

**ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
НАУЧНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ
КОМПЛЕКСНЫХ ПРОБЛЕМ ГИГИЕНЫ И ПРОФЕССИОНАЛЬНЫХ
ЗАБОЛЕВАНИЙ»**

На правах рукописи

БОНДАРЕВ ОЛЕГ ИВАНОВИЧ

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

3.3.2 – патологическая анатомия

ДИССЕРТАЦИЯ

**на соискание ученой степени
доктора медицинских наук**

**Научный консультант
доктор медицинских наук, профессор
Майбородин Игорь Валентинович**

Новокузнецк, 2023

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	
ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ПАТОГЕНЕЗЕ АНТРАКОСИЛИКОЗА	18
1.1. Основные патогенетические факторы производственной среды, влияющие на профессиональную заболеваемость шахтеров	18
1.2. Анализ уровня профессиональной заболеваемости на угольных предприятиях	26
1.3. Дискуссионные вопросы патоморфологии пневмокониоза.....	27
1.4. Теоретические представления о механизмах развития патологических изменений при пневмокониозе	32
1.5. Системные клинические изменения внутренних органов при пневмокониозе	34
1.6. Вопросы воспаления в процессах пылевой патологии	40
1.7. Современные представления о морфогенезе пневмокониоза.....	45
1.8. Резюме	56
СОБСТВЕННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ	
Глава 2. ОБЪЕКТЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	57
2.1. Материал, предмет и методы исследования	58
2.2. Патологогистологические методы исследования, морфометрический анализ	60
2.3. Иммуногистохимические исследования	63
2.4. Методика цитологического исследования	64
2.5. Методика экспериментального исследования.....	65
2.6. Статистическая обработка.....	67
Глава 3. ПАТОМОРФОЛОГИЯ ВНУТРЕННИХ ОРГАНОВ ПРИ РАЗВИТИИ АНТРАКОСИЛИКОЗА У ШАХТЕРОВ	68
3.1. Патоморфологические и цитологические изменения бронхолегочной системы у шахтеров в различных стажевых группах	68
3.2. Цитологический анализ бронхиальной выстилки.....	100
3.3. Патоморфологические изменения сердечно-сосудистой системы у шахтеров в различных стажевых группах	104
3.4. Патоморфологические изменения печени у шахтеров	

в различных стажевых группах	123
3.5. Патоморфологические изменения почек у шахтеров	
в различных стажевых группах	140
3.6. Патоморфологические изменения головного мозга	
у шахтеров в различных стажевых группах	157
3.7. Резюме.....	167
Глава 4. МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ	
ВНУТРЕННИХ ОРГАНОВ ПРИ	169
ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ АНТРАКОСИЛИКОЗЕ.....	
4.1. Морфологические изменения бронхолегочной системы	
в динамике угольно-породного воздействия.....	169
4.2. Морфологические изменения сердца	
в динамике угольно-породного воздействия	177
4.3. Морфологические изменения сосудов органов	
в динамике угольно-породного воздействия.....	178
4.4. Морфологические изменения головного мозга крыс	
в динамике угольно-породного воздействия	182
4.5. Морфологические изменения печени	
в динамике угольно-породного воздействия.....	183
4.6. Морфологические изменения почек	
в динамике угольно-породного воздействия	185
4.7. Резюме	187
Глава 5. ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ	
ВНУТРЕННИХ ОРГАНОВ ПРИ АНТРАКОСИЛИКОЗЕ...	189
Глава 6. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ	201
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	215
ВЫВОДЫ	220
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	223
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	224
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	260

ВВЕДЕНИЕ

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. Лощилова (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 гистионе. 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., Шнайдман 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, остававшегося не диагностированным прижизненно в 70% случаев (Малашенко А.В., 2006). Следует признать, что считающаяся в профпатологии патогномоничность 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 крово-

обращения 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 прогрессирующее, 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 систем-

ности 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. Разработаны дополнительные иммуногистохимические критерии диагностики ПК и тяжести процесса.

Методология исследования. Методология диссертационного исследования основана на традиционных принципах системного анализа и оценки клиничко 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 вдыханием 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 достоверные 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:

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 про-

мышленности // **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., Майборodin 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., Майборodin 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 шахтеров Кузбасса с пылевой патологией легких // **Медицина тру-**

да 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.**

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.

