

БОНДАРЕВ ОЛЕГ ИВАНОВИЧ

**СИСТЕМНЫЕ ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ,
АССОЦИИРОВАННЫЕ С АНТРАКОСИЛИКОЗОМ
(клинико-экспериментальное исследование)**

3.3.2 – патологическая анатомия

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Новосибирск – 2023

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Научно-исследовательский институт комплексных проблем гигиены и профессиональных заболеваний» (г. Новокузнецк)

Научный консультант:

доктор медицинских наук, профессор

Майбородин Игорь Валентинович

Официальные оппоненты:

Лепилов Александр Васильевич, доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра судебной медицины имени профессора В.Н.Крюкова и патологической анатомии с курсом ДПО, заведующий кафедрой (Барнаул).

Кливер Евгений Эдуардович, доктор медицинских наук, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр им. академика Е.Н.Мешалкина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, отделение патологической анатомии, заведующий отделением (Новосибирск).

Баландина Ирина Анатольевна, доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А.Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра нормальной, топографической и клинической анатомии, оперативной хирургии, заведующий кафедрой.

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «_____» _____ 2023 г. в _____ ч на заседании совета 24.1.242.03 в ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины» по адресу 630117, Новосибирск, ул. Тимакова, 2.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины» <http://frcftm.ru>

Автореферат разослан «_____» _____ 2023 г.

Ученый секретарь
Диссертационного совета
доктор биологических наук

Клиникова Марина Геннадьевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы. В структуре профессиональной заболеваемости работников промышленности Российской Федерации особо значимой остается пылевая патология органов дыхания (ППОД) вследствие ее высокой распространенности, особенно в регионах с сильно развитыми угольно-рудодобывающими и металлургическими отраслями промышленности (Мазикин В.П., 2005). Особенно актуальной проблема ППОД является для Кузбасса – угледобывающего региона, в котором уровень профессиональной заболеваемости на порядок выше в сравнении со средними показателями по стране. Несмотря на новейшие технологические усовершенствования ресурсных отраслей и относительное улучшение современных условий труда на угольных предприятиях, у работников шахт сохраняется высокий уровень заболеваемости антракосиликозами, в частности, пневмокониозом (ПК).

Современные представления о патогенезе ПК достаточно противоречивы, на сегодняшний день существует несколько десятков теорий, каждая из которых претендует на лидирующую позицию, пытаясь полностью или частично объяснить этиологию и патогенез ПК. Общепринятыми являются лишь некоторые из них, в частности, представления Ю.А. Ложилова (1995, 1999), которые опираются на «принцип единства патологических нарушений при различных видах пылевого воздействия», положенный в основу действующей клинической классификации ПК. Другой общепринятой доктриной считается классификация Б.А.Величковского (1995), согласно которой существует не менее 5-ти групп клинически различающихся кониотических процессов, однако она не учитывает в полной мере патоморфологические особенности заболевания. Более полной в этом плане можно считать теорию А.В.Малашенко (1992), в которой на основе данных более нескольких сотен секционных исследований доказывается наличие единой патогенетической и патоморфологической сущности кониотических проявлений в легких, сосудах и бронхах, что свидетельствует о существующей системности патологического процесса в легочном гистоне. Созвучна этим представлениям концепция первично-атрофической бронхопатии, развивающейся под воздействием различных ксенобиотиков, в том числе и пыли, и принципиально отличающейся от вторичной атрофической бронхопатии при хронических бронхитах вирусно-бактериальной природы (Непомнящих Г.И., Непомнящих Л.М., 1997).

В пульмонологии одни авторы (Илькович М.М., 2005) относят ПК к группе интерстициальных заболеваний легких, среди которых они представлены всего в 2-х группах – фиброзирующие альвеолиты и гранулематозы (Классификация пневмокониозов: методические указания Минздравмедпрома РФ от 15.03.1996 № 95/235). Другие исследователи сводят все клинические варианты ППОД в единую группу хронических обструктивных заболеваний легких профессионального генеза, тем самым игнорируя морфологический критерий диагностики ПК (Мазитова Н.Н., Хайрутдинова Р.Н., 2006; Малашенко А.В., 2006; Еселевич С.А., Разумов В.В., 2007). Противоречивость представлений о сущности пылевой патологии может быть связана с преобладанием изучения ПК, как проявления ППОД, на экспериментальных моделях, что не позволяет выработать на этой основе единого представления об этиологии и патогенезе данного заболевания.

Вместе с тем, клиническое изучение ПК также оставляет многочисленные вопросы, поскольку заболевание выявляется у пациентов обычно на стадии рентгенологической манифестации пневмокониотического процесса, а ранние патологические изменения и стадии его развития изучены недостаточно (Движков П.П., Эльяшев Л.И., 1960; Движков П.П., 1965; Райхлин Н.Т., Шнайрман И.М., 1970; Седов К.Р. и др., 1973; Штукин Э., 1985; Донец И.К., 1986; Малашенко А.В., Накатис Я.А., 2004; Малашенко А.В., 2006). Секционные судебно-медицинские экспертизы работавших шахтеров, погибших от случайных причин, однозначно обнаруживают развитие гистологических признаков ПК, оставшегося не диагностированным прижизненно в 70% случаев (Малашенко А.В., 2006). Следует

признать, что считающаяся в профпатологии патогномичность для ПК только рентгенологических признаков обеспечивает диагностику лишь финальных стадий патологического процесса. Компьютерная томография высокого разрешения, хотя и увеличивает возможность более точной диагностики в среднем на 50% по сравнению с рутинным рентгенологическим исследованием легких, тем не менее так же не выявляет начальных стадий ПК и диагностирует процесс уже на стадии развития склеротических изменений.

Клинические исследования патогенетических механизмов ППОД и, в частности, ПК, зачастую вычеркивают бронхи и сосуды малого круга кровообращения из перечня структур поражения, что обуславливает фрагментарность изучения данного патологического процесса и не позволяет оценить системность изменений внутренних органов при развитии ПК. Несмотря на все заверения о системности исследований ПК, их нельзя назвать даже органокалистическими: изучение сведено к уровню паренхиматозно-стромальных взаимоотношений респираторных структур, преимущественно легких. Однако история изучения ПК свидетельствует о несводимости его к процессу давно изученного развития соединительной ткани, являющегося финалом большинства инфекционно-воспалительных заболеваний легких, а отражает смену представлений о различных этапах динамического процесса развития заболевания.

Вместе с тем, нельзя не отметить, что сочетание таких факторов, как техническое перевооружение угольной промышленности, улучшение условий труда и уменьшение распространенности силикоза, появление новых видов производств, механизация и химизация их, а также развитие медицины привели к пересмотру представлений о специфичности легочного фиброза при пневмокониотическом процессе. Произошедшая эволюция гистологических представлений о сущности ПК и расширение его до 5-ти (в последующем – до 6-ти) подгрупп в зависимости от минерального состава пыли означали отход от ортодоксальных представлений о специфичности и признание существования известной неспецифичности и стереотипности в развитии пневмокониотического фиброза.

На сегодня известно, что морфологические особенности склероза в известной степени связаны с физическими и химическими свойствами пыли, которые модифицируют и клиническую картину заболевания. Разнообразие клинических и морфологических вариантов дает основание предполагать системный характер пневмокониотического процесса, не ограниченный пределами только респираторной структуры легких. Особенностью фиброза при ПК является не прогрессивное, то есть медленно нарастающее его развитие по мере увеличения количества поступающей в легкие пыли, а обвальное развитие его финальной, склеротической стадии, порой уже после разобщения с фактором запыленности, во время начавшегося удаления пыли из легких.

В настоящий период не набирается даже десятка публикаций о системности поражения внутренних органов у работников угольной промышленности при воздействии угольно-породной пыли (УПП), которые носят разрозненный характер и свидетельствуют, что в данной научной области имеются нерешенные вопросы. Более глубокое изучение этих вопросов вскрывает сложные механизмы развития склеротических процессов в организме, расширяет понимание гистогенеза разнообразных патологических и компенсаторно-приспособительных процессов в организме.

Таким образом, сформировавшиеся классические представления предыдущих научных периодов не дают полноты представлений о патогенетических механизмах пневмокониотического процесса. Отсутствие единой как клинической, так и патоморфологической базы данных затрудняет решение проблемы своевременной диагностики и терапии пылевых поражений органов дыхания. Следовательно, изучение системной патоморфологии профессиональных пылевых заболеваний у работников угольной промышленности является весьма актуальным.

Степень разработанности темы исследования. Основная масса публикаций основывается на данных научных разработках 60 – 70 годов прошлого столетия. В настоящее

время этой теме посвящено недостаточное количество публикаций, в которых практически отсутствуют результаты морфологических исследований. Большая часть работ носят гипотетический и описательный характер, в то время как требуется детальное изучение патологических процессов, развивающихся в организме, на современном уровне. Восполнение и дополнение этих пробелов, а также разработка новых научно-практических подходов к трактовке развития ПК, позволяющих проанализировать и определить гистогенетические аспекты развития, входят в задачи данного исследования.

Цель исследования – на основе патоморфологических клинико-экспериментальных исследований установить системные проявления антракосиликоза и разработать критерии оценки тяжести пневмокониоза у работников основных профессий угольных шахт Кузбасса.

Задачи исследования:

1. Изучить патоморфологические изменения внутренних органов (легких, сердца, печени, почек, ткани головного мозга), ассоциированные с развитием антракосиликоза.

2. Изучить патоморфологические изменения сосудов малого и большого кругов кровообращения в динамике развития антракосиликоза.

3. Провести морфометрический анализ внутренних органов и сосудов в динамике развития антракосиликоза.

4. Изучить морфологические изменения внутренних органов при развитии экспериментального антракосиликоза.

5. Провести сравнительный анализ структурных изменений бронхолегочной системы при воздействии угольно-породной пыли (по данным аутопсийного и экспериментального исследований).

6. Установить морфологические критерии, свидетельствующие о системном поражении внутренних органов при развитии антракосиликоза.

7. Разработать морфологические критерии оценки тяжести пневмокониоза у персонала, работающего в условиях высокой концентрации угольно-породной пыли.

8. Сформировать базу данных аутопсийного материала внутренних органов и тканей работников основных профессий угольных шахт Кузбасса.

Научная новизна исследования. В работе впервые представлены результаты комплексного изучения патоморфологических изменений внутренних органов (легкие, печень, сердце, почки и ткани головного мозга) у работников основных профессий угольной промышленности. Впервые выявлено одновременное генерализованное и манифестное развитие патологических изменений во всех внутренних органах при антракосиликозе у шахтеров. Впервые на основании результатов комплексного морфологического анализа обосновано представление о системном патогенезе антракосиликоза.

Впервые представлена количественно-качественная характеристика антракосиликоза в дыхательной системе у шахтеров разных стажевых групп. Показано, что к основным структурным изменениям относятся утолщение (в 3 – 4 раза) и склероз межальвеолярных перегородок, формирование зон ателектазов с наличием пылевых гранул на поздних стадиях (12 – 20 лет), уменьшение толщины эпителиальной выстилки, утолщение (в 4 раза) базальной мембраны, выраженный диффузный перибронхиальный фиброз (увеличение площади фиброзной ткани в 5 раз) относительно группы сравнения.

Впервые детально описаны изменения сосудов в легких в зависимости от продолжительности воздействия УПП и показано, что ремоделирование сосудов легких характеризуется утолщением их стенок (в 3 – 10 раз в зависимости от калибра) за счет увеличения площади эндотелиальной выстилки (в 4 – 5 раз), утолщения мышечного слоя и увеличения площади периваскулярного фиброза (в 5 – 8 раз) относительно группы сравнения. Эти изменения не сопровождаются вазообструкцией и воспалительными реакциями.

Впервые показано, что в легких шахтеров со стажем работы 1 – 5 лет значительно увеличено количество макрофагов относительно группы сравнения и групп со стажем работы

15 – 20 и более лет. НАМ-56-позитивные клетки образуют диффузные преимущественно периваскулярные скопления, свободно лежат в просветах альвеол и в просветах бронхов мелкого калибра.

Впервые доказано, что патоморфологические изменения сердечно-сосудистой системы, печени, почек и головного мозга прогрессируют по мере увеличения стажа работы шахтеров и проявляются в усилении дистрофических/некробиотических изменений паренхиматозных клеток, ремоделировании сосудов за счет утолщения их стенок, усилении фиброза.

Впервые при моделировании антракосиликоза установлено, что длительное вдыхание УПП экспериментальными животными сопровождается системными реакциями организма, о чем свидетельствуют патологические изменения всех исследованных внутренних органов. Показано, что выраженность изменений зависит от длительности экспозиции (прогрессирующие дистрофические/некробиотические повреждения паренхиматозных клеток, выраженное ремоделирование сосудов внутренних органов).

Показано отсутствие во всех внутренних органах экспериментальных животных воспалительно-клеточной инфильтрации при длительном воздействии УПП, что свидетельствует о невоспалительной природе выявляемых патологических изменений паренхиматозных клеток и сосудов.

Впервые на основе патоморфологических и экспериментальных данных проведены сопоставления динамики развития пневмокониотических изменений внутренних органов человека и животных с формированием таблиц статистической значимости и конгруэнтности полученных данных. Установленное одновременное и прогрессирующее развитие морфологических изменений во внутренних органах, стереотипное ремоделирование сосудов характеризует антракосиликоз как заболевание с единым патогенезом и стадийным характером развития.

Впервые на основе проведенного исследования бронхобиоптатов и бронхоальвеолярных смывов предложены новые дополнительные критерии морфологической диагностики ПК и оценки его тяжести (Способ ранней диагностики хронического пылевого бронхита // пат. 2572724 Рос. Федерация).

Теоретическая и практическая значимость. При проведении комплексного патоморфологического исследования внутренних органов при ПК получены новые знания об общих закономерностях развития патологии бронхов, респираторной ткани легких, сердечной мышцы, печени и сосудов малого и большого кругов кровообращения у шахтеров разных стажевых групп.

Наличие процессов ремоделирования сосудов различных гемодинамических систем малого и большого кругов кровообращения, а также потенциально опасное состояние повышения давления в сосудах, указывают на необходимость дополнительного доплерэхокардиографического исследования гемодинамики в целом при обследовании работников, подвергающихся воздействию повышенной запыленности, безотносительно к состоянию функциональных показателей этих органов.

Совместные исследования значительно дополняют и раскрывают тонкие патогенетические механизмы развития ПК, позволяют моделировать и прогнозировать течение пылевых заболеваний с поражением внутренних органов, оценивать качественное и количественное соотношение поражений различных органов и систем, клеточных коопераций и тканевых элементов. Целесообразно проводить оценку резервных возможностей организма с применением различных способов диагностики в клинике и, как следствие, профилактировать и корректировать нарушения при ПК.

Показана необходимость проведения высокотехнологичных диагностических мероприятий, таких как иммуногистохимическое исследование, для подтверждения оценки изменений не только в бронхах, но и в других внутренних органах, поскольку изолированного поражения легких в условиях повышенной пылевой нагрузки не существует. Раз-

работаны дополнительные иммуногистохимические критерии диагностики ПК и тяжести процесса.

