детекции белков семейства мышечных антител, т.е. виментинов, десминов, актинов, не являющихся специфической принадлежностью эпителиальных клеток легких трансформироваться в различные в фенотипическом отношении клеточные генерации, способные вызывать фибропластические изменения в дыхательной системе. Иммуногистохимическое исследование выполнялось с использованием моноклональных антител (маркер пролиферации Ki-67, онкоген апоптотической активности Bcl-2, макрофагальный фактор HAM 56, факторы роста и неоангиогенеза, факторы эндотелиальной функции CD-31 и CD-34, маркер эпителиальной ткани цитокератин (cyt), маркеры мышечной ткани (актин, десмин, виментин), маркеры соединительной ткани (коллаген, ламинин), маркеры межклеточных взаимодействий ЕМА, SMA). Морфометрически исследовались все компартаменты легких.

Результаты иммуногистохимической реакции оценивались по количественному проценту хромоген-позитивных клеток в 10 полях зрения микроскопа, по 100 клеток в каждом, при различном увеличении. Количество клеток до «7» и не менее, чем в двух полях зрения, оценивали как слабо выраженную реакцию, от «10 до 15» в двух полях зрения — как умеренную реакцию, более «25» в двух полях зрения — резко выраженную реакцию. На основании имеющихся данных каждое свойство оценивалось по четырехбалльной шкале, (+) означал минимальное проявление признака, (+++++) — максимальное.

Статистическая обработка данных проведена с использованием программного обеспечения IBM SPSS Statistics 22 (лицензионный договор № 20/604/3-1 от 22.04.2016). Нормальность распределения количественных признаков проверялась с помощью показателей эксцесса и асимметрии. Сравнение переменных сосудистой стенки в двух независимых группах проводилось с помощью критерия Манна-Уитни (U). Для сравнения более чем двух независимых выборок использовался Н-тест Крускала-Уоллиса. Для выявления связей между количественными признаками в группах применяли метод парных ранговых корреляций по Спирману (rs — коэффициент корреляции). Критическое значение уровня значимости различий $p = 0,05$.

Обозначения: N — объем выборки, M — среднее, σ — стандартное отклонение, Me — медиана (50% перцентиль). Использовались также значения нижнего (25%) и верхнего (75%) квартилей (перцентилей).

В соответствии с задачами исследования были поставлены вопросы, определяющие наше исследо-

вание: на основании проводимых морфологических и иммуногистохимических исследований изучить особенности фиброза в ткани легкого; определить гистогенетические превращения фибробластов в миофибробласты, миграционные пути фенотипически измененных эпителиальных клеток в легочном гистионе; определить дегенеративные изменения коллагена базальных мембран как «тоннельные» трансмембранные пути в формировании склеротических изменений с последующим развитием опухолевой ткани; установить на основании иммуногистохимического метода пул фенотипически инверсионных эндотелиальных клеток сосудов, на основе изменений моноклональных антител CD31(+) и CD34(+), в процессах фибропластической ремодуляции сосудов при ПК; определить количественное соотношение эндотелиальных клеток в сосудах легких в зависимости от степени морфологических изменений при ПК; выявить степень пролиферативной активности и миофибропластическую трансдифференцировку клеток бронхиального эпителия; выявить спектр межклеточных взаимосвязей и патоморфологические изменения пневмокониотических процессов на основе изучения экспрессии моноклональных антител E- и N-кадгеринов у шахтеров; изучить пролиферативную активность клеточных сообществ при помощи определения антител к Ki-67, предназначенных для определения делящейся фракции клеток фазы G1, S, M и G2 цикла; определить соединительнотканьные компоненты коллагена I и III, эластина в мышечной ткани бронхов и сосудов с использованием антител к EMA, SMA, фенотипическую инверсию эпителиальной ткани в фиброгенотипическую (онконаправленную) основу при помощи моноклональных антител десмина, виментина и актина.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Проводимое исследование обнаружило в легочной ткани шахтеров прогрессирующую динамику изменений, характерных для фибропластических

процессов, составляющих легочный гистион. Проверка нормальности распределения количественных признаков с помощью показателей эксцесса и асимметрии показала, что большая часть показателей выходит за пределы интервала от -1 до +1 и, следовательно, распределение признака в данных группах не являлось нормальным. В связи с этим, при проведении статистического анализа полученных результатов использовались соответствующие непараметрические тесты.