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Глава 1. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ПАТОГЕНЕЗЕ АНТРАКОСИЛИКОЗА

1.1. Основные патогенетические факторы производственной среды, влияющие на профессиональную заболеваемость шахтеров

Кузнецкий угольный бассейн является крупнейшим угольным месторождением в мире. На его долю приходится 56% от общего объема российской добычи угля (Мазикин В.П., 2005). Площадь угленосных отложений составляет 26,7 тыс. км². Угли Кузнецкого бассейна представлены всеми технологическими группами и марками – от бурых углей до антрацитов. Все шахты Кузбасса являются опасными по метану и угольной пыли (Резников Е.Л., 2011). В организациях по добыче каменного и бурого углей и торфа 78,7% работников заняты на рабочих местах с вредными и (или) опасными условиями труда (О результатах..., 2017; Бухтияров И.В., Чеботарёв А.Г., 2018).

По данным НИИ медицины труда, на рудных и угольных шахтах основным неблагоприятным производственным фактором на подземных работах остается пыль, образование которой сопровождается при выполнении практически всех технологических процессов добычи угля (Михайлова Н.Н. и др., 2012; Бухтияров И.В. и др., 2015; Чеботарев А.Г., 2016).

Основными патогенетическими производственными факторами среды, определяющими формирование профессиональной заболеваемости в угольной промышленности, являются: угольно-породная пыль различного состава, так как именно с ней связано широкое распространение наиболее частых профессиональных заболеваний – пневмокониоза и профессионального бронхита, атрофической бронхопатии (Величковский Б.Т., 1980; Измеров Н.Ф. и др., 1996; Кокосов А.Н., 2000; Байманова А.М., Ахметжанова Б.Т., 2001; Пенкович А.А., 2002; Прозорова Г.Г. и др., 2002; Ханин А.Л. и др., 2002; Рыкова О.В. и др., 2012; Nieto M.A., 2002).

Профзаболевания составляют около 35% от всех вновь выявляемых профессиональных заболеваний в угольной промышленности. Систематическое вдыхание пыли, содержащей двуокись кремния, вызывает у рабочих железорудной промышленности частые катары верхних дыхательных путей,

приводящие к дистрофическим изменениям в слизистой оболочке, которые в ряде случаев имеют серьезные последствия.

Разнообразные производственные факторы, сопровождающие шахтера при работе в подземных условиях, вызывают изменения не только в органе-мишени, т.е. в легких, но и в желудочно-кишечном тракте, печени, почках и сердечной мышце, формируя системное поражение внутренних органов.

Уровень профессиональной заболеваемости пылевой этиологии на рудниках в 2018 г. составил 20,4–24,5, а на карьерах – 1,8–5,03 случая. Особенно интенсивно пылеобразование при работе очистных комплексов и комбайнов (Барон Л.И., Глатман Л.Б., 1964; Фролов А.Г., 1968; Коузов П.А., 1974; Никонов Г.П., Кузьмич И.А., 1974; Гельфанд Ф.М. и др., 1975; Черепанов Г.П., Ершов Л.В., 1977; Кирин Б.Ф. и др., 1983; Рыжих Л.И. и др., 1984; Позин Е.З. и др., 1985). Интенсивное пылеобразование наблюдается при буровзрывных работах, что характерно для части угольных предприятий Кузбасса, где запыленность воздуха составляет от 260 до 1100 мг/м (превышает ПДК в сотни раз). По данным литературы, в 2018 г. на шахтах с высоким содержанием свободного диоксида кремния в разрабатываемых горных породах определяется более короткий срок развития пылевых заболеваний – 15-20 лет. На отдельных предприятиях имеют место случаи диагностики лёгочной патологии при высокой запыленности на рабочих местах – у бурильщиков, проходчиков при стаже работы до 10 лет (Чеботарев А.Г., 2018).

Если говорить о нозологических единицах и классификациях, применяемых в современной литературе и МКБ-10 при низких концентрациях в ингалируемой пыли кристаллических частиц, прежде всего кварца, чаще всего развивается так называемый антракоз. При достаточно высоких концентрациях кристаллических частиц кварца более (5-10%) развивается антракосиликоз (Суханов В.В. и др., 1981; Артамонова В.Г. и др., 2001).

Антракосиликоз (АС) регистрируется среди главных шахтовых профессий: подземных проходчиков, бурильщиков и горнорабочих очистных забоев (ГРОЗ). Считается, что АС у шахтеров, как правило, развивается относительно медленно (свыше 10 – 15 лет стажа работы), протекает достаточно доброкачественно и очень редко достигает выраженных стадий. Однако у некоторых работников угольных предприятий отмечается склонность к прогрессирующему развитию фиброзного процесса в легких, который достаточ-

но часто осложняется развитием дыхательной и сердечной недостаточности в течение более короткого срока (до 10 лет) (Величковский Б.Т., Кацнельсон Б.А., 1964; Величковский Б.Т., 2003). К этой группе риска могут быть условно отнесены работники угольных предприятий основных профессий со стажем в пылевых условиях 12 лет и более, у которых риск развития профзаболевания достигает 90% (Суханов В.В. и др., 1987; Чеботарев А.Г., 2018).