Методология исследования. Методология диссертационного исследования основана на традиционных принципах системного анализа и оценки клинко патоморфологических критериев патологических процессов, а также экспериментального моделирования в изучении патологических процессов в клетках и тканях при ПК. Основное внимание в исследовании уделено патогенетическим и гистогенетическим механизмам развития диффузного фибропластического процесса во внутренних органах при ПК, основные проявления которых можно проанализировать как на клеточном уровне, так и на уровне тканей и органов и их функционально-структурных элементах. Для достижения поставленной цели и решения поставленных задач использовались расширенные патоморфологические методы исследования, включающие в себя гистологические, гистохимические, морфометрические, иммуногистохимические, экспериментальные методы, в том числе методы математического моделирования. Это позволило выявить структурно-функциональные изменения во внутренних органах, связанные с влиянием пылевого фактора на различные системы организма работников основных профессий угольной промышленности, которые легли в основу дизайна нашего исследования. Объектом исследования являлись легкие с бронхиальным аппаратом, миокард, почки печень и головной мозг шахтеров, погибших при аварийных ситуациях, и экспериментальных животных, подвергшихся угольно-пылевому воздействию. Предмет исследования – процессы ремоделирования легких и органов других систем при длительной угольно-пылевой экспозиции.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Основными структурными проявлениями антракосиликоза в дыхательной системе у шахтеров являются значительное утолщение и склероз межальвеолярных перегородок, формирование зон ателектазов с наличием пылевых гранул на поздних стадиях, уменьшение ширины эпителия, утолщение базальной мембраны, выраженный диффузный перибронхиальный фиброз. Изменения легочных сосудов заключаются в утолщении стенок до 10 раз за счет увеличения объема эндотелия, гипертрофии мышечного слоя и периваскулярного фиброза. Количество макрофагов максимально в легких шахтеров со стажем работы 1 – 5 лет.

2. Патоморфологические изменения органов сердечно-сосудистой системы, печени, почек и головного мозга у шахтеров прогрессируют по мере увеличения стажа работы и проявляются в дистрофии, атрофии и склеротическо-фиброзной трансформации паренхимы.

3. Выявление среди бронхиальных эпителиоцитов 10 – 20% клеток мезенхимального происхождения соответствует пылевому бронхиту легкой степени тяжести, 21 – 30% – пылевому бронхиту умеренной степени тяжести, 31% и выше – пылевому бронхиту тяжелой степени.

4. Одновременное и прогрессирующее развитие морфологических изменений во внутренних органах шахтеров и экспериментальных животных при длительным вдыхании угольно-породной пыли, стереотипное ремоделирование сосудов характеризуют антракосиликоз как системное заболевание с единым патогенезом и стадийным характером развития.

Степень достоверности полученных результатов исследования. Основные положения работы, выводы и практические рекомендации достаточно обоснованы, аргументированы с позиций доказательной медицины и логически вытекают из результатов проведенного исследования, отражают сформулированные в исследовании цель и задачи. Степень достоверности результатов исследования определяется достаточным объемом исследованного аутопсийного (100 случаев) и экспериментального (200 крыс) материала. Примененные методы комплексного морфологического исследования, современные статистические методы обработки полученных количественных данных позволили получить досто-

верные результаты в соответствии с поставленными задачами, сделать обоснованные выводы, которые полностью отражают суть проведенного научного исследования. Сформулированные научные положения, выводы и практические рекомендации не носят характера умозрительных заключений и вытекают из результатов собственных исследований.

Апробация работы. Основные положения работы доложены на: Всероссийской научно-практической конференции «Актуальные проблемы патологоанатомической службы муниципальных учреждений. Вопросы экологической патологии. Современные методы морфологической диагностики в патологоанатомической практике» (Миасс, 2008); Всероссийской научно-практической конференции, посвященной 15-летию ФГЛПУ «НКЦОЗШ» (Ленинск–Кузнецкий, 2008); Межрегиональной научно-практической конференции «Проблемы этнической и краевой патологии в свете реализации приоритетного национального проекта «Здоровье» (Новокузнецк, 2009); Научно-практической конференции, посвященной 80-летию деятельности городской клинической больницы № 2 г. Новокузнецка (2009); Научно-практической конференции «Социально-гигиенический мониторинг и вопросы профпатологии в Сибирском Федеральном округе» (Новосибирск, 2010); Научно-практической конференции с международным участием «Гигиена, организация здравоохранения и профпатология, актуальные вопросы современной профпатологии» (Новокузнецк 2012); Всероссийском конгрессе «Профессия и здоровье» и V Всероссийском съезде врачей-профпатологов (Москва, 2013); 49-й Научно-практической конференции с международным участием «Гигиена, организация здравоохранения и профпатология» (Новокузнецк, 2014); V Съезде Российского общества патологоанатомов с международным участием (Челябинск, 2017); Областном дне специалиста профпатолога ФГБНУ НИИ Комплексных проблем гигиены и профессиональных заболеваний (Новокузнецк, 2018); Ученом совете Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт медицины труда имени академика Н.Ф.Измерова» (Москва, 2019); расширенном заседании Ученого совета ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем гигиены и профессиональных заболеваний» (Новокузнецк, 2022).

Публикации: По теме диссертации опубликованы 42 работы, из них 26 статей – в рецензируемых научных изданиях, рекомендуемых ВАК Минобрнауки России для публикаций основных результатов диссертационных исследований, в том числе входящих в международные базы данных, 3 патента и 1 база данных.

Объем и структура работы. Диссертация изложена на 261 странице компьютерного текста и состоит из введения, обзора литературы, главы с описанием материала и методов исследования, 3 глав с результатами собственных исследований, обсуждения результатов, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, включающего 399 источников (298 отечественных и 101 иностранных авторов). Работа иллюстрирована 55 таблицами и 64 микрофотографиями.

Личное участие соискателя ученой степени в получении результатов, изложенных в диссертации. Самостоятельно сформирована информационная база данных о аутопсийному материалу у шахтеров Кузбасса за период 2010 по 2019 гг. (свидетельство о государственной регистрации базы данных № 2019620436 от 28 февраля 2019 г.). Проведен анализ научной литературы по проблемам пылевой патологии у работников угольной промышленности, сформирована аналитическая модель и этапы оценки распространенности пылевой патологии у шахтеров, определены основные гистогенетические пути формирования склеротических изменений во внутренних органах, определены методы диагностики пылевой патологии на ранних этапах развития. Самостоятельно выполнена статистическая обработка всех полученных результатов исследования, проведены их обобщение и интерпретация.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследуемую группу шахтеров, подвергшихся воздействию УПП, было включено 100 случаев судебно-медицинских экспертиз шахтеров, 50 из которых погибло одновременно во время работы в шахте при техногенных катастрофах. Возраст обследованных составлял $40,62 \pm 0,30$ лет (табл. 1), средняя продолжительность вредного стажа – $17,57 \pm 0,30$ лет. Весь объем исследуемого материала по шахтерам, подвергшимся патоморфологическому исследованию, был разделен на четыре группы в зависимости от стажа работы: 1-я группа – стаж работы 1 – 5 лет, 2-я группа – 6 – 11 лет, 3-я группа – 12 – 20 лет, 4-я группа – шахтеры со стажем работы более 20 лет (табл. 2).

Таблица 1 – Возраст обследованных в группе шахтеров

Диапазоны возрастных групп (лет)	n
≤ 29	50
$\geq 30 - \leq 39$	17
$\geq 40 - \leq 49$	19
$\geq 50 - \leq 59$	14

Таблица 2 – Продолжительность вредного стажа в группе шахтеров

Диапазоны продолжительности вредного стажа (лет)	n
1 – 5 (1-я группа)	9
6 – 11 (2-я группа)	12
12 – 20 (3-я группа)	19
Более 20 (4-я группа)	60

Никто из погибших не направлялся на обследование в центр профпатологии г. Новокузнецка на предмет пылевой патологии органов дыхания. Все погибшие шахтеры регулярно проходили периодические медицинские осмотры по приказу № 90 от 14 марта 1996 года «О порядке проведения периодических медицинских осмотров работников и медицинских регламентов допуска к работе» и были признаны здоровыми и годными к проведению работ.

Профессии погибших шахтеров относились к основным профессиям угледобывающей отрасли: проходчик, горнорабочий очистного забоя, горнорабочий подземный, подземный электрослесарь, машинист горно-выемочных машин, мастер участка.

В круг исследования для сопоставления данных и конгруэнтности в оценке изменений были включены 15 случаев первичной диагностики операционно-биопсийного материала, отобранных при проведении профессиональных медицинских осмотров у работников, связанных с повышенным уровнем пылеобразования (шахтеры основных профессий, работники металлургической промышленности, связанные с пылевым фактором, шлифовщики, доменщики).

Были сформированы 2 группы контроля: 1-я – 25 случаев судебно-медицинских экспертиз мужчин городов Кемеровской области – Таштагола и Междуреченска, погибших при автодорожных катастрофах, находившихся в возрасте не старше 25 лет, проживающих в условиях экологически чистого региона, не работавших в условиях пылевой патологии и не имевших по результатам вскрытий видимой органной (соматической) патологии; 2-я – 15 случаев судебно-медицинских экспертиз мужчин, также погибших при автодорожных катастрофах, находившихся в возрасте 45 – 55 лет.

Патологогистологические методы исследования, морфометрический анализ. Пневмокониотические изменения внутренних органах у шахтеров (легких, сердца, печени, почек и головного мозга) изучали с помощью методов гистологического, гистохимическо-

го, морфометрического и иммуногистохимического анализа. Проведен анализ аутопсийного и операционно-биопсийного материала.

Все исследования включали в себя первичную микроскопию легких, бронхов, плевры, сосудов легких различного типа (венозные, артериальные, лимфатические); печени, сосудов печени различного типа (артериальные и венозные); различных отделов сердца (эндокард, миокард, перикард), гемодинамический отдел малого и большого кругов кровообращения; почек и головного мозга. Исследование внутренних органов проводили с обязательным контролем нормальной ткани без пылевого воздействия по общепринятым стандартам и методикам (Вейбель Э.Р., 1970; Автандилов Г.Г., 1998; Быков В.Л., 2002).

В работе использованы базовые красители (гематоксилины и эозин), а также дополнительные окраски для выявления специфических изменений в соединительной ткани (новообразования и деструкции соединительнотканых компонентов).

Для выделения кремневых частиц (силициума) применяли эффекты темного поля и фазово-контрастной микроскопии, а также сжигание образцов легких в электрической лабораторной муфельной печи СНОЛ 6/10 с применением технологии воздушной сушки ткани (метод озоления по П.П.Движкову, 1953). В процессе муфельного обжига при температуре 750 – 800°C ткань и сажа полностью сгорают, кристаллы кварца в виде бледно-голубоватых структур хорошо выявляются на лабораторных стеклах. При детализации тонких и ультратонких, а также мелких, нечетко визуализирующихся структур ткани, в обязательном порядке проводилось масштабирование измеряемых объектов, с изменением исходного размера с увеличением параметров на 100, 200 и 300% от номинального.

Для комплексной оценки патоморфологических изменений воздухопроводящего, гемодинамического и респираторных отделов дыхательной системы, изменений внутренних органов (печени, сердца, почек и головного мозга), применяли морфометрический анализ гистологических структур с измерением линейных размеров (толщины, ширины, диаметра структур). Для оценки патологически измененной ткани были определены линейные размеры зон склероза, внутривенного склероза, склероза подслизистых желез, склеротических изменений базальной мембраны. Для оценки изменений в гемодинамической системе определяли линейные размеры (толщина, ширина, диаметр) сосудов внутренних органов различного размера, включая артериальные и венозные отделы сосудистого русла.

При макро- и микроскопическом исследовании все патоморфологические изменения при ПК, дистрофические или гипертрофические изменения паренхиматозных элементов, а также изменения сосудов были представлены как единичными случаями, выявляемые в отдельных клеточных элементах, так и обширными первично-множественными реакциями структур и тканей, где размеры патологических очагов варьировали от 3,5 мкм до 3 мм. Для коррекции скрытых гистологических дефектов использовали наложение гамма-фильтров со смягчением компьютерного изображения и сглаживанием артефициальных факторов.

Иммуногистохимические исследования выполняли с использованием антител к маркеру пролиферации Ki-67, белку с антиапоптотической активностью Bcl-2, эндотелиальным маркерам CD-31 и CD-34, маркерам эпителиальной ткани (цитокератинам СК-7, СК-8, СК-18, СК-20), актину, десмину, виментину, коллагену по принятым методикам (Руководство..., 2000; Быков В.Л., 2002; Бабиченко И.И., Ковязин В.А., 2008; Иммуногистохимические методы..., 2011; Стаффорд В.В., 2016). Использована мультимерная безбиотинная система детекции – REVEAL Biotin-Free Polyvalent DAB (Spring Bioscience, США) по стандартной методике для иммуногистохимической диагностики (Бабиченко И.И., Ковязин В.А., 2008).

В зависимости от поставленной задачи исследования добавляли первичные антитела, промывали срезы в фосфатном буфере (рН 6,0-7,0) (Simens), инкубировали, вносили предварительно приготовленный краситель (хромоген) DAB Plus Chromogen, DAB Plus Substrate.

Результаты иммуногистохимического исследования оценивали в 10 полях зрения микроскопа, по 100 клеток в каждом, при увеличении от *100 до *400. Подсчитывали количество антиген-положительных клеток к общему количеству всех клеток в изучаемых органах.

Степень выраженности реакции оценивали как минимум в 10 полях зрения. 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 – как резко выраженную реакцию. На основании имеющихся данных каждый биомаркер оценивали по 4-балльной шкале: (+) – минимальное проявление признака, (+++++) – максимальное. При оценке иммуногистохимической реакции с целью исключения погрешности и нестандартных реакций использовали "слепой" контроль, то есть срезы тканей без патологического процесса со стороны внутренних органов.

Методика цитологического исследования. Изучали мазки-отпечатки с поверхности слизистой оболочки бронхов, окрашенные по Папенгейму и гематоксилином–эозином. Основной массив материала получен из Новокузнецкого онкологического диспансера. Причиной забора цитологического материала было исключение онкопатологии у шахтеров, для чего проводили также иммуногистохимическое исследование мазков бронхиального секрета. Основное внимание уделяли выявлению общих и специфических элементов в структуре клеточных сообществ, полученных при цитологическом исследовании. При этом полностью исключали травматическое повреждение слизистой оболочки любой этиологии, острые воспалительные, бактериальные изменения.

Иммуногистохимический анализ проводили с применением мультимерной безбиотиновой системы детекции – REVEAL Biotin-Free Polyvalent DAB (Spring Bioscience, США). Морфометрически оценивали хромоген-позитивные элементы полуколичественным методом в 10 полях зрения микроскопа, по 100 клеток в каждом, при разном увеличении.

При оценке материала учитывали фенотипическую принадлежность клеток бронхиального эпителия. На основании имеющихся данных каждое свойство оценивали по четырехбалльной шкале: (+) – минимальное проявление признака, (+++++) – максимальное.