В легких при ПК формировались крупноочаговые зоны пневмосклероза. В зону фиброзной трансформации были вовлечены бронхи, сосуды легких, а также плевра. На этом фоне при исследовании 12 аутопсий отмечались признаки метаплазии бронхиального эпителия, а также появление признаков атипии и анаплазии с формированием опухолевых конгломератов различного размера (табл. 1).

У шахтеров со стажем работы до 5 лет ткань легких представлена расширенными альвеолярными ходами с несколько утолщенными по сравнению с контрольной группой межальвеолярными перегородками. Встречались небольшие участки ателектазов и дистелектазов. В отдельных ацинусах встречались макрофаги, содержащие угольную пыль, немногочисленные лимфоцитарные элементы.

В слизистой бронхов имело место усиление экспрессии виментина в цитоплазме бронхиального эпителия не только с положительной хромогенной окраской, но и с морфологическими признаками изменения формы клеток, потерей межклеточных контактов, изменением полярности клеток. Интенсивность экспрессии виментина была неоднородной в топографическом распределении. Умеренная экспрессия виментина наблюдалась в центральных отделах легких, более высокая отмечалась в дистальных зонах. В крупных долевых бронхах легкого экспрессия виментина была умеренной, независимо от стажа работы, с незначительным увеличением в поздних стажевых группах. При этом имелось определенное снижение окрашивания цитоплазматических рецепторных зон (EMA и SMA в проекции фенотипически измененных клеточных сообществ с положительной

Таблица 1
Фибропластические изменения в сосудах различного калибра в группах контроля и шахтеров
Table 1
Perivascular fibrosis in vessels of various sizes in the control and miner groups

Группа шахтеров (стаж работы 6–11 лет)		Группа шахтеров (стаж работы 12–20 лет)		Группа шахтеров (стаж работы более 20 лет)		Контрольная группа
Me (25%; 75%)	U-критерий Манна-Уитни, <i>p</i>	Me (25%; 75%)	U-критерий Манна-Уитни, <i>p</i>	Me (25%; 75%)	U-критерий Манна-Уитни, <i>p</i>	Me (25%; 75%)
Сосуды диаметром до 50 мк						
9,62 (7,75; 12,01)	<i>U</i> = -5,14 <i>p</i> = 0,001	9,72 (8,19; 14,53)	<i>U</i> = -4,88 <i>p</i> = 0,001	12,69 (10,7; 14,82)	<i>U</i> = -4,88 <i>p</i> = 0,001	2,49 (2,07; 3,02)
Сосуды диаметром от 100 до 250 мк (артерии)						
16,21 (12,1; 26,95)	<i>U</i> = -7,19 <i>p</i> = 0,001	33,1 (24,35; 40,96)	<i>U</i> = -7,19 <i>p</i> = 0,001	18,6 (16,74; 24,89)	<i>U</i> = -6,77 <i>p</i> = 0,001	2,32 (1,86; 3,33)

реакцией). В стенках крупных бронхов имелись признаки замещения части мышечных волокон соединительнотканными элементами (положительная детекция антител *EMA* для определения коллагенизации мышечной ткани). Сосуды легочной и бронхиальных артерий были с утолщенными стенками за счет гипертрофии гладкомышечной ткани меди. В периваскулярных пространствах сосудов различного калибра отмечались мелкие пылевые отложения и фиброзная ткань, по толщине статистически значимо превышающая контрольные значения, а также толщину стенки сосуда. Эндотелиальные клетки с несколько увеличенным объемом относительно контрольной группы выступали в просвет сосудов. Апоптотическая активность в клетках эндотелия сосудов носила слабо выраженный характер (+).

Мелкие бронхиолы были спазмированы, фестончатого вида. Мышечный слой представлен утолщенными, гипертрофированными волокнами с подчеркнутыми контурами последних и гиперхромией части ядер гладкомышечных волокон. Вокруг бронхов различного калибра отмечалось невыраженное разрастание фиброзно-волокнистой ткани с включением пылевых отложений. Воспалительной инфильтрации в стенках бронха не выявлено.

Плевра представлена разрыхленными соединительнотканными волокнами, утолщена относительно контрольных показателей.