Агрессивной патогенностью обладает мелкодисперсная пыль низкой стадии метаморфизма с большой аэрозольной активностью (коксующиеся, длиннопламенные, бурые угли с объемом пылевых частиц менее 5 мкм), которая преобладает в шахтах Кузбасса (Федорова Н.И. и др., 2015). Объем образующейся при разрушении пласта угольной пыли мелких фракций зависит, прежде всего, от физико-механических свойств углей и может достигать 30 – 35 % от общего количества дисперсной пыли в забое. При этом формирование пылевого фактора в очистных забоях угольных шахт Кузбасса зависит не только от технологии разработки месторождений, но также от состава и свойств пластового угля.

Угольные месторождения нередко содержат комплекс сопутствующих микроэлементозных полезных ископаемых, которые заключаются как в самих углях, так и в прилежащих к угольному пласту породах (79, 197). С угленосными месторождениями часто патогенетически связаны повышенные концентрации ряда редких, радиоактивных элементов, цветных и благородных металлов (Клер В.Р., Перциков И.З., 1991; Арбузов С.И. и др., 1999, 2010; Юдович Я.Э., Кетрис М.П., 2005; Сидорова Г.П., Крылов Д.А., 2016, 2017). Уголь всегда содержит природные радиоактивные вещества уранового и актиноуранового рядов (^{238}U и продукты его распада ^{234}U , ^{226}Ra , ^{222}Rn , ^{210}Pb , ^{210}Po и т.д.; ^{235}U и продукты его распада ^{219}Rn и т.д.), ториевого ряда (^{232}Th и продукты его распада ^{220}Rn , ^{216}Po), а также долгоживущий радиоактивный изотоп ^{40}K .

Таким образом, естественная радиоактивность угля формируется за счет природных радионуклидов (Кизильштейн Л.Я., 2002; Мигдисов А.А. и др., 1990). При этом достаточно большие объемы добычи минерального сырья определяют значимое накопление суммарного количества радионуклидов (Арбузов С.И. и др. 1999; Сидорова Г.П., Крылов Д.А., 2016, 2017). В углях сегодня уже установлено присутствие более "50 малых" эле-

ментов. В отдельных месторождениях обнаружены высокие концентрации германия, свинца, цинка, молибдена, ртути и ряда других элементов. В зависимости от геохимических особенностей, типов углей, степени метаморфизма, "малые" элементы могут входить в состав органической (германий, ванадий, галлий, бериллий) или минеральной (ниобий, молибден, скандий, лантан, цинк, свинец) массы (Фор Г., 1989; Клер В.Р., Перциков И.З., 1991; Кизильштейн Л.Я., 2002; Юдович Я.Э., Кетрис М.П., 2005).

Нередко элементы образуют в углях парагенетические комплексы (уран – молибден – свинец; ртуть – мышьяк), характерные для отдельных месторождений, которые несомненно оказывают определенное влияние на организм работников угольной промышленности, а также населения в зоне добычи угольных месторождений.

По результатам спектрального анализа УПП, представленным в табл. 1, можно судить о различной степени агрессивности и токсичности, различных марок углей и говорить о широком микроэлементном составе добываемого угля на различных шахтах Кузбасса (Фоменко Д.В., Уланова Е.В., Громов К.Г., 1986).

Таблица 1 – Содержание химических элементов в углях различных марок (%)

Хим. элементы	Марка отрабатываемого угля						
	Д	Г	Ж	К	СС	ОС	Т
Литий	0,003	0,06	0,01	0,005	0,06	0,005	0,01
Магний	4,39	4,7	2,22	1,85	1,95	2,23	1,28
Алюминий	19,35	20,07	20,9	17,5	23,84	20,1	31,2
Кремний	49,35	46,6	64,1	57,45	54,1	60,0	48,7
Кальций	8,62	6,66	8,35	2,7	4,81	3,4	8,35
Титан	0,61	0,55	0,76	0,68	0,9	0,8	0,84
Ванадий	0,009	0,01	0,007	0,005	0,003	0,005	0,007
Марганец	0,005	0,09	0,1	0,2	0,2	0,13	0,1
Железо	9,34	10,1	4,48	6,12	9,07	6,3	3,6
Кобальт	0,01	0,004	0,004	0,005	0,003	0,004	0,005
Никель	0,02	0,006	0,01	0,01	0,004	0,006	0,007
Медь	0,01	0,005	0,01	0,01	0,003	0,008	0,01
Галлий	0,002	0,001	0,003	0,003	0,002	0,002	0,003
Германий	0,0002	0,002	0,0003	0,002	-	0,0003	0,0004
Мышьяк	0,005	0,0002	0,008	0,01	0,006	0,005	0,007
Стронций	0,05	0,3	0,07	0,09	0,02	0,04	0,08