Методика экспериментального исследования. Экспериментальный антракосиликоз (ЭА) изучен у 200 половозрелых белых лабораторных крыс-самцов массой 180 – 200 г. Животных содержали в стандартных условиях вивария со свободным доступом к воде и пище. Экспериментальные исследования проводили в соответствии с требованиями, изложенными в руководстве Министерства здравоохранения и социального развития РФ «Об утверждении правил лабораторной практики» (GLP) (№708-н от 23.08.2010 г.), а также международными правилами «Guide for the care and Use of animals». Развитие ЭА моделировали ингаляционным способом по стандартизированной методике Л.Т.Еловской (1986), наиболее приближенной к условиям шахтно-угольного производства. Выбор марки угля для создания УПП определялся его биотоксичностью.

Животных опытной группы подвергали воздействию УПП угля марки газовой-жирный (ГЖ) с размером пылевых частиц до 5 мкм в средней концентрации 50 мг/м³ 5 раз в неделю по 4 ч (Методические указания к постановке исследований: М № 2163-1980). Данная марка угля добывается на шахтах Кузбасса (г. Новокузнецка, Калтана, Таштагола, Прокопьевска, Анджеро-Судженска, Осинников), обладающих высокими биотоксичностью и показателями выхода смолистых (14%) и летучих (38%) веществ (Движков П.П., Эльяшев Л.И., 1960). Концентрацию пыли в воздухе затравочной камеры определяли гравиметрическим методом с использованием фильтров АФА-ВП-10.

Для затравки использовали пылевые камеры. Камера снабжена отверстиями для подачи пыли, отсоса и отбора проб воздуха. Для равномерного распределения пыли в камере находился вентилятор с регулируемой скоростью вращения. Запыление проводили в динамичном режиме, состоящем из чередования шести 20-минутных периодов подачи воздушно-пылевой среды и шести 20-минутных перерывов с подачей чистого воздуха. Ин-

термиттирующий режим запыления позволил максимально приблизить условия эксперимента к реальным условиям шахтно-угольного производства, для которого характерна прерывистость процесса и возможность попадания в воздух рабочей зоны УПП в концентрациях, значительно превышающих предельно-допустимую концентрацию (ПДК) (Захаренков В.В. и др., 2014; Горохова Л.Г. и др., 2015).

Продолжительность затравки крыс УПП составляла 1, 3, 6 и 12 нед, что соответствует 0,5 – 1,5 – 3,0 – 6,0 и более годам работы человека в шахте соответственно (разбивка на 4 группы). В каждой из экспериментальных групп с указанной продолжительностью затравки было по 40 животных, каждой группе сопутствовала контрольная группа из 10 крыс. Контрольные животные находились в равной по объему камере, где поддерживался тот же режим температуры и воздухообмена, но без подачи УПП.

Срок начала и продолжительности затравки определились средней продолжительностью жизненного цикла лабораторной крысы, составляющей 36 мес, то есть 3 года, что соотносится с продолжительностью жизни человека (72 года) как 1:24. При такой экстраполяции одна неделя жизни крысы соответствует 6 мес жизни человека, а в среднем 20-летний возраст человека к началу работы в шахте – примерно 8-месячной продолжительности жизни крыс, с которой начиналась их затравка УПП.

Гистологическому исследованию подвергали легкие, сердце, печень, почки, сосуды малого и большого кругов кровообращения. Фиксацию органов проводили в 10% нейтральном формалине. После обезвоживания в градиенте спиртов и просветления в ксилоле материал заливали в парафин, готовили срезы, которые окрашивали гематоксилином и эозином, по ван Гизону.

Степень различий между экспериментальной и контрольной группами животных оценивали полуколичественным методом, визуально по балльной системе: 0 баллов – отсутствие изменений, 1 балл – минимальные, 2 балла – умеренно выраженные, 3 балла – выраженные изменения.

Статистическая обработка. 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 проверяли с помощью показателей эксцесса и асимметрии. Результаты выражали в виде среднего значения (M), стандартного отклонения (σ), медианы (Me) (50% перцентиль). Использовали также значения нижнего (25%) и верхнего (75%) квартилей (перцентилей). Сравнение переменных в группах проводили с помощью критерия Манна-Уитни. Для выявления связей между количественными признаками в группах шахтеров применяли метод парных ранговых корреляций по Спирману. Критическое значение уровня значимости различий $p=0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Патоморфология внутренних органов при развитии антракосиликоза у шахтеров
Патоморфологические и цитологические изменения бронхолегочной системы у шахтеров в различных стажевых группах. Легкие в различных стажевых группах по гистоструктуре были неоднородными. У шахтеров со стажем работы от 1 до 5 лет выявлены умеренно расширенные альвеолярные ходы с небольшим утолщением межальвеолярных перегородок (МАП) по сравнению с контрольной группой ($U=-10,78$, $p=0,001$). Утолщение МАП носило преимущественно генерализованный характер за счет процессов фиброобразования.

При стаже работы 1 – 5 лет стенки МАП были несколько утолщены. Сосуды, составляющие основу МАП, резко расширены, неравномерно полнокровны; в просвете части сосудов встречались немногочисленные макрофаги, содержащие угольную пыль, а также единичные эозинофилы. Грубой органной патологии и очагов нейтрофильной инфильтра-

ции в паренхиме легких не отмечалось.

В респираторном отделе легких встречались мелкие зоны ателектазов и дистелектазов, часть альвеолярных ходов формировала мелкие эмфизематозно измененные сегменты незначительного размера. Однако с учетом исключения из круга морфологического исследования тканей с элементами баротравмы, эмфизематозно измененные участки ткани могут быть расценены как признаки объективного характера, вызванные воздействием УПП в условиях пылевых производственных факторов.

В отдельных ацинусах встречались скопления макрофагов, немногочисленные лимфоциты. Макрофаги были диффузно расположены в легких, имели крупные размеры, в их цитоплазме присутствовали частицы угольной пыли в виде мелких скоплений и небольших глыбчатых фракций.

При сравнении объема макрофагов пылевой этиологии и макрофагов гнойного воспалительного процесса можно говорить, что макрофаги при УПП характеризовались более крупными размерами (в норме площадь макрофагов колеблется от 120,3 до 340 мкм², тогда как у работников основных профессий в угольной промышленности – от 180,1 до 560,2 мкм²). Несмотря на отложение пылевых частиц в легких, четко сформированных типичных пылевых гранулам в данном стажевом периоде (1 – 5 лет) не выявлено.

В легких шахтеров со стажем работы 1 – 5 лет были обнаружены изменения гемодинамической системы. Стенки сосудов легочной и бронхиальной артерии всех исследуемых калибров были утолщены за счет гипертрофии гладкомышечных клеток (табл. 3). В периваскулярных пространствах сосудов (от 50 до 250 мкм) отмечалось разрастание рыхлой фиброзной ткани.

Таблица 3 – Морфометрический анализ сосудов легких у шахтеров с разным стажем работы

Группа	Толщина стенки сосуда, мкм		Площадь эндотелиоцитов сосуда, мкм ²		Толщина периваскулярного фиброза, мкм	
	М±σ	U-крит. Манна-Уитни, p	М±σ	U-крит. Манна-Уитни, p	М±σ	U-крит. Манна-Уитни, p
Сосуды диаметром до 50 мкм						
1-я группа	7,43±1,60	U=-7,74 p=0,001	38,66±4,48	U=-3,1 p=0,002	12,01±3,59	U=-4,69 p=0,001
2-я группа	7,36±2,74	U=-9,78 p=0,001	39,1±7,18	U=-3,24 p=0,001	10,11±3,35	U=-5,14 p=0,001
3-я группа	13,17±12,68	U=-8,27 p=0,001	70,49±1,74	U=-3,10 p=0,002	13,66±8,99	U=-4,88 p=0,001
4-я группа	27,32±25,94	U=-8,49 p=0,001	42,34±15,39	U=-3,10 p=0,002	12,81±2,86	U=-4,88 p=0,001
Контрольная группа	2,61±0,95	-	9,22±1,86	-	2,51±0,53	-
Сосуды диаметром от 50 до 100 мкм (артериолы)						
1-я группа	9,49±3,77	U=-7,75 p=0,001	48,95±4,63	U=-2,88 p=0,004	14,7±4,9	U=-7,23 p=0,001
2-я группа	14,62±5,62	U=-8,10 p=0,001	44,7±13,1	U=-3,00 p=0,003	19,07±8,27	U=-7,19 p=0,001
3-я группа	33,99±10,02	U=-8,18 p=0,001	60,05±10,76	U=-3,10 p=0,002	33,74±11,4	U=-7,19 p=0,001
4-я группа	10,67±3,14	U=-6,49 p=0,001	35,94±1,09	U=-2,88 p=0,004	20,97±5,65	U=-6,77 p=0,001

Контрольная группа	3,61±1,07	-	8,95±1,31	-	2,53±0,88	-
Сосуды диаметром от 100 до 250 мкм (артерии)						
1-я группа	10,94±2,33	U=-5,83 p=0,001	55,18±2,09	U=-2,74 p=0,006	32,86±11,41	U=-5,48 p=0,001
2-я группа	26,89±25,12	U=-7,69 p=0,001	49,52±5,8	U=-2,88 p=0,004	39,37±21,45	U=-7,03 p=0,001
3-я группа	37,5±7,16	U=-7,63 p=0,001	43,86±15,52	U=-3,10 p=0,002	39,08±6,97	U=-6,61 p=0,001
4-я группа	18,65±4,69	U=-6,76 p=0,001	35,18±6,48	U=-2,88 p=0,004	22,47±9,1	U=-6,07 p=0,001
Контрольная группа	5,61±1,43	-	8,62±3,83	-	3,67±2,23	-

Примечание. Здесь и далее: 1-я группа – стаж 1 – 5 лет; 2-я группа – стаж 6 – 11 лет; 3-я группа – стаж 12 – 20 лет; 4-я группа – стаж более 20 лет.

В бронхах различных генераций обнаруживались начальные изменения в виде изменения толщины слизистой оболочки и мышечного слоя, изменения базальной мембраны и подслизистого железистого аппарата.

Слизистая оболочка бронхов мелкого калибра имела относительно сохранную структуру с эпителием респираторного типа (призматический тип). Однако следует отметить, что в части бронхов эпителий был слущен в просвет, имел несколько уплощенный вид относительно показателей контрольной группы.

Одним из манифестных признаков у шахтеров со стажем работы 1 – 5 лет было утолщение базальной мембраны и собственной пластинки слизистой оболочки бронхов (табл. 4), что, несомненно, влияло на трофику эпителиальной ткани и указывало на прогрессирующий склероз в стенках хрящевых бронхов всех калибров.

Таблица 4 – Морфометрический анализ бронхов у шахтеров с разным стажем работы

Группа	Толщина слизистой оболочки бронха, мкм		Толщина стенки бронха, мкм		Толщина перибронхиального фиброза, мкм	
	M±σ	U-крит. Манна-Уитни, p	M±σ	U-крит. Манна-Уитни, p	M±σ	U-крит. Манна-Уитни, p
Бронхи диаметром до 500 мкм						
1-я группа	13,69±9,62	U=-7,26 p=0,001	46,21±10,9	U=-6,87 p=0,001	38,97±5,18	U=-5,41 p=0,001
2-я группа	13,15±7,69	U=-11,33 p=0,001	39,45±24,68	U=-4,85 p=0,001	38,18±25,02	U=-6,91 p=0,001
3-я группа	6,9±6,96	U=-11,14 p=0,001	44,43±23,74	U=-6,41 p=0,001	43,69±28,06	U=-6,9 p=0,001
4-я группа	7,62±1,78	U=-8,55 p=0,001	35,37±16,85	U=-2,65 p=0,008	37,85±6,05	U=-5,41 p=0,000
Контрольная группа	33,0±6,53	-	21,38±8,07		9,19±30,6	-
Бронхи диаметром от 500 до 1500 мкм						
1-я группа	10,32±5,19	U=-10,08 p=0,001	54,51±22,17	U=-5,91 p=0,001	90,42±31,33	U=-7,12 p=0,001
2-я группа	19,71±5,45	U=-5,99 p=0,001	67,14±23,47	U=-4,70 p=0,001	77,6±23,4	U=-5,48 p=0,001

3-я группа	9,46±3,38	U=-5,04 p=0,001	141,66±11,43	U=-4,99 p=0,001	149,65±38,95	U=-4,44 p=0,001
4-я группа	13,81±4,61	U=-6,66 p=0,000	176,59±24,93	U=-6,71 p=0,001	111,1±51,57	U=-6,94 p=0,001
Контрольная группа	52,66±30,74	-	38,15±30,95	-	7,33±1,41	-

Корреляционный анализ выявил значимые умеренные прямые связи между толщиной стенки сосуда и толщиной периваскулярного фиброза в сосудах диаметром до 50 мкм ($r_s=0,472$, $p=0,008$) и от 50 до 100 мкм ($r_s=0,690$, $p=0,001$); значимые умеренные обратные связи между толщиной перибронхиального фиброза и толщиной стенки ($r_s=-0,538$, $p=0,001$), между толщиной перибронхиального фиброза и толщиной слизистой оболочки ($r_s=-0,387$, $p=0,001$) в бронхах диаметром от 500 до 1500 мкм.

По мере увеличения стажа работы шахтеров до 6 – 11 лет отмечались нарастающие признаки изменений структур легочного гистиона с прогрессирующими дистрофическими и склеротическими изменениями. В респираторном отделе легких наблюдалось более значительное утолщение МАП, чем в контрольной группе. Утолщение МАП носило генерализованный характер, причиной которого был прогрессирующий фиброз легочной ткани.

В легких на фоне фибропластических изменений формировались зоны викарной эмфиземы, часть альвеол была с небольшими разрывами без воспалительных изменений. В некоторых зонах имелись клеточные скопления, состоящие из макрофагов, единичных лимфоцитов и различных гистиоцитов. В респираторном отделе легких встречались относительно крупные участки ателектазов и дистелектазов, часть альвеолярных ходов формировала хорошо визуализирующиеся очаги эмфиземы. В ацинусах легких встречались в значительном количестве макрофаги, лимфоциты, отмечалось наличие умеренного количества гемосидерофагов.

Продолжающееся воздействие УПП у шахтеров данной группы (стаж работы 6 – 11 лет) сопровождалось значительным изменением гемодинамической системы легких. Отмечались более выраженные изменения сосудов малого круга кровообращения. Сосуды легких разной генерации (от 50 до 250 мкм) были с более утолщенными стенками (в 2,8 – 4,8 раза) (см. табл. 3), чем в контрольной группе, и более измененными по сравнению с шахтерами со стажем работы 1 – 5 лет.

В сосудах калибром от 50 до 100 мкм толщина стенки была статистически значимо больше, чем в 1-й группе шахтеров ($U=-2,17$; $p=0,03$). В периваскулярных зонах отмечался фиброз разной плотности и объема с включениями пылевых частиц. Площадь фиброзной ткани в сосудистых зонах значительно превышала толщину стенки сосуда, включая все элементы сосудистого гистиона.