У шахтеров, имеющих стаж работы от 6 до 10 лет, межальвеолярные перегородки утолщены более значительно, чем в 1 группе шахтеров ($U = -7,07$; $p = 0,001$). Изменения в сосудах носили прогрессирующий характер. Бронхи были с резко утолщенными стенками, просветы их расширены, в отдельных полях зрения эпителий с явлениями субатрофии. Мышечный слой представлен утолщенными, гипертрофированными волокнами с гиперхромией части ядер гладкомышечных волокон. Вокруг бронхов отмечалось более выраженное разрастание фиброзной ткани. Значения толщины слизистой бронхов всех калибров были значимо меньше аналогич-

ных показателей контрольной группы. Апоптотическая активность в клетках эндотелия сосудов носила умеренный характер (++) . В зонах склероза, выходящих за пределы сосудистого гистиона, при иммуногистохимическом исследовании четко определялись отдельные клетки, а также группы клеток с положительной детекцией маркеров эндотелия *CD-31* и *CD-34*, с признаками повышенной функциональной активности фибробластов (табл. 2). *CD* + позитивные клеточные элементы отличались по видовой характеристике от клеточных элементов воспалительного и иммунологического типа. Клетки имели характерную вытянутую форму, различное направление без определенной гистiotопографии, острые апикальные клеточные края. Клетки *CD* + положительной детекции в соединительнотканых участках по ходу бронхов и сосудов легкого были в умеренном количестве без формирования фолликулярных структур, характерных для иммунологических реакций. Сам фиброзный каркас был склонен к изменению своей основы с признаками новообразования и деградации части каркасной структуры соединительной ткани. *CD* + позитивные клетки формировали крупноочаговые зоны, их форма соответствовала зрелым типичным коллаген-продуцирующим элементам, т.е. активным фибробластам.

Плевра была утолщена более чем в предыдущей группе, и представлена разрыхленными соединительнотканными волокнами с дегенеративными изменениями и отложением угольной пыли. С увеличением стажированности, в ткани легких развивались обширные зоны ателектазов с формированием пневмосклероза, в которые вовлечены бронхи, сосуды. Сосуды всех калибров были с резко утолщенными стенками относительно контрольных значений. Утолщение стенок сосудов обусловлено гипертрофией гладкомышечной ткани. Эндотелиальные клетки значительно изменены в сторону увеличения последних, с выбуханием некоторых в просвет сосудов и изменением их объема относительно контрольной группы.

Таблица 2
Иммуногистохимические маркеры опухолевой ткани в зонах фиброза
Table 2
Immunohistochemical markers of tumor tissue in the areas of fibrosis

Элементы гистиона	Цитокератин (СК-7, СК-8, СК-18, СК-20) маркеры эпителиальной ткани	Vcl-2 – белки проапоптотической активности	EMA и SMA – фиброз в мышечной ткани бронхов и сосудов	Антитела к коллагену III типа	Ki-67 индекс пролиферативной активности	Антигены мышечного профиля (виментин, десмин, актин)	CD34 и CD31 – факторы эндотелиальной функции
Базальная мембрана бронхов	+	-	-	++++	-	-	-
Перибронхиальный склероз	++	+	++	-	+	++++	+
Периваскулярный склероз	+	++	++	-	++	+	+++
Зоны очагового склероза	++	++	++	+	+	++	++

Бронхи были значительно расширены с резким утолщением стенок. Между отдельными мышечными волокнами отмечалось разрастание соединительнотканых волокон, формирующих петлистую структуру соединительного межмышечного каркаса. Базальная мембрана на отдельных участках была гомогенизирована, частично расслоена. Часть бронхов деформированы, просветы их сужены за счет перибронхиального фибропластического процесса. Плевра утолщена более значительно, чем в предыдущей группе шахтеров и представлена соединительнотканной основой с параллельно идущими пучками волокон.

У шахтеров со стажем работы свыше 20 лет в ткани легких развивались выраженные фибропластические изменения в виде очагов склероза с множественными пылевыми частицами. В зоне фиброза располагались впадины в него, частично деформированные сосуды. Сосуды всех калибров были с утолщенными стенками. Бронхи с резко утолщенными стенками как относительно контрольной группы, так и предыдущей группы, за счет выраженных фибропластических изменений в перибронхиальной ткани и склероза и гипертрофии мышечной ткани среднего слоя бронхов. Слизистая бронхов была представлена уплощенным эпителием респираторного типа с практически полным исчезновением бокаловидных клеток, уменьшением их высоты относительно контрольной группы.