Иттрий	0,005	0,005	0,006	0,003	0,003	0,005	0,005
Цирконий	0,03	0,03	0,03	0,02	0,02	0,02	0,02
Ниобий	0,003	0,01	0,002	0,002	0,002	0,002	0,003
Молибден	0,001	0,001	0,002	0,002	0,0001	0,0005	0,001
Кадмий	0,002	0,015	0,035	0,017	0,019	0,021	0,023
Олово	0,0003	0,0005	0,0007	0,0006	0,0002	0,0003	0,0002
Барий	0,1	0,3	0,5	0,2	0,05	0,08	0,1
Лантан	0,005	0,001	0,003	0,003	0,002	0,001	0,003
Вольфрам	-	-	-	0,04	-	-	-
Ртуть	0,001	0,0002	0,0005	0,0008	0,0001	0,0004	0,0006
Свинец	0,005	0,004	0,007	0,009	0,003	0,005	0,01
Иттербий	0,0005	0,0007	0,0005	0,0007	0,0003	0,0004	0,0006

Примечание: Д – длиннопламенный уголь; Г – газовый уголь; Ж – жирный уголь; К – коксовый уголь; СС – слабоспекающийся уголь; ОС – отощенный спекающийся уголь; Т – тощий уголь.

Спектральный анализ достоверно показывает, что при обработке газовых и жирных углей в воздухе забоя в большем проценте присутствуют биологически агрессивные элементы: кремний, германий, мышьяк, стронций, иттрий, олово, барий, ртуть, свинец. Многие элементы, присутствующие в УПП, несомненно оказывают цитотоксическое действие на макрофаги, приводя к их гибели и активно «запуская» кониотический процесс.

Наиболее патогенной является мелкодисперсная пыль низкой стадии метаморфизма с большой аэрозольной активностью (коксующиеся, длиннопламенные, бурые угли с объемом пылевых частиц менее 5 мкм), преобладающая в шахтах Кузбасса. Следует также отметить возможность проникновения ультрадисперсных фракций пыли через неповрежденные кожные покровы. Объем образующейся при разрушении пласта угольной пыли ультрадисперсной фракции зависит, прежде всего, от физико-механических свойств углей и может достигать 30 – 35 % от общего количества витающей в забое пыли (Вронский А.И., 1962).

Главными статистическими показателями, характеризующими поступление пылевых частиц в организм и их задержку в органах дыхания, являются: концентрация в ингалируемом воздухе и время воздействия УПП, размеры частиц, их плотность, растворимость, а также индивидуальная чувствительность к ним организма. Удельный вес пневмокониоза в профессиональной заболеваемости рабочих, занятых на подземных работах, за три послед-

них года (2015-2017) колебался от 21,3 до 25,7%, а у рабочих открытых горных работ – от 6,5 до 16,1%. Силикоз, как наиболее тяжелое заболевание, регистрировался в 2015-2017 г. у горнорабочих от 2,9 до 11,6%.

Воздействие аэрозоля в комплексе с другими факторами приводит к развитию у горнорабочих профессиональных заболеваний органов дыхания. При подземной добыче горных руд заболевания органов дыхания регистрируются у рабочих ведущих профессий от 20,4 до 24,5 случая на 10 тыс. прошедших медицинский осмотр и занимают второе место в структуре профессиональных болезней. Динамические наблюдения на шахтах показывают, что при выполнении подземных работ наблюдаются повышенные концентрации пыли, в 2 – 10 раз превышающие гигиенические нормативы. (Вронский А.И., 1962; Юдович Я.Э., Кетрис М.П., 2004; Бухтияров И.В. и др., 2015; Чеботарев А.Г., 2016, 2018).

Техническое перевооружение в угольной промышленности и применение узкозахватных комбайнов, наряду с повышением производительности труда, привело к повышению запыленности воздуха на основных рабочих местах от 52 до 1840 мг/м³. При работе механизированных комплексов максимально разовые концентрации на рабочих местах изменялись в широких пределах и составляли для многих профессий более 10 000 мг/м³ (Арбузов С.И. и др., 2010; Бухтияров И.В. и др., 2015).

Многие компоненты угля являются биомикроэлементами, влияя