У шахтеров со стажем работы 6 – 11 лет в бронхах различных генераций выявлены более отчетливые как атрофические, так и гипертрофические изменения различных компонентов стенки. Бронхи были с отчетливыми утолщенными стенками, просветы их, несмотря на гипертрофию мышечной ткани, частично расширены, эпителиальный слой с явлениями субатрофии. Стенки бронхов были значительно утолщена (в 1,8 раза) (см. табл. 4). Воспалительные изменения, которые обуславливали бы количественные изменения толщины стенки бронхов, отсутствовали. То есть увеличение подземного стажа до 6 – 11 лет сопровождалось прогрессирующим ремоделированием бронхов в результате фиброобразования.

Вокруг бронхов отмечалось значительное по сравнению с ранними сроками работы в условиях пылевой нагрузки разрастание фиброзной ткани, которая формировала четкие перибронхиальные муфты. При этом площадь перибронхиальной фиброзной ткани превышала толщину стенки бронхов, включая слизистый, мышечный и адвентициальный слои.

В волокнистой ткани присутствовали более массивные пылевые отложения, располагающиеся в тех или иных сегментах бронхов ассиметрично и изолированно по отношению к стенкам бронхов. Толщина слизистой оболочки бронхов всех калибров в группе шахтеров со стажем работы 6 – 11 лет была значимо меньше аналогичных показателей контрольной группы ($U=-11,33$; $p=0,001$; $U=-5,99$; $p=0,001$).

Корреляционный анализ выявил значимые сильные и умеренные прямые связи между толщиной стенки сосуда и толщиной периваскулярного фиброза в сосудах диаметром до 50 мкм ($r_s=0,504$; $p=0,001$), от 50 до 100 мкм ($r_s=0,867$; $p=0,001$) и от 100 до 250 мкм ($r_s=0,428$; $p=0,001$); значимые умеренные прямые связи между толщиной перибронхиального фиброза и толщиной стенки в бронхах диаметром до 500 мкм ($r_s=0,319$; $p=0,002$) и от 500 до 1500 мкм ($r_s=0,645$; $p=0,002$). Для бронхов диаметром свыше 500 мкм выявлена значимая умеренная обратная корреляционная связь между толщиной слизистой оболочки и толщиной перибронхиального фиброза ($r_s=-0,482$; $p=0,032$), а также толщиной слизистой оболочки и толщиной стенки бронха ($r_s=-0,628$; $p=0,003$).

При увеличении стажа работы до 20 лет отчетливо регистрировалась динамика прогрессирующих морфологических изменений структурных составляющих легочного гистона. Со стороны слизистой оболочки бронхов отмечались субатрофические изменения, в мышечном слое бронхов имелись выраженные гипертрофические изменения.

В сосудах легких выявлялись гипертрофические и склеротические изменения, увеличение количественных показателей эндотелиальной выстилки. В легких на фоне массивных пылевых отложений формировались крупноочаговые участки ателектазов и дистелектазов с тенденцией к формированию зон пневмосклероза. В фиброзную трансформацию была вовлечена часть бронхов, средние и мелкие сосуды легких, плевры.

В просвете альвеол присутствовали макрофаги и скопления гемосидерофагов, что может служить диагностическим признаком формирующихся гранулем. Межалвеолярные перегородки были резко утолщенными (в 2,5 раза) по сравнению с контрольными значениями за счет развития фиброзной ткани с лимфоцитарными элементами и отложениями пылевых частиц, но в меньшей степени, чем в группе шахтеров со стажем работы 6 – 11 лет за счет сформированного склероза.

Сосуды всех калибров были с резко утолщенными стенками (в 5 – 9,4 раза) относительно контрольных значений, а также показателей шахтеров со стажем работы 6 – 11 лет. В сосудах диаметром 50 – 100 мкм размеры зон фиброза были увеличены относительно показателей шахтеров со стажем работы 6 – 11 лет ($U=-5,4$, $p=0,001$).

В периваскулярных пространствах частицы пыли располагались циркулярно с формированием «луковичных» структур. Пылевые частицы в виде крупных солидных зон были расположены между соединительнотканными элементами, тесно прилежали к адвентициальным элементам сосудов.

Бронхи дилатированы с резким утолщением стенок за счет гипертрофии мышечного слоя. Между отдельными мышечными клетками отмечалось разрастание тонких соединительнотканых прослоек. Наряду с формированием соединительнотканых структур в бронхах отмечались признаки дезорганизации фиброзного каркаса с дегенерацией коллагеновых волокон.

Слизистая оболочка бронхов всех калибров была резко уплощена относительно предыдущей группы шахтеров (стаж 6 – 11 лет) ($U=-6,3$, $p=0,001$; $U=-4,2$, $p=0,001$) за счет уплощения до кубического эпителия.

В группе шахтеров со стажем более 20 лет количественные показатели вновь изменялись в сторону увеличения. Характерным было утолщение бронхиальной стенки, которая у шахтеров была значительно больше (в 2 – 3,7 раза), чем в группе контроля (см. табл. 4). В перибронхиальных пространствах при стаже работы более 20 лет располагались массивные отложения пыли в виде крупных конгломератов с «вихревыми» элементами пылевых включений, крупные очаги склероза. Часть мелких бронхов значительно деформиро-

вана, просветы их сужены за счет перибронхиального фибропластического процесса, особенно выраженного в бронхах калибром от 500 мкм. Стенки бронхов у шахтеров со стажем работы более 20 лет были значительно утолщены относительно контрольной группы и группы со стажем до 20 лет. В бронхах диаметром от 500 до 1500 мкм изменение параметров (в 4, 6 раза) ($U=-4$, $p=0,001$) происходило за счет выраженных фибропластических изменений в перибронхиальной ткани и склероза мышечного слоя бронхов

Реорганизация дыхательной системы у шахтеров с длительным стажем работы в подземных условиях (более 20 лет) характеризовалась выраженными патологическими изменениями различного характера (атрофия, гипертрофия, дистрофия) всех структурных элементов легочного гистиона. Отмечались фибропластические изменения с крупными очагами склероза. В просветах альвеол присутствовали макрофаги, а также значительно увеличенное количество гемосидерофагов, немногочисленные клетки лимфоидного ряда и пылевые частицы. В сосудах легких отмечалось выраженное разрастание соединительной ткани.

Корреляционный анализ выявил значимые сильные и умеренные прямые связи между толщиной стенки сосуда и толщиной периваскулярного фиброза в сосудах диаметром до 50 мкм ($r_s=0,519$, $p=0,001$) и от 50 до 100 мкм ($r_s=0,755$, $p=0,001$). В бронхах диаметром до 500 мкм найдена значимая сильная прямая корреляционная связь между толщиной стенки бронха и толщиной перибронхиального фиброза ($r_s=0,711$, $p=0,001$).

Цитологический анализ бронхиальной выстилки. В бронхиальных мазках-отпечатках у шахтеров, по сравнению с нормой, статистически значимо снижалось разнообразие клеточных элементов, резко увеличивалось количество активно фагоцитирующих альвеолярных макрофагов. Отмечалось усиление дистрофии слущенных клеток, появлялись метаплазированные клетки эпителия, но при этом отсутствовали нейтрофильные гранулоциты, характерные для инфекционного бронхита. Наиболее характерным в бронхиальных мазках-отпечатках у шахтеров было обнаружение очень большого числа альвеолярных макрофагов в виде клеток с несколькими ядрами и очень обильной цитоплазмой, в разной степени «загруженной» пылевыми и угольными частицами.

Площади кониофагов в контроле варьировались от 121,4 мкм до 325,3 мкм (в среднем 172 мкм), а у шахтеров – от 174,9 до 552,1 мкм (в среднем – 374,6 мкм). Эти данные подтверждались усилением экспрессии панмакрофагального маркера НАМ-56 у шахтеров.

Обнаруженное при цитологическом исследовании у шахтеров резкое увеличение количества, размеров и «нагруженности» пылевыми частицами цитоплазмы альвеолярных макрофагов (так называемых «пылевых клеток» или «кониофагов»), дистрофия и метаплазия бронхиальных клеток однозначно свидетельствуют об имеющемся пневмокониотическом процессе, несмотря на отсутствие при этом его клинических проявлений.

Патоморфологические изменения сердечно-сосудистой системы у шахтеров в различных стажевых группах. Структурная организация сердечной мышцы во всех изученных группах шахтеров с различным стажем была полностью сохранена; грубых органических изменений, дисметаболических и атеросклеротических повреждений не отмечалось. Мышечные волокна формировали четкие параллельно расположенные мышечные пучки, без элементов воспаления, а также без посттравматических повреждений.

Мышечная ткань сердца у шахтеров со стажем работы 1 – 5 лет была представлена умеренно гипертрофированными кардиомиоцитами по сравнению с контрольной группой ($U=-11,88$, $p=0,001$). В перинуклеарных пространствах части кардиомиоцитов отмечались немногочисленные мелкие скопления гранул желтовато-коричневого цвета (липофусциновые гранулы). Следует отметить, что гранулы липофусцина полностью отсутствовали в группе контроля. Между отдельными мышечными пучками отмечалось наличие тонких соединительнотканых прослоек с единичными лимфоидными элементами.

Кровеносные сосуды сердечной мышцы у шахтеров этой группы были различного калибра с относительно утолщенными стенками при сравнении с контрольной группой

(табл. 5). Изменение количественных характеристик происходило за счет гипертрофии гладкомышечной оболочки (от $U=-3,20$, $p=0,001$; до $U=-5,79$; $p=0,001$). Отмечалось статистически значимое увеличение площади эндотелиальных клеток в сосудах разных калибров.

Таблица 5 – Морфометрический анализ сосудов сердца у шахтеров с разным стажем работы

Группа	Толщина стенки сосуда, мкм		Площадь эндотелиоцитов сосуда, мкм ²		Толщина периваскулярного фиброза, мкм	
	М±σ	U-крит. Манна-Уитни, p	М±σ	U-крит. Манна-Уитни, p	М±σ	U-крит. Манна-Уитни, p
Сосуды диаметром до 50 мкм						
1-я группа	8,6±3,43	U=-3,20 p=0,001	21,14±16,17	U=-2,05 p=0,04	30,46±20,92	U=-5,09 p=0,001
2-я группа	9,42±4,65	U=-5,39 p=0,001	53,24±25,09	U=-4,22 p=0,001	16,17±7,95	U=-6,6 p=0,001
3-я группа	12,88±4,56	U=-7,15 p=0,001	50,13±18,93	U=-4,66 p=0,001	23,94±7,85	U=-9,83 p=0,001
4-я группа	8,07±2,01	U=-4,69 p=0,001	44,88±11,44	U=-3,97 p=0,001	19,79±7,0	U=-8,16 p=0,001
Контрольная группа	5,95±1,32	-	7,79±1,37	-	9,48±1,5	-
Сосуды диаметром от 50 до 100 мкм (артериолы)						
1-я группа	12,19±2,47	U=-5,79 p=0,001	38,9±10,99	U=-3,04 p=0,002	33,57±18,17	U=-5,18 p=0,001
2-я группа	15,8±5,26	U=-12,4 p=0,001	50,95±27,17	U=-5,07 p=0,001	28,68±9,58	U=-12,46 p=0,001
3-я группа	16,34±7,16	U=-7,78 p=0,001	46,92±10,25	U=-4,48 p=0,001	37,41±18,48	U=-10,66 p=0,001
4-я группа	15,31±2,74	U=-6,74 p=0,001	54,54±9,86	U=-3,91 p=0,001	34,94±12,33	U=-7,18 p=0,001
Контрольная группа	8,76±0,87	-	21,4±9,74	-	13,09±3,02	-
Сосуды диаметром от 100 до 250 мкм (артерии)						
1-я группа	18,15±9,82	U=-2,33 p=0,001	32,52±10,26	U=-2,37 p=0,018	21,54±9,83	U=-5,48 p=0,001
2-я группа	17,58±5,81	U=-5,06 p=0,001	48,77±17,57	U=-4,13 p=0,001	36,29±14,8	U=-9,95 p=0,001
3-я группа	22,25±10,27	U=-6,21 p=0,001	52,48±16,62	U=-5,08 p=0,001	50,86±33,99	U=-9,73 p=0,001
4-я группа	29,96±12,45	U=-8,16 p=0,001	59,0±2,52	U=-4,1 p=0,001	77,27±22,78	U=-8,23 p=0,001
Контрольная группа	13,27±2,94	-	22,46±9,35	-	13,96±2,78	-

Увеличение трудового стажа до 6 – 11 лет сопровождалось прогрессирующими изменениями сердечной мышцы, которые носили диспропорциональный характер для стромального и паренхиматозного компонентов; отмечалось нарастание дисметаболических изменений. У шахтеров этой группы выявлена прогрессирующая гипертрофия кардиомиоцитов относительно контроля ($U=-13,29$, $p=0,001$), а также группы шахтеров со стажем 1 – 5 лет ($U=-7,3$, $p=0,001$). В перинуклеарных пространствах кардиомиоцитов присут-

существовали крупные скопления липофусциновых гранул. Количественное содержание их было значительно больше, размеры скоплений также увеличены по сравнению с группой со стажем 1 – 5 лет ($U=-2,6$, $p=0,009$).

Между мышечными пучками встречались более широкие соединительнотканые поля с единичными лимфоидными элементами и запаянными в них сосудами. Сосуды в данной группе были с резко утолщенными стенками за счет гипертрофии мышечной оболочки в мелких (до 50 мкм) и крупных (до 250 мкм) сосудах ($U=-3,5$, $p=0,001$).

В миокарде разных отделов сердца у шахтеров со стажем работы 6 – 11 лет встречались более расширенные участки метаболических повреждений, которые подтверждались фрагментацией кардиомиоцитов, а также патологической извитостью некоторых волокон. Следует отметить, что изменения коронарных сосудов в данной группе шахтеров отсутствовали, воспаления также не отмечалось.

Корреляционный анализ в группе шахтеров со стажем 6 – 11 лет выявил значимые умеренные и слабые прямые связи между толщиной стенки сосуда и толщиной периваскулярного фиброза в сосудах диаметром до 50 мкм ($r_s=0,525$, $p=0,001$), от 50 до 100 мкм ($r_s=0,536$, $p=0,001$) и от 100 до 250 мкм ($r_s=0,277$, $p=0,001$); значимую умеренную прямую связь между площадью липофусцина и диаметром кардиомиоцитов ($r_s=0,519$, $p=0,001$).

С увеличением стажа работы до 20 лет происходило увеличение массы сердца до 530 – 580 г. Гипертрофия кардиомиоцитов была статистически значимой относительно контрольной группы ($U=-13,55$, $p=0,001$). В перинуклеарной зоне в большей части кардиомиоцитов (до 80 – 90%) имелись крупные отложения липофусцина, формирующие околоядерный циркулярный «нимб». В межмышечных пространствах отмечались очаги заметного мелкосетчатого кардиосклероза.

Сосуды характеризовались резко утолщенными стенками относительно контрольной группы (см. табл. 5), а также показателей группы шахтеров со стажем 6 – 11 лет (для сосудов диаметром до 50 мкм, $U=-7,6$, $p=0,001$, и от 100 до 250 мкм, $U=-3,5$, $p=0,001$). Утолщение стенок носило симметричный, циркулярный характер за счет гипертрофии гладкомышечного слоя, а также склеротических изменений самих сосудов.

Фибропластическая трансформация в сердечной мышце носила другой характер, чем при миокардитах различной этиологии и ишемической болезни сердца, при которых склеротические изменения первоначально формируются в межмышечных массивах за счет некролиза/некроза кардиомиоцитов.

Корреляционный анализ в группе шахтеров со стажем до 20 лет выявил значимые сильные и умеренные прямые связи между толщиной стенки сосуда и толщиной периваскулярного фиброза в сосудах диаметром до 50 мкм ($r_s=0,490$, $p=0,001$) и от 100 до 250 мкм ($r_s=0,764$, $p=0,001$). В сосудах диаметром 100 – 250 мкм выявлена значимая умеренная прямая корреляционная связь между толщиной периваскулярного фиброза и площадью эндотелиоцитов ($r_s=0,566$, $p=0,044$).

Увеличение стажа работы в условиях пылевого воздействия более 20 лет способствовало дальнейшим изменениям сердечной мышцы, которые носили характер дистрофических и атрофических – от умеренно до резко выраженных. Гипертрофия кардиомиоцитов была манифестной при сравнении с контролем ($U=-9,30$; $p=0,001$). Однако диаметр кардиомиоцитов был несколько меньше, чем у шахтеров со стажем 12 – 20 лет, что указывало на превалирование атрофических изменений в мышечной ткани ($U=-4,8$ $p=0,001$).

В перинуклеарной области всех кардиомиоцитах имелись крупные отчетливо прослеживающиеся отложения зерен липофусцина, которые занимали значительный объем клеток. Площадь отложения липофусцина по отношению к цитоплазме составляла приблизительно 40 – 50 %.

Сосуды межмышечных пространств имели резко утолщенные стенки с выраженными признаками периваскулярного фиброза относительно контрольной группы. Относительно группы шахтеров со стажем до 20 лет при воздействии УПП сосуды до 50 мкм были не-

сколько уменьшены ($U=-8,8$; $p=0,001$), от 100 до 250 мкм – значительно утолщены ($U=-4,3$; $p=0,001$). Относительно группы до 20 лет стажа периваскулярный фиброз был несколько меньше в сосудах до 50 мкм ($U=-4,2$; $p=0,001$) и значительно прогрессировал в сосудах от 100 до 250 мкм ($U=-6,5$; $p=0,001$).

Можно констатировать, что в условиях воздействия УПП более 20 лет в сердечной мышце происходят выраженные изменения с планомерной заместительной фиброзной перестройкой, локализующейся преимущественно в периваскулярных зонах. Характер ремоделирования сосудов аналогичен таковому в респираторной системе, где причинами сужения сосудов были такие факторы, как гипертрофия гладкомышечных клеток и увеличение объема клеток эндотелия. При этом воспалительные и атеросклеротические изменения отсутствовали.

Корреляционный анализ в группе шахтеров со стажем работы более 20 лет выявил умеренные прямые связи между толщиной стенки сосуда и толщиной периваскулярного фиброза в сосудах диаметром до 50 мкм ($r_s=0,259$, $p=0,013$) и от 50 до 100 мкм ($r_s=0,557$, $p=0,009$).

Патоморфологические изменения печени у шахтеров в различных стажевых группах. Во всех исследуемых образцах печени гистологическая структура органа была полностью сохранена. Четко прослеживались все гистиоидные элементы – от гепатоцита до печеночной дольки. Гепатоциты у шахтеров со стажем работы от 1 до 5 лет имели слабо выраженные признаки зернистой и мелкокапельной жировой дистрофии. Лишь в отдельных печеночных дольках отмечались признаки умеренно выраженной дистрофии гепатоцитов. Цитоплазма гепатоцитов содержала мелкие оксифильные гранулы. Следует отметить, что среди гепатоцитов с признаками зернистой дистрофии встречались немногочисленные баллонообразно трансформированные гепатоциты с положительной окраской на судан, что может говорить об их жировой дистрофии. Площадь гепатоцитов у шахтеров со стажем 1 – 5 лет была значительно больше таковой в контрольной группе (табл. 6).

Синусоиды были несколько расширены, содержание клеток Купфера было повышено. В некоторых синусоидах встречались единичные эозинофилы. Портальные тракты незначительно расширены относительно контрольной группы ($U=-3,41$, $p=0,001$) за счет умеренного отека, а также слабо выраженного разрастания рыхлой волокнистой соединительной ткани без формирования пучковой структуры, полей склероза без деформации элементов портального тракта.

Таблица 6 – Морфометрический анализ печени у шахтеров с разным стажем работы

Группа	Площадь гепатоцитов, мкм ²		Площадь портального тракта, мкм ²		Площадь центральной вены, мкм ²	
	М±σ	U-крит. Манна-Уитни, p	М±σ	U-крит. Манна-Уитни, p	М±σ	U-крит. Манна-Уитни, p
1-я группа	380,94±168,15	U=-12,78 p=0,001	54687,47±48900,54	U=-3,41 p=0,001	18752,58±6399,0	U=-0,20 p=0,084
2-я группа	475,14±228,69	U=-8,90 p=0,001	81066,94±59189,23	U=-5,06 p=0,001	41619,03±28125,34	U=-3,11 p=0,002
3-я группа	604,13±160,55	U=-13,20 p=0,001	152169,91±92934,56	U=-5,75 p=0,001	35073,94±22233,92	U=-3,22 p=0,001
4-я группа	1049,86±258,94	U=-8,15 p=0,001	227395,78±66566,19	U=-3,67 p=0,001	45272,25±28453,8	U=-2,6 p=0,009
Контрольная группа	154,94±34,58	-	22609,44±16153,65	-	13470,46±9813,66	-

Сосуды портальных трактов артериального типа всех исследуемых калибров были с некоторым утолщением стенок по сравнению с контрольной группой ($U=-6,09$, $p=0,001$; $U=-12,38$, $p=0,001$; $U=-9,52$, $p=0,001$), преимущественно за счет гипертрофии мышечного слоя и периваскулярного разрастания фиброзной ткани. Стенки венозных сосудов были также несколько утолщены.

Корреляционный анализ в группе шахтеров со стажем от 1 – 5 лет выявил значимую сильную прямую связь между площадью центральной вены и площадью портального тракта ($r_s=0,804$, $p=0,002$).

Изменения печени у шахтеров со стажем 6 – 11 лет характеризовались усилением процесса фиброобразования портальных трактов и сосудов. Выявлены признаки выраженных дистрофических изменений гепатоцитов и фибропластической трансформации портальных трактов. Гепатоциты имели выраженные признаки зернистой и жировой дистрофии. Цитоплазма гепатоцитов содержала четкие оксифильные белковые гранулы, в части клеток цитоплазма была вспенена, содержала мелкие вакуоли. Некоторые гепатоциты были в преднекротической и некробиотической стадии.

Синусоиды были резко расширенными; отмечалась гиперплазия клеток Купфера, а также эндотелиальных клеток. В некоторых синусоидах встречались лимфоидные элементы и немногочисленные эозинофилы. Портальные тракты умеренно расширены за счет разрастания рыхлой волокнистой соединительной ткани как по сравнению с контрольной группой ($U=-5,06$, $p=0,001$), так и с группой шахтеров со стажем работы 1 – 5 лет ($U=-2,7$, $p=0,008$). Сосуды портального тракта были с резко утолщенными стенками за счет гиалиноза и фиброза. Корреляционный анализ в группе шахтеров со стажем 6 – 11 лет выявил значимую умеренную прямую связь между толщиной стенки сосуда и площадью эндотелиоцитов в сосудах диаметром до 50 мкм ($r_s=0,636$, $p=0,011$), между площадью гепатоцита и площадью портального тракта ($r_s=0,315$, $p=0,048$).

В дальнейшем в печени прогрессировали дистрофические изменения различного типа. В большей части печеночных долек имелись четкие признаки баллонообразной дистрофии; данные гепатоциты были увеличены в объеме. Отмечалась положительная окраска на липиды (судан 3). Данные изменения можно с уверенностью трактовать как жировую дистрофию части гепатоцитов. Гепатоциты в состоянии жировой дистрофии локализовались преимущественно в краевых зонах печеночной долики, в перипортальной области. Большая часть гепатоцитов была с признаками белковой (зернистой) дистрофии. При анамнестическом опросе близких родственников погибших шахтеров был исключен токсический фактор (алкогольная интоксикация, хронический алкоголизм, наркомания) изменений в печени.

Синусоиды печеночной долики были резко расширены. Имелись многочисленные увеличенные в размерах клетки Купфера с гиперхромными ядрами. Портальные тракты были резко расширены за счет разрастания рыхлой оформленной фиброзной ткани относительно значений группы шахтеров со стажем 6 – 11 лет ($U=-3,6$, $p=0,001$). Часть портальных трактов сближены друг с другом. В портальных трактах отмечалась скудная или умеренно выраженная лимфоцитарная инфильтрация с примесью немногочисленных эозинофилов. Инфильтрация не выходила за пределы терминальной пластинки портального тракта.

Корреляционный анализ выявил значимую умеренную прямую связь между площадью портального тракта и площадью центральной вены ($r_s=0,664$, $p=0,007$).

При исследовании печени шахтеров со стажем более 20 лет отмечалось сохранение долькового и балочного строения органа. Гепатоциты характеризовались прогрессирующими дистрофическими изменениями белкового и жирового характера. Площадь гепатоцитов была увеличена как относительно контрольной группы ($U=-8,15$, $p=0,001$), так и группы шахтеров до 20 лет ($U=-7,8$, $p=0,001$).

В цитоплазме гепатоцитов присутствовали гранулы желто-коричневого цвета (внутри-

клеточный холестаза). Отдельные гепатоциты были с явлениями некробиоза. Синусоиды были резко расширенными с выраженной гиперплазией клеток Купфера. На отдельных участках встречались единичные зернистые лейкоциты и эозинофилы.

Портальные тракты были увеличены в размерах с умеренной лимфоплазмоцитарной инфильтрацией с примесью небольшого количества зернистых лейкоцитов. Площадь портальных трактов была статистически значимо больше относительно предыдущей группы шахтеров ($U=-2,1$, $p=0,04$). На отдельных участках отмечалось сближение части портальных трактов с формированием зон фиброза.

Сосуды портальных трактов характеризовались утолщенными стенками за счет плазморрагий. Эндотелий сосудов всех калибров набухший, площадь его резко увеличена ($U=-3,36$, $p=0,001$; $U=-3,13$, $p=0,002$; $U=-3,25$, $p=0,001$). Отмечалась выраженная гипертрофия эндотелия относительно значений предыдущей группы в сосудах от 50 до 250 мкм ($U=-3,7$, $p=0,001$; $U=-3,7$, $p=0,001$).

Патоморфологические изменения почек у шахтеров в различных стажевых группах. Строение почек у шахтеров со стажем работы 1 – 5 лет было сохранено. Клубочки были одинакового размера, незначительно увеличены относительно контрольных показателей ($U=-4,71$, $p=0,001$) (табл. 7). Стенки капиллярных петель были утолщены, просветы капсул Шумлянско-Боумана незначительно расширены. Объем и количество мезангиальных клеток сосудистого сплетения были немного увеличены. Толщина капсулы увеличена.

Таблица 7 – Морфометрический анализ нефроцитов и клубочков почек у шахтеров разных стажевых групп

Группа	Площадь клубочка, мкм ²		Площадь нефроцита, мкм ²	
	М±σ	U-крит. Манна-Уитни, p	М±σ	U-крит. Манна-Уитни, p
1-я группа	49018,03±14722,64	U=-4,71 p=0,001	202,83±69,94	U=-10,28 p=0,001
2-я группа	63837,97±12527,11	U=-6,2 p=0,001	313,63±105,53	U=-10,56 p=0,001
3-я группа	60789,22±21681,18	U=-5,83 p=0,001	326,91±141,83	U=-8,50 p=0,001
4-я группа	63048,46±10161,13	U=-3,74 p=0,001	405,21±48,62	U=-5,04 p=0,001
Контрольная группа	29218,3±5531,32	-	114,59±28,02	-

Корреляционный анализ в группе шахтеров со стажем работы 1 – 5 лет выявил значимую слабую обратную связь между толщиной стенки сосуда и толщиной периваскулярного фиброза в сосудах диаметром 50 – 100 мкм ($rs=-0,198$, $p=0,038$); значимую слабую прямую связь между толщиной периваскулярного фиброза и толщиной стенки ($rs=0,233$, $p=0,008$) в сосудах диаметром 100 – 250 мкм; значимую умеренную обратную связь между площадью клубочка и площадью нефроцита ($rs=-0,512$, $p=0,001$).

В микроструктуре почек при увеличении стажа работы до 6 – 11 лет выявлены дальнейшие изменения. Клубочки сохраняли одинаковые размеры, с незначительным изменением площади относительно контрольных значений ($U=-6,2$, $p=0,001$). Капиллярные петли были несколько расширенными, неравномерно полнокровными. Стенки капиллярных петель умеренно и/или резко утолщены в части капиллярных петель, просветы капсул Шумлянско-Боумана были более расширены, чем в предыдущей группе. Мезангиальные

клетки четко визуализировались в части капиллярных петель, отмечалось незначительное увеличение их количества и размеров. Капсула клубочков утолщена, частично гиалинизирована. Структура капсулы однородная, гомогенная. Площадь клеток нефроэпителия значительно превышала значения контрольной группы.

Наряду с изменениями паренхиматозными клетками почек имело место и изменение стромальных элементов, которые были системными. Сосуды крупного калибра резко утолщены за счет гипертрофии гладкомышечных клеток и выраженного периваскулярного фиброза.

В почках отмечались признаки тубуло-интерстициального компонента (ТИК): отек стромы, очаговый фиброз, скудная лимфоцитарная инфильтрация, склероз сосудов, дистрофия канальцев. Данные изменения можно характеризовать как умеренную степень изменений паренхиматозно-стромального компонента почек.

Корреляционный анализ выявил значимые умеренные прямые связи между толщиной стенки сосуда и толщиной периваскулярного фиброза в сосудах диаметром до 50 мкм ($r_s=0,362$, $p=0,001$), от 50 до 100 мкм ($r_s=0,556$, $p=0,001$) и от 100 до 250 мкм ($r_s=0,353$, $p=0,001$).

У шахтеров со стажем работы 12 – 20 лет строение почек сохранено. Клубочки были одинакового размера с неравномерно полнокровными капиллярными петлями, увеличены менее значительно, чем во 2-й группе шахтеров ($U=-2,2$, $p=0,027$), но более относительно контрольной группы. Стенки капиллярных петель умеренно утолщены, просветы капсул Шумлянско-Боумана более расширены, чем в предыдущей группе. Мезангиальные клетки четко визуализировались, в части капиллярных петель отмечалось незначительное увеличение клеток мезангиума. Капсула клубочков несколько утолщена, на отдельных участках гиалинизированная.

Сосуды от 50 до 250 мкм были более утолщенными относительно предыдущей группы ($U=-3,7$, $p=0,001$; $U=-5,9$, $p=0,001$) за счет прогрессирующей гипертрофии гладкомышечных клеток и выраженного периваскулярного фиброза.

По-прежнему регистрировались признаки тубуло-интерстициальных изменений (ТИК): отек стромы, очаговый фиброз, скудная лимфоцитарная инфильтрация, склероз сосудов, дистрофия канальцев. Данные изменения можно характеризовать как умеренную степень выраженности (++). Канальцев с диффузными дистрофическими изменениями нефроэпителия типа зернистой дистрофии было больше в дистальном отделе.

Корреляционный анализ выявил значимые умеренные прямые связи между толщиной стенки сосуда и толщиной периваскулярного фиброза в сосудах диаметром до 50 мкм ($r_s=0,459$, $p=0,001$) и от 100 до 250 мкм ($r_s=0,344$, $p=0,001$); значимую умеренную прямую связь между толщиной периваскулярного фиброза и площадью эндотелиоцитов в сосудах диаметром от 100 до 250 мкм ($r_s=0,319$, $p=0,002$) и от 500 до 1500 мкм ($r_s=0,627$, $p=0,039$). В почках найдена значимая умеренная прямая корреляционная связь между площадью нефрона и площадью клубочка ($r_s=0,310$, $p=0,032$).

Клубочки почек у шахтеров со стажем работы более 20 лет были увеличены относительно контрольных значений ($U=-3,74$, $p=0,001$) с незначительным утолщением отдельных капиллярных петель за счет пролиферации мезангиальных клеток. Встречались немногочисленные склерозированные клубочки.

В строме почки отмечалось наличие диффузно-очагового фиброза межканальцевого пространства. Канальцы характеризовались выраженными дистрофическими изменениями нефроэпителия типа зернистой дистрофии. Нефроэпителий с неровным апикальным краем, размеры его увеличены по сравнению с показателями контрольной группы ($U=-5,04$, $p=0,001$). В некоторых нефроэпителиоцитах встречались признаки кариорексиса.

Сосуды всех калибров почек были с резко утолщенными стенками за счет гипертрофии медиального слоя и фиброза сосудистой стенки. Относительно предыдущей группы статистически значимо были утолщены сосуды диаметром от 50 до 100 мкм ($U=-4,6$,

p=0,001). Корреляционный анализ позволил выявить значимые умеренные прямые связи между толщиной стенки сосуда и толщиной периваскулярного фиброза в сосудах диаметром до 50 мкм (rs=0,481, p=0,001), от 50 до 100 мкм (rs=0,648, p=0,043).

Патоморфологические изменения головного мозга у шахтеров в различных стажевых группах. Сосуды мелкого калибра в головном мозге шахтеров 1-й группы были с расширенными просветами и четкими признаками неравномерно выраженного полнокровия. Часть сосудов имели утолщенные стенки относительно контрольной группы за счет плазморрагий (табл. 8). Различия встречаемости случаев были статистически значимыми (U=-6,37, p=0,001). Отметим, что нами исследовались сосуды микроциркуляторного русла, которые определяли основную величину удельного сосудистого сопротивления и определяли общий уровень давления в системе кровообращения головного мозга.

Следует отметить, что во всех генерациях сосудов центральной нервной системы отмечались изменения клеток эндотелия: увеличение их размеров (см. табл. 8), изменения формы и увеличение контрастности ядер (U=-3,13, p=0,002; U=-3,42, p=0,001; U=-3,5, p=0,001). В периваскулярных зонах отмечалось наличие четко выраженного отека.

В части нервных клеток встречались признаки дегенеративных изменений в виде нейронофагии; наблюдался слабовыраженный очаговый глиоз. В мягкой мозговой оболочке отмечалось полнокровие сосудов с мелкими перивазальными кровоизлияниями, отчетливые признаки отека оболочки.

Таблица 8 – Морфометрический анализ сосудов головного мозга у шахтеров с разным стажем работы

Группа	Толщина стенки сосуда, мкм		Площадь эндотелиоцитов сосуда, мкм ²	
	M±σ	U-крит. Манна-Уитни, p	M±σ	U-крит. Манна-Уитни, p
Сосуды диаметром до 50 мкм				
1-я группа	5,0±2,01	U=-6,37 p=0,001	49,55±20,96	U=-3,13 p=0,002
2-я группа	6,77±1,87	U=-9,29 p=0,001	38,29±7,75	U=-3,61 p=0,001
3-я группа	6,54±2,16	U=-9,23 p=0,001	32,03±10,15	U=-3,24 p=0,001
4-я группа	6,65±2,14	U=-9,69 p=0,001	37,91±6,54	U=-3,55 p=0,001
Контрольная группа	2,83±0,99	-	3,16±1,93	-
Сосуды диаметром от 50 до 100 мкм (артериолы)				
1-я группа	6,9±1,87	U=-10,15 p=0,001	96,17±47,6	U=-3,04 p=0,002
2-я группа	8,0±2,01	U=-10,20 p=0,001	56,82±14,61	U=-3,42 p=0,001
3-я группа	7,92±4,8	U=-9,9 p=0,001	42,01±5,81	U=-3,24 p=0,001
4-я группа	7,31±1,75	U=-10,41 p=0,001	28,19±4,82	U=-3,33 p=0,001
Контрольная группа	3,34±1,4	-	5,79±3,59	-
Сосуды диаметром от 100 до 250 мкм (артерии)				
1-я группа	9,47±3,23	U=-10,7	51,69±25,19	U=-3,5

		p=0,001		p=0,001
2-я группа	9,8±4,38	U=-12,04 p=0,001	35,72±13,1	U=-3,81 p=0,001
3-я группа	7,4±2,87	U=-9,26 p=0,001	31,6±12,3	U=-3,35 p=0,001
4-я группа	15,58±4,16	U=-6,87 p=0,001	28,23±2,68	U=-3,08 p=0,002
Контрольная группа	3,36±1,21	-	8,22±8,31	-

В головном мозге шахтеров со стажем работы 6 – 11 лет отмечались четко выраженные признаки перипеллюлярного и периваскулярного отека умеренной степени. Сосуды характеризовались расширенными просветами, были полнокровными. Большая часть сосудов была с утолщенными стенками как относительно контрольной группы (см. табл. 8), так и 1-й группы шахтеров (сосуды калибром до 100 мкм, соответственно $U=-5,5$, $p=0,001$ и $U=-3,5$, $p=0,001$) за счет плазморрагий.

В части нервных клеток встречались признаки дегенеративных изменений в виде нейронофагии; отмечался очаговый глиоз, регистрировался перипеллюлярный отек. Встречались зоны «выпадения» нейронов.

Корреляционный анализ выявил значимую сильную прямую связь между толщиной стенки сосуда и площадью эндотелиоцитов в сосудах диаметром от 50 до 100 мкм ($r_s=0,782$, $p=0,008$).

В головном мозге шахтеров со стажем работы 12 – 20 лет сосуды всех калибров были с утолщенными стенками за счет плазморрагий и гипертрофии мышечного слоя. Отмечалось полнокровие сосудов и нечеткие признаки умеренно выраженного отека. Мягкая мозговая оболочка была несколько отечной, в ней присутствовали резко полнокровные сосуды.

Следует отметить, что сосуды головного мозга были с утолщенными стенками относительно контрольной группы ($U=-9,23$, $p=0,001$; $U=-9,9$, $p=0,001$; $U=-9,26$, $p=0,001$). Сосуды диаметром от 100 до 250 мкм утолщены более значительно по сравнению с показателями 2-й группы шахтеров ($U=-6,1$, $p=0,001$). В стенках сосудов отмечались плазморрагии. Регистрировался периваскулярный отек, местами выраженный. В периваскулярных зонах некоторых сосудов встречались немногочисленные лимфоидные элементы.

Нервные клетки на отдельных участках были частично сгруппированы. В части клеток отмечались умеренно выраженные дистрофические и некробиотические изменения. Ядра отдельных клеток были пикнотичными либо имели признаки рексиса. В нервных клетках встречались четкие признаки нейронофагии.

Со стороны стромальных, астроцитарных, элементов головного мозга встречались признаки очагового глиоза. Вокруг астроцитов отмечалась зона просветления (перипеллюлярный отек). Сосуды микроциркуляторного русла были расширенными, резко полнокровными. Корреляционный анализ выявил значимую умеренную прямую связь между толщиной стенки сосуда и площадью эндотелиоцитов в сосудах диаметром от 100 до 250 мкм ($r_s=0,636$, $p=0,048$).

В головном мозге шахтеров со стажем работы более 20 лет сосуды всех калибров характеризовались утолщенными стенками за счет плазморрагий и гипертрофии мышечного слоя. Сосуды диаметром от 100 до 250 мкм были статистически значимо утолщены относительно предыдущей группы ($U=-6,1$, $p=0,001$).

В периваскулярных зонах отмечался отек. Кроме того, в периваскулярных зонах некоторых сосудов встречались немногочисленные лимфоидные элементы. Эндотелиальные клетки в сосудах мозга четко визуализировались. Часть клеток была увеличена в объеме, с относительно крупными выбухающими ядрами. Часть ядер гиперхромных нервных клеток была частично сгруппирована на отдельных участках, формируя зоны очагового глио-

за. Ядра клеток пикнотичные, некоторые – с признаками рексиса. Общая площадь клеток в сосудах от 50 до 100 мкм была значимо ниже показателей предыдущей группы ($U=-3,5$, $p=0,001$), в сосудах до 50 мкм – больше, чем в предыдущей группе ($U=-2,3$, $p=0,021$).

В нервных клетках встречались четкие признаки нейронофагии. Со стороны стромальных, астроцитарных, элементов головного мозга отмечались признаки очагового глиоза с тесно прилежащими клетками астроглии. Мягкая мозговая оболочка головного мозга была отечной с резко полнокровными сосудами.

Морфологические изменения внутренних органов при экспериментальном антракосиликозе

Морфологические изменения бронхолегочной системы в динамике угольно-породного воздействия. Через 1 нед затравки УПП в легких отмечалось формирование минимальных, начальных реактивных изменений на пылевой фактор. Просветы альвеол были незначительно расширены, в них имелось значительное количество макрофагов, небольшое количество гемосидерофагов, лимфоцитов и единичных эозинофилов. В альвеолах и МАП наблюдалось скопление пылевых частиц.

Бронхи имели фестончатую форму за счет признаков бронхоспазма, с формированием псевдососочков, слизистая бронхов была выстлана высоким призматическим эпителием. В подслизистом слое имелись признаки отека и невыраженная лимфоплазмоцитарная инфильтрация с примесью макрофагов. В отдельных бронхах отмечались скопления клеток иммунной системы с формированием лимфоидных фолликулов. Мышечная пластинка была инфильтрирована лимфоплазмоцитарными элементами. В просвете бронхов имелись скопления частиц УПП. Плевра была несколько утолщена, на отдельных участках имелись небольшие скопления угольной пыли.

Через 3 нед эксперимента в респираторном отделе легких отмечались выраженные компенсаторно-приспособительные реакции на пылевое воздействие: значительно увеличилось количество инфильтратов, отмечалась выраженная макрофагальная реакция. На отдельных участках наблюдались формирования единичных клеточных гранул. Также имели место утолщение МАП, очаги дистелектазов и ателектазов, часть паренхимы легочной ткани была с очагами викарной эмфиземы.

Бронхи имели фестончатую поверхность с участками гиперплазии бокаловидных клеток; в просвете бронхов – слизистое содержимое. Бронхиальный эпителий существенно уменьшался в размерах. Интраэпителиально наблюдались лимфоплазмоцитарные элементы, базальная мембрана несколько утолщалась, подслизистый слой был с явлениями дезорганизации части коллагеновых волокон. В перибронхиальных пространствах наблюдались начальные признаки фиброза с элементами воспалительной инфильтрации. Плевра легких была несколько утолщена, местами расщеплена на отдельные сегменты, содержала частицы угольной пыли.

Через 6 нед затравки УПП в паренхиме легких сохранялись скопления лимфоидных элементов. В легких присутствовали частицы УПП, которые формировали крупные и средние скопления с четкими признаками формирования пылевых гранул. Отмечались обширные участки дистелектазов, в отдельных участках формировались ателектазы.

В просвете бронхов присутствовали значительные скопления пылевых частиц и слизи. Слизистая оболочка бронхов имела четкие признаки субатрофических изменений. Базальная мембрана бронхов была утолщена, патологически извилиста, частично фрагментирована. Изменения в структурных элементах бронхов и перибронхиальных пространствах носили более выраженный характер, чем на предыдущем сроке. В бронхах и перибронхиальных пространствах развивались прогрессирующие фибропластические изменения.

Через 9 нед в легких отмечалось уменьшение респираторной поверхности с четко выраженными зонами ателектазов и дистелектазов, в просвете альвеол присутствовали скопления большого количества пылевых частиц с формированием относительно крупных клеточных гранул.

Бронхи характеризовались уменьшением эпителиального пласта с четкими признаками формирования субатрофических изменений. Базальная мембрана бронхов значительно утолщена, извитая с дегенеративными изменениями. В перибронхиальных зонах прогрессировали признаки фиброза.

Через 12 нед экспериментальной затравки в дыхательной системе формировалась картина выраженного ПК: в легких наблюдались значительное утолщение МАП за счет пролиферативной активности гистиоцитарных элементов и скопления УПП. Формировались многочисленные гранулемы; наблюдалось диффузные склеротические изменения.

Проведенные экспериментальные исследования позволяют говорить о стадийности и системности развития пневмокониотических изменений на уровне легочного гистиона.

Морфологические изменения сердца в динамике угольно-породного воздействия. Через 1 нед эксперимента в сердце животных опытной группы отмечались начальные дистрофические изменения мышечных волокон. Часть волокон несколько увеличена в объеме с четкой поперечной исчерченностью. Отмечались полнокровие сосудов и межмышечный отек.

Через 3 нед затравки УПП отмечалась дистрофия кардиомиоцитов. В межмышечных пространствах наблюдались очаги лимфоидных элементов.

Через 6 нед в сердце развалились гипертрофические изменения кардиомиоцитов. В некоторых волокнах встречались зернистые конгломераты, что могло говорить о белковой дистрофии. В межмышечных пространствах встречались лимфоциты и плазмоциты.

Через 9 нед УПП затравки выявлялись обширные патологические изменения сердечной мышцы в виде очаговых зон повреждений (фрагментация отдельных волокон, усиление поперечной исчерченности, миолиз, глыбчатый очаговый распад части волокон). Между мышечными волокнами появлялись тонкие коллагеновые волокна на фоне очаговой лимфоцитарной инфильтрации.

Через 12 нед в сердце отмечалось разрастание рыхлой соединительной ткани (мелкосетчатый заместительный кардиосклероз), дистрофические изменения кардиомиоцитов с фрагментацией и миоцитолизом части кардиомиоцитов.

Морфологические изменения головного мозга крыс в динамике угольно-породного воздействия. При исследовании гистологической структуры головного мозга в контрольной группе животных патоморфологических изменений не выявлено, структура соответствовала норме.

Через 1 нед эксперимента отмечались минимальные признаки гипоксического поражения нейронов с явлениями перичеллюлярного отека и дистрофии. Клетки Пуркинье располагались небольшими группами симметрично астроцитарным элементам, не имели признаков поражения. В мягкой мозговой оболочке имелся умеренный отек.

Через 3 нед эксперимента отмечалась относительная гиперхромия ядер нейронов. Клетки Пуркинье мозжечка характеризовались минимальными признаками дегенерации и частичным зональным выпадением единичных клеток. В мягкой мозговой оболочке имелся отек, полнокровие сосудов микроциркуляции, очаговая лимфоцитарная инфильтрация.

Через 6 нед эксперимента с УПП патологические изменения со стороны ЦНС прогрессировали: нервные клетки были гипохромными, отмечались выраженные признаки перичеллюлярного отека и начальные явления нейронофагии. Отмечались зоны выпадения нейронов, очаговый глиоз. В мозжечке имелись более выраженные дегенеративные изменения клеток Пуркинье в сравнении с предыдущей стадией экспериментального исследования. В мягкой мозговой оболочке имелось выраженное полнокровие сосудов, мелкие перивазальные кровоизлияния и отек.

Через 9 нед эксперимента отмечалось усиление изменений паренхиматозных элементов головного мозга с пикнозом ядер нейронов, очаговым глиозом и выраженными признаками нейронофагии.

Через 12 нед экспериментального воздействия на головной мозг имелись выраженные

признаки нейронофагии, крупноочаговые выпадения нервных клеток, зоны прогрессирующего глиоза. Клетки Пуркиньи характеризовались выраженными дистрофическими изменениями со сморщиванием цитоплазмы и крупными зонами выпадения. В мягкой мозговой оболочке наблюдалась очаговая лимфоцитарная инфильтрация.

Морфологические изменения печени в динамике угольно-породного воздействия. Контрольная группа животных характеризовалась нормальным строением печени. Через 1 нед эксперимента с УПП отмечались расширения синусоидов, минимальная гиперплазия клеток макрофагальной системы. Гепатоциты имели признаки зернистой дистрофии слабо выраженного характера. В портальных трактах наблюдались слабовыраженные фибропластические изменения. Балочное и дольковое строение печени было сохранено, однако, несмотря на это, имелись признаки повышения функциональной активности паренхиматозных элементов, которые проявлялись увеличением размеров ядер.

Через 3 нед эксперимента с УПП выявлялись признаки гиперплазии клеток Купфера. В центролобулярных зонах печеночных долек наблюдался умеренно выраженный отек, синусоиды были расширенными. Отмечались признаки зернистой и баллонной дистрофии гепатоцитов. Ядра гепатоцитов были полиморфными, наблюдалось появление гипертрофированных двуядерных гепатоцитов. В портальных трактах развивался фиброз, отмечалась лимфоплазмоцитарная инфильтрация.

Через 6 нед эксперимента с УПП структура печеночного гистиона была сохранена, синусоиды несколько расширены, клетки Купфера увеличены в объеме и в количестве. Выявлялись мелкие частицы угольной пыли в макрофагальной системе печени. Появлялись гепатоциты с баллонной дистрофией. В гепатоцитах отмечались полиморфизм ядер, элементы пикноза, кариорексиса и кариолизиса. Портальные тракты увеличены в объеме за счет инфильтрации и фиброза, сближены друг с другом (до 4 – 5 в одном поле зрения). В портальных трактах отмечались разрастание фиброзной ткани и лимфоплазмоцитарная инфильтрация умеренного характера.

Через 9 нед эксперимента с УПП в синусоидах печени отмечалось появление немногочисленных лейкоцитов, увеличивалось содержание клеток Купфера. Гепатоциты были с прогрессирующими признаками зернистой и баллонной дистрофии – от умеренной до выраженной. В печени отмечались морфологические признаки регенерации – появление гепатоцитов с двумя ядрами. Портальные тракты были сближены друг с другом, с признаками умеренно выраженной воспалительной инфильтрации, не выходящей за пределы терминальной пластинки.

Через 12 нед эксперимента с УПП балочное и дольковое строение печени было несколько смазано, синусоиды и центральные вены были расширены. Отмечалась гиперплазия клеток Купфера. В печеночных дольках имелись мелкофокусные зоны асептического некроза, состоящие из клеточного детрита, а также бесструктурных оксифильных масс с лимфо-лейкоцитарными элементами. Гепатоциты были в состоянии выраженной белковой и баллонной дистрофии. В портальных трактах отмечалось разрастание фиброзной ткани, диффузная лимфоплазмоцитарная инфильтрация.

Морфологические изменения почек в динамике угольно-породного воздействия. При исследовании почек животных контрольной группы признаков грубой органной и тканевой патологии не обнаружено.

Через 1 нед эксперимента с УПП гистологическая структура органа была сохранена, морфологические изменения были минимальными, клубочки средних размеров, количество последних в поле зрения при увеличении объектива x20 было от 14 до 16 шт. Капсула Шумлянско-Боумана была без патологических изменений. Канальцы проксимального и дистального отделов были с минимальными дистрофическими изменениями белкового характера. Нефроэпителий имел форму от кубического до призматического типа с мелкими базально расположенными ядрами. В просвете части канальца имелся белковый экссудат.

Через 3 нед эксперимента с УПП в некоторых клубочках имелись признаки пролиферации клеток мезангиума сосудистого клубочка с увеличением их размеров. Эпителий канальцев с признаками зернистой дистрофии. Между канальцами отмечались мелкие очаги лимфоплазмоцитарной инфильтрации.

Через 6 нед эксперимента с УПП в эпителии канальцев формировались выраженные дистрофические изменения зернистого характера. Между отдельными канальцами встречалось разрастание рыхлой фиброзной ткани с пролиферацией клеток фибропластического ряда (зоны фибропластической трансформации). В строме почек имелась слабовыраженная очаговая лимфоплазмоцитарная инфильтрация.

Через 9 нед эксперимента с УПП патоморфологические изменения почек прогрессировали. Базальная мембрана некоторых канальцев четко не прослеживалась за счет дистрофических изменений. В клетках нефроэпителия отдельных зон почек отмечался пикноз и рексис ядер. Гиперплазия мезангиальных клеток клубочков была более выраженной. Отмечались мелкие участки нефросклероза с очаговой лимфоцитарной инфильтрацией.

Через 12 нед эксперимента с УПП клубочки были частично деформированы, несколько увеличены в размерах за счет гиперплазии мезангиальных элементов. Эпителий канальцев характеризовался выраженными дистрофическими изменениями. Регистрировались нефросклероз и слабо выраженная очаговая лимфоплазмоцитарная инфильтрация.

Таким образом, воздействие УПП приводило к выраженному повреждению бронхолегочной системы, которое сопровождалось микроциркуляторными расстройствами, приводящими к развитию дистрофических и некробиотических изменений, ведущую роль в развитии последних играла прогрессирующая дисфункция эндотелиальной системы. Гемодинамические изменения, нарушения кровообращения в жизненно важных органах приводят к их ишемии, оказывают генерализованный повреждающий эффект на все органы и ткани.

Иммуногистохимический анализ внутренних органов при антракосиликозе

В группе шахтеров со стажем работы 1 – 5 лет практически с начальных этапов работы в легких выявлялась повышенная экспрессия макрофагальных антигенов. Макрофаги на ранних сроках воздействия УПП располагались периваскулярно, а также в толще межальвеолярных перегородок, образуя клеточные сообщества по три-четыре клетки. При сравнении плотности распределения макрофагов по отдельным областям легких обращало на себя внимание преобладание их в периферических отделах, тогда как вблизи корня легкого и в толще новообразованной соединительной ткани выявлялись немногочисленные клетки.

Количество макрофагов в легких было несколько увеличенным, в сравнении с другими стажевыми группами (15 – 20 лет) (табл. 9). НАМ-56-позитивные клетки обнаруживались в диффузно узловых преимущественно периваскулярных скоплениях, а также свободно лежали в просветах альвеол и в просветах бронхов мелкого калибра. Макрофаги имели крупные размеры по сравнению с макрофагами контрольной группы (бактериальная пневмония), реакция на антиген была интенсивной. На ранних сроках пылевой нагрузки отмечалась некоторая избирательность скоплений макрофагов преимущественно в субплевральных участках.

Таблица 9 – Содержание иммунопозитивных клеток в легких шахтеров при антракосиликозе

Клетки	Контрольная группа	Антракосиликоз				
		1-5 лет	6-10 лет	11-15 лет	16-20 лет	25 лет
Эпителиоциты	++++	+++	++	++	++	++
Макрофаги	-	+++	++	++	++	+
Фибробласты	+	++	+++	+++	++++	++++
Миофибробласты	+	++	++	+++	+++	++++

Размеры макрофагов, нагруженных пылью, у шахтеров составляли от 176,3 до 554,4 мкм² (в среднем – 375,6 мкм²). Макрофаги при банальном бактериальном воспалении в легких (группа контроля) имели размеры от 125,0 до 325,5 мкм² (в среднем – 172,2 мкм²). То есть в среднем площадь макрофагов у шахтеров при пылевой нагрузке увеличивалась на 2,1% при сравнении с бактериальным воспалительным процессом. Данный показатель свидетельствовал о повышении функциональной активности макрофагов при пылевом воздействии. Усиление экспрессии НАМ-56-позитивного материала, а также максимальный объем макрофагов были характерной особенностью для работников угольной промышленности.

При повышении стажа до 6 – 12 лет макрофагальная реакция в перибронхиальных и периваскулярных зонах (по результатам оценки экспрессии НАМ-56) была умеренной. Преимущественная локализация в периваскулярных и перибронхиальных пространствах отчетливо прослеживалась в легких при стаже 20 и более лет.

Цитокератины, свойственные эпителиальной ткани бронхов (СК-7, СК-8, СК-18, СК-20), полностью соответствовали нормальным показателям с достаточной, равномерной экспрессией в цитоплазме респираторного эпителия. У шахтеров со стажем работы 1 – 5 лет виментин практически не экспрессировался в слизистой оболочке бронхов.

В группах шахтеров с большим стажем работы (начиная с 12 лет) в слизистой оболочке бронхов отмечалось постоянное увеличение экспрессии виментина. Интенсивность экспрессии виментина была неоднородной не только в различные сроки профессиональной деятельности, но и в топографическом распределении. Умеренная экспрессия виментина наблюдалась в центральных отделах легких, более высокая экспрессия отмечалась в дистальных зонах легких.

В крупных долевых бронхах легкого экспрессия виментина была умеренной практически во всех стажевых группах с незначительным увеличением в ранних стажевых группах.

Характерной особенностью большого стажа пылевого воздействия было наличие типичного резко выраженного периваскулярного склероза. В зонах склероза, выходящих за пределы сосудистого гистона, четко определялись отдельные клетки, а также группы клеток с положительной экспрессией CD-31 и CD-34. Вид позитивных клеточных элементов отличался от клеток воспалительного и иммунологического рядов. Клетки имели вытянутую форму, различное направление без определенной гистотопографии, острые апикальные клеточные края.

В группах шахтеров со стажем работы более 20 лет экспрессия CD-31 и CD-34 выявлялась не только во внутреннем слое, но и за пределами сосудистой стенки. Зарегистрирована слабая экспрессия белка Ki-67 в очагах метаплазии бронхиального эпителия.

В некоторых зонах миокарда отмечалась умеренно выраженная пролиферация клеток с положительной экспрессией CD-31, CD-34, локализованных, как правило, вокруг сосудов артериального типа, в так называемых «точках пролиферативного роста».

Проведенное иммуногистохимическое исследование бронхов по выявлению экспрессии виментина, десмина и актина позволило сделать следующее заключение о тяжести патологического процесса: выявление 10 – 20% иммунопозитивных клеток соответствует пылевому бронхиту легкой степени тяжести, от 21-30% – пылевому бронхиту умеренной степени тяжести, от 31% и выше – пылевому бронхиту тяжелой степени тяжести.

ВЫВОДЫ

1. По данным патоморфологического анализа аутопсийного материала, к основным структурным проявлениям антракосиликоза в дыхательной системе у шахтеров относятся утолщение (в 2 – 6 раз) и склероз межальвеолярных перегородок, формирование зон ателектазов с наличием пылевых гранул на поздних стадиях (12 – 20 лет), уменьшение толщины эпителиальной выстилки, утолщение (в 4 раза) базальной мембраны, выражен-

ный диффузный перибронхиальный фиброз (увеличение площади фиброзной ткани в 5 раз) относительно группы сравнения. Выявленные патоморфологические изменения развиваются на протяжении всего трахеобронхиального дерева.

2. Изменения сосудов в легких захватывают артериальный и венозный отделы и проявляются в утолщении их стенок (в 3 – 10 раз в зависимости от калибра) за счет увеличения площади эндотелиальной выстилки (в 4 – 5 раз), утолщения мышечного слоя и увеличения площади периваскулярного фиброза (в 5 – 8 раз) относительно группы сравнения. Ремоделирование сосудов легких не сопровождается вазообструкцией и воспалительными реакциями.

3. По данным иммуногистохимического анализа, в легких шахтеров со стажем работы 1 – 5 лет значительно увеличено количество макрофагов, относительно группы сравнения и групп со стажем работы 15 – 20 и более лет. НАМ-56+ клетки образуют диффузные узловые, преимущественно периваскулярные, скопления, свободно лежат в просветах альвеол и в просветах бронхов мелкого калибра.

4. Патоморфологические изменения сердечно-сосудистой системы прогрессируют по мере увеличения стажа работы шахтеров и проявляются в усилении дистрофических изменений и гипертрофии кардиомиоцитов (увеличение диаметра на 40%); при стаже работы более 20 лет – появлении атрофических волокон и развитии заместительного кардиосклероза. В интрамуральных сосудах сердца происходит утолщение стенок за счет гипертрофии гладкомышечных клеток и фибропластической трансформации адвентиции.

5. Ремоделирование печени у шахтеров поздних стажевых групп обусловлено выраженными дистрофическими изменениями гепатоцитов (зернистая и жировая дистрофия, внутриклеточный холестаза), прогрессированием фиброзирования портальных трактов с увеличением их площади в 6 раз.

6. По мере увеличения стажа работы шахтеров патоморфологические изменения почек характеризуются увеличением площади клубочков (в 2,2 раза) и нефроцитов (в 3,5 раза), их склерозированием, утолщением отдельных капиллярных петель за счет пролиферации мезангиальных клеток, выраженными дистрофическими изменениями нефроэпителия (преимущественно зернистой дистрофией), диффузно-очаговым фиброзом межканальцевых пространств. Сосуды всех калибров почек с резко утолщенными стенками за счет гипертрофии медиального слоя и фиброза сосудистой стенки.

7. Структурные изменения головного мозга проявляются умеренно выраженными дистрофическими и некробиотическими изменениями нервных клеток, нейронофагией, очаговым глиозом, неравномерно выраженным периваскулярным отеком, полнокровием сосудов с утолщением их стенок (в 2 – 4,6 раза в зависимости от калибра) за счет увеличения площади эндотелиоцитов (в 3 – 17 раз) и гипертрофии мышечного слоя относительно группы сравнения.

8. Иммуногистохимическое выявление среди бронхиальных эпителиоцитов 10 – 20% клеток, положительных по виментину, десмину или актину, соответствует пылевому бронхиту легкой степени тяжести, от 21 до 30% – пылевому бронхиту умеренной степени тяжести, от 31% и выше – пылевому бронхиту тяжелой степени.

9. Длительное вдыхание угольно-породной пыли экспериментальными животными сопровождается системными реакциями организма, о чем свидетельствуют патологические изменения легких, сердца, печени, почек и головного мозга различной степени выраженности с зависимостью от длительности экспозиции. В указанных органах по мере увеличения периода воздействия угольно-породной пыли прогрессируют дистрофические/некробиотические повреждения клеток паренхимы.

10. При длительном воздействии угольно-породной пыли у экспериментальных животных происходит выраженное ремоделирование сосудов внутренних органов, которое заключается в гипертрофии гладкомышечных клеток, утолщении меди, развитии периваскулярного фиброза.

11. Во всех внутренних органах экспериментальных животных при длительном воздействии угольно-породной пыли начиная с 9-й недели манифестирует диффузная и/или мелкоочаговая макрофагально-лимфоплазмочитарная инфильтрация, только иногда с присутствием небольшого числа зернистых лейкоцитов, что свидетельствует об асептической природе выявленных патологических изменений.

12. Одновременное и прогрессирующее развитие морфологических изменений во внутренних органах шахтеров, стереотипное ремоделирование сосудов характеризует антракосиликоз как системное заболевание с единым патогенезом и стадийным характером развития. Выраженность патологических изменений напрямую зависит от стажа работы в подземных условиях и носит прогрессирующий характер, о чем свидетельствуют данные качественно-количественного анализа (сосудистого и паренхиматозного компартментов легких, сердца, головного мозга, печени, почек).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Созданная оригинальная база данных изменений внутренних органов шахтеров основных профессий угольной промышленности Кузбасса, основанная на аутопсийных исследованиях, позволяет сделать выводы о патологических реакциях внутренних органов и может служить основой для исследований в области пылевой патологии.

2. Применение разработанного и защищенного патентом способа определения процентного содержания клеток мезенхимального происхождения среди эпителиоцитов бронхов у шахтеров, основанного на исследовании операционного и биопсийного материала, позволяет не только проводить раннюю диагностику пылевых поражений, но и предполагать наличие сопутствующих выраженных склеротических изменений внутренних органов.

3. При проведении первичного и регулярных медицинских осмотров персонала, работающего в условиях воздействия угольно-породной пыли, необходимо обследовать не только состояние бронхо-легочной системы, но и другие органы с целью профилактики и раннего выявления патологии, обусловленной системным развитием антракосиликоза.

4. Целесообразны разработка и внедрение мероприятий, направленных на предупреждение появления в различных органах у шахтеров сосудистых изменений, которые могут явиться триггером патологических процессов в отдаленных от легочного аппарата тканях.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Бондарев О.И., Рыкова О.В., Разумов В.В., Черданцев М.В., Бугаева М.С. Гистологическая и цитологическая характеристика атрофической бронхопатии у шахтеров // **Медицина в Кузбассе.** – 2012. – Т. 11. № 4. – С. 35-42.

2. Бондарев О.И., Рыкова О.В., Разумов В.В., Черданцев М.В., Таксанов П.А., Бугаева М.С. Атрофическая бронхопатия как ранний признак развития пневмокониоза у шахтеров // **Фундаментальные исследования.** – 2012. – № 7-1. – С. 45-49.

3. Бондарев О.И., Таксанов П.А., Сурков А.М. Оценка сосудистых изменений ткани легких у шахтеров, погибших при техногенных катастрофах // **Вестник судебной медицины.** – 2012. – Т. 1. № 4. – С. 21-25.

4. Михайлова Н.Н., Бугаева М.С., Бондарев О.И. Влияние вдыхания угольно-породной пыли на морфологические изменения сердечной мышцы (экспериментальные исследования) // **Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра Сибирского отделения Российской академии медицинских наук.** – 2012. – № 5-2 (87). – С. 112-114.

5. Михайлова Н.Н., Горохова Л.Г., Кизиченко Н.В., Прокопьев Ю.А., Бугаева М.С., Бондарев О.И. Клинико-экспериментальные исследования системных морфологических изменений в патогенезе пневмокониоза // **Материалы VIII Международной научно-**

практической конференции «Дни науки – 2012». – Прага, 2012. – С. 61-66.

6. Бондарев О.И., Таксанов П.В., Сурков А.М., Каширин Б.Г., Рыкова О.В. Судебно-медицинская экспертиза поражений сердечной мышцы у шахтеров Кузбасса по результатам аутопсий // Вестник судебной медицины. – 2013. – Т. 2. № 1. – С. 17-20.

7. Бондарев О.И. Морфологическая дисфункция сосудов и сердца у работников угольной промышленности // Клиническая и профилактическая медицина: опыт и новые открытия. Сборник материалов международной научной конференции. – Москва, 2014. – С. 103-111.

8. Бондарев О.И., Разумов В.В., Бугаева М.С. Вопросы патоморфологической сущности кониотического процесса // Клиническая и профилактическая медицина: опыт и новые открытия. Сборник материалов международной научной конференции. – 2014. – С. 62-70.

9. Бугаева М.С., Бондарев О.И., Михайлова Н.Н., Головкин А.С. Ремоделирование сосудов и сердечной мышцы при экспериментальном антракосиликозе // Клиническая и профилактическая медицина: опыт и новые открытия. Сборник материалов международной научной конференции. – Москва, 2014. – С. 112-118.

10. Захаренков В.В., Михайлова Н.Н., Горохова Л.Г., Уланова Е.В., Фоменко Д.В., Кизиченко Н.В., Бондарев О.И., Бугаева М.С. Способ моделирования антракосиликоза // **Патент на изобретение RU 2534872 C1**, 10.12.2014. Заявка № 2013134065/14 от 19.07.2013.

11. Михайлова Н.Н., Головкин А.С., Бугаева М.С., Бондарев О.И. Патогенетические механизмы морфологических изменений сердца, почек, печени и их сосудов в динамике развития экспериментального антракосиликоза // Социально-гигиенические подходы в решении фундаментальных и прикладных проблем современной медицины. – Новокузнецк, 2014. – С. 167-170.

12. Бондарев О.И., Разумов В.В., Ханин А.Л. Остеопластическая пульмопатия как эпителиально-мезенхимальная трансформация и пневмокониоз (аналитический обзор и собственное наблюдение) // **Пульмонология. – 2015. – Т. 25, № 3. – С. 378-383. (Scopus)**

13. Бондарев О.И., Разумов В.В., Бугаева М.С., Бондарева И.А. Способ ранней диагностики хронического пылевого бронхита. **Патент на изобретение RU 2572724 C1**, 20.01.2016. Заявка № 2014122727/15 от 03.06.2014.

14. Захаренков В.В., Михайлова Н.Н., Горохова Л.Г., Романенко Д.В., Жукова А.Г., Бугаева М.С., Бондарев О.И. Способ профилактики антракосиликоза при моделировании в эксперименте. **Патент на изобретение RU 2611935 C1**, 01.03.2017. Заявка № 2016103071 от 29.01.2016.

15. Михайлова Н.Н., Захаренков В.В., Бугаева М.С., Бондарев О.И., Казицкая А.С., Кизиченко Н.В., Уланова Е.В. Специфичность морфологических изменений в органах-мишенях, ассоциированных с воздействием на организм угольно-породной пыли и соединений фтора // **Медицина труда и промышленная экология. – 2016. – № 5. С. – 11-15. (Scopus)**

16. Бондарев О.И., Бугаева М.С. Системное морфологическое ремоделирование сосудов сердца и легких при пневмокониозе // Академический журнал Западной Сибири. – 2017. – Т. 13, № 2 (69). – С. 31-32.

17. Бугаева М.С., Бондарев О.И. Роль эндотелиальной дисфункции в развитии пылевой патологии легких // Медицина XXI века. Сборник материалов VII научно-практической конференции молодых ученых. – Новокузнецк, 2017. – С. 27-31.

18. Бугаева М.С., Бондарев О.И., Михайлова Н.Н. Морфологические изменения в печени крыс, ассоциированные с длительностью воздействия на организм угольно-породной пыли // Медицина XXI века. Сборник материалов VII научно-практической конференции молодых ученых. – Новокузнецк, 2017. – С. 31-33.

19. Михайлова Н.Н., Бугаева М.С., Бондарев О.И., Шавцова Г.М. Системные морфологические изменения, ассоциированные с динамикой развития пневмокониоза // **Медицина в Кузбассе. – 2017. – Т. 16. № 4. – С. 68-73.**

20. Михайлова Н.Н., Бондарев О.И., Бугаева М.С. Патоморфологические изменения сосудов сердца и легких при пневмокониозе // **Медицина в Кузбассе.** – 2017. – Т. 16, № 3. – С. 37-41.

21. Михайлова Н.Н., Бугаева М.С., Бондарев О.И., Шавцова Г.М. Системные морфологические изменения, ассоциированные с динамикой развития пневмокониоза // **Медицина в Кузбассе.** – 2017. – Т. 16, № 4. – С. 68-73.

22. Бондарев О.И., Бугаева М.С., Михайлова Н.Н., Филимонов С.Н. Особенности структурной дезорганизации коллагена как пускового механизма пневмосклероза у шахтеров // **Медицина труда и промышленная экология.** – 2018. – № 6. – С. 7-10. (Scopus)

23. Бугаева М.С., Михайлова Н.Н., Бондарев О.И., Жданова Н.Н. Патогенез морфологических изменений при пневмокониозе у работников угольной и горнорудной промышленности // **Медицина труда и промышленная экология.** – 2018. – № 6. – С. 43-47. (Scopus)

24. Бугаева М.С., Михайлова Н.Н., Бондарев О.И., Жданова Н.Н. Патогенез морфологических изменений при пневмокониозе у работников угольной и горнорудной промышленности // **Медицина труда и промышленная экология.** – 2018. – № 6. – С. 43-47. (Scopus)

25. Бондарев О.И. База данных аутопсийного материала по шахтерам Кузбасса за 2010-2018 гг. **Свидетельство о регистрации базы данных RU 2019620436**, 19.03.2019. Заявка № 2019620268 от 28.02.2019.

26. Бондарев О.И., Бугаева М.С., Казицкая А.С., Филимонов Е.С., Кан С.Л. Аспекты гистогенеза кониотического процесса у работников основных профессий угольной промышленности // **Медицина труда и промышленная экология.** – 2019. – Т. 59, № 7. – С. 433-437. (Scopus)

27. Бондарев О.И., Бугаева М.С., Михайлова Н.Н. Патоморфология сосудов сердечной мышцы у работников основных профессий угольной промышленности // **Медицина труда и промышленная экология.** – 2019. – Т. 59, № 6. – С. 335-341. (Scopus)

28. Бондарев О.И., Бугаева М.С., Казицкая А.С., Филимонов Е.С., Кан С.Л. Аспекты гистогенеза кониотического процесса у работников основных профессий угольной промышленности // **Медицина труда и промышленная экология.** – 2019. – Т. 59, № 7. – С. 433-437. (Scopus)

29. Бугаева М.С., Бондарев О.И., Михайлова Н.Н., Горохова Л.Г. Сравнительная оценка морфологических механизмов поддержания структурного гомеостаза печени в динамике воздействия на организм угольно-породной пыли и фторида натрия // **Медицина труда и промышленная экология.** – 2020. – Т. 60, № 3. – С. 189-194. (Scopus)

30. Бугаева М.С., Горохова Л.Г., Бондарев О.И., Михайлова Н.Н. Влияние угольно-породной пыли на риск развития морфологических нарушений сердечно-сосудистой системы // **Медицина труда и промышленная экология.** – 2020. – Т. 60, № 6. – С. 415-420. (Scopus)

31. Бондарев О.И., Семенов Д.Е., Лапий Г.А., Бугаева М.С., Казицкая А.С. Патоморфологические изменения в органах при сочетании новой коронавирусной инфекции (сovid-19) и пневмокониоза у работников угольной промышленности Кузбасса // **Медицина в Кузбассе.** – 2020. – Т. 19, № 4. – С. 42-51.

32. Bugaeva M.S., Bondarev O.I., Mikhailova N.N., Zhukova A.G. Pathomorphological changes in the brain in dynamics of long-term dust exposure // **Bulletin of Experimental Biology and Medicine.** – 2021. – Т. 171, № 2. – С. 258-261.

33. Бондарев О.И., Бугаева М.С., Майбородин И.В., Лапий Г.А., Казицкая А.С. Цитологическая оценка изменений бронхиального эпителия у шахтеров, погибших в техногенных катастрофах // **Медицина в Кузбассе.** – 2021. – Т. 20, № 1. – С. 45-49.

34. Бондарев О.И., Майбородин И.В., Лапий Г.А. Пневмокониоз как системный процесс в легочном гистионе // **Медицина в Кузбассе.** – 2021. – Т. 20, № 1. – С. 32-39.

35. Бондарев О.И., Мальцева Н.В., Сурков А.М., Бондарева И.А., Азаров П.А. Апоптотическая активность как пусковой механизм системного фиброза внутренних органов у шахтеров // **Медицина в Кузбассе.** – 2022. – Т. 21, № 3. – С. 111-114.
36. Жукова А.Г., Бугаева М.С., Казицкая А.С., Бондарев О.И., Михайлова Н.Н. Экспрессия защитных белков и морфологические изменения в головном мозге крыс при длительном воздействии на организм пыли // **Медицина труда и промышленная экология.** – 2021. – Т. 61, № 3. – С. 181-186. (Scopus)
37. Казицкая А.С., Бондарев О.И., Бугаева М.С., Жукова А.Г., Ядыкина Т.К. Морфометрические и генетические исследования механизмов повреждения сердечно-сосудистой системы у шахтёров Кузбасса с пылевой патологией легких // **Медицина труда и промышленная экология.** – 2021. – Т. 61, № 9. – С. 611-619. (Scopus)
38. Bondarev O.I. Morphological changes in the pulmonary histone in miners as markers of early diagnosis of pneumoconiosis // *Scientific research of the SCO countries: synergy and integration // Proceedings of the International Conference.* – Beijing, 2022. – С. 59-66.
39. Бондарев О.И., Бугаева М.С., Казицкая А.С. Основные патогенетические механизмы пневмосклеротических изменений в легких у работников угольной промышленности // **Медицина труда и промышленная экология.** – 2022. – Т. 62, № 3. – С. 177-184. (Scopus)
40. Бондарев О.И., Кан С.Л., Филимонов С.Н. Морфофункциональное состояние системы эндотелия у работников угольной промышленности Кузбасса // **Медицина в Кузбассе.** – 2022. – Т. 21, № 1. – С. 25-32.
41. Бугаева М.С., Бондарев О.И., Горохова Л.Г., Кизиченко Н.В., Жданова Н.Н. Экспериментальное изучение специфичности развития морфологических изменений внутренних органов при длительном воздействии на организм угольно-породной пыли и фторида натрия // **Медицина труда и промышленная экология.** – 2022. – Т. 62, № 5. – С. 285-294. (Scopus)
42. Бондарев О.И., Филимонов С.Н. Перспективы развития скринингового цитологического исследования при пневмокониозе у шахтеров // **Медицина в Кузбассе.** – 2023. – Т. 22, № 1. – С. 58-63.

Соискатель

О.И.Бондарев