Апоптотическая активность в клетках эндотелия сосудов носила умеренно-выраженный характер (++). Базальная мембрана бронхов была тонкая, на отдельных участках четко не прослеживалась, т.е. имелся феномен дезинтеграции волокнистой основы мембран. Сосуды как легочного, так и бронхиального типа были с резко утолщенными стенками за счет гипертрофических изменений в стенках, признаков перекалибровки и выраженной фиброзной деформации. В периваскулярных пространствах имелись концентрически расположенные умеренной и выраженной степени угольные отложения. Плевра была склерозирована, субплевральное пространство содержало пылевые частицы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Диффузные склеротические изменения ткани легких являются закономерным исходом ПК. Фиброзные зоны обусловлены активностью клеток фибропластического ряда, способных к опухолевой трансдифференцировке.

2. В условиях длительного воздействия на организм угольно-породной пыли в стенке сосудов различного диаметра отмечается формирование морфологических изменений в виде эндотелиоза, гипертрофии меди, утолщения стенки сосуда и периваскулярного фиброза.

3. Трансформированные фибробласты, миофибробласты являются клеточной популяцией дедифференцированной эпителиальной ткани с различной экспрессией неспецифических маркеров (десмин, актин, виментин).

4. Фибробласты с измененным фенотипом, а именно миофибробласты, способны давать начало росту недифференцированных мезенхимальных клеточных сообществ (опухолевая ткань), включая атипические эпителиоциты, адипоциты, хондроциты и эндотелиоциты.

5. Усиление апоптотической активности в тканевых структурах легочной ткани приводит к очагам некроза с последующим замещением фиброзной тканью.

6. В зависимости от количественного баланса между апоптотическими и антиапоптотическими сигналами при ПК можно наблюдать различные качественные изменения в виде пролиферации клеток, либо их гибели.

7. Эндотелиоз и гипертрофия гладкомышечных клеток легочных сосудов и бронхов являются одним из специфических маркеров кониотического процесса, формирующих фибропластические изменения в легких и создающих условия для повышения сосудистого сопротивления и формирования в дальнейшем различных осложнений.

8. Гипертрофия гладкомышечных элементов сочетается с выраженным перибронхиальным и периваскулярным склерозом, и может рассматри-

Таблица 3
Перибронхиальный фиброз в бронхах различного калибра в группах контроля и шахтеров
Table 3
Peribronchial fibrosis in the bronchi of various sizes in the control and miner groups

Группа шахтеров (стаж работы 6–11 лет)		Группа шахтеров (стаж работы 12–20 лет)		Группа шахтеров (стаж работы более 20 лет)		Контрольная группа
Me (25%; 75%)	U-критерий Манна-Уитни, <i>p</i>	Me (25%; 75%)	U-критерий Манна-Уитни, <i>p</i>	Me (25%; 75%)	U-критерий Манна-Уитни, <i>p</i>	Me (25%; 75%)
Бронхи диаметром до 500 мк						
36,46 (13,71; 63,09)	<i>U</i> = -6,91 <i>p</i> = 0,001	36,27 (21,05; 56,99)	<i>U</i> = -6,9 <i>p</i> = 0,001	38,01 (34,04; 43,62)	<i>U</i> = -5,41 <i>p</i> = 0,000	7,61 (6,26; 8,36)
Бронхи диаметром от 500 до 1500 мк						
70,66 (56,57; 100,4)	<i>U</i> = -5,48 <i>p</i> = 0,001	150,07 (112,26; 182,79)	<i>U</i> = -4,44 <i>p</i> = 0,001	101,26 (71,68; 128,67)	<i>U</i> = -6,94 <i>p</i> = 0,001	8,63 (6,58; 11,7)

ваться в качестве кониотического процесса, а клеточные генерации данной топической локализации являются гистогенетическими источниками фиброза.

9. Эпителиально-мезенхимальная трансформация может являться пусковым механизмом развития опухолевой трансформации из обширных фиброзированных зон у шахтеров с пылевой патологией легких. Главным этиологическим фактором опухолевой

прогрессии являются активированные клетки фибропластического ряда.

Информация о финансировании и конфликте интересов

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES:

1. Interstitial lung disease: A guide for doctors /ed. MM Ilkovich, AN Kokosova. SPb., 2005. 560 p. Russian (Интерстициальные заболевания лёгких: руков. для врачей /под ред. М.М. Ильковича, А.Н. Кокосова. СПб., 2005. 560 с.)
2. Shalnova SA. Risk factors for cardiovascular diseases and indicators of life expectancy of the population of Russia (according to the results of a survey of a national representative sample): Abstract of the dis. ... doc med sciences. M., 1999. 26 p. Russian (Шальнова С.А. Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний и показатели ожидаемой продолжительности жизни населения России (по результатам обследования национальной представительной выборки): Автореф. дис. ... докт. мед. наук. М., 1999. 26 с.)
3. Clozel M, Salloukh H. Role of endothelin in fibrosis and anti-fibrotic potential of bosentan. *Ann Med.* 2005; 37(1): 2-12.
4. Lee CG, Kang HR, Homer RJ. Transgenic Modeling of Transforming Growth Factor-beta(1): Role of Apoptosis in Fibrosis and Alveolar Remodeling. *Proceedings of the ATS.* 2006; 3(5): 418-423.
5. Tomasek JJ, Gabbiani G, Hinz B, Chaponnier C, Brown RA. Myofibroblasts and mechano-regulation of connective tissue remodelling. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2002; (3): 349-363. doi: 10.1038/nrm809
6. Razumov VV, Bondarev OI. Methodological problems of studying pneumoconiosis and dust bronchitis: past and present. Novokuznetsk, 2012. Russian (Разумов В.В., Бондарев О.И. Методологические проблемы изучения пневмоконоиоза и пылевого бронхита: прошлое и настоящее. Новокузнецк, 2012.)
7. Vasilenko IV, Brook BB, Gulkov YuK, Kondratyuk RB, Zaporozhchenko NV, Shchukina EV. Epithelial-mesenchymal and other transformations in health and disease. *Pathology (Ukraine).* 2012; 6(2): 4-10. Russian (Василенко И.В., Брук Б.Б., Гульков Ю.К., Кондратюк Р.Б., Запорожченко Н.В., Щукина Е.В. Эпителиально-мезенхимальная и другие трансформации в норме и патологии //Патология (Украина). 2012. Т. 6, № 2. С. 4-10.)
8. Tarrats N, Moles A, Morales A, García-Ruiz C, Fernández-Checa JC, Mari M. Critical role of tumor necrosis factor receptor 1, but not 2, in hepatic stellate cell proliferation, extracellular matrix remodeling, and liver fibrogenesis. *Hepatology.* 2011; 54: 319-327. doi: 10.1002/hep.24388
9. Ju Li, Chang-fu Hao, Wu Yao, Yu-xia Yun, Bin Gao, Yong-xing Wang. *Zhonghua Yu Fang Yi Xue Za Zhi.* 2011; 45(6): 547-552.
10. Li-Teng Yang, Xin Liu, Gao-Hui Wu, Li-Fang Chen. Association between tumor necrosis factor- α -308 G/A polymorphism and risk of silicosis and coal workers pneumoconiosis in Chinese population. *Inhal Toxicol.* 2018; 30(6): 213-217. doi: 10.1080/08958378.2018.1494766

Сведения об авторах:

БОНДАРЕВ Олег Иванович, канд. мед. наук, доцент, зав. научно-исследовательской лабораторией патологической анатомии, зав. кафедрой патологической анатомии и судебной медицины, НГИУВ – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России; ст. науч. сотрудник лаборатории охраны здоровья работающего населения, ФГБУ НИИ КППЗ, г. Новокузнецк, Россия.

ФИЛИМОНОВ Сергей Николаевич, доктор мед. наук, профессор, директор, ФГБУ НИИ КППЗ, г. Новокузнецк, Россия.

Information about authors:

BONDAREV Oleg Ivanovich, candidate of medical sciences, docent, head of the research laboratory of pathological anatomy, head of the department of pathological anatomy and forensic medicine, Novokuznetsk State Institute for Further Training of Physicians; senior researcher, laboratory for health protection of the working population, Research Institute for Complex Problems of Hygiene and Occupational Diseases, Novokuznetsk, Russia.

FILIMONOV Sergey Nikolaevich, doctor of medical sciences, professor, director, Research Institute for Complex Problems of Hygiene and Occupational Diseases, Novokuznetsk, Russia.

Корреспонденцию адресовать: БОНДАРЕВ Олег Иванович, 654005, г. Новокузнецк, пр-кт Строителей, д. 5, НГИУВ – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России. E-mail: gis.bondarev@yandex.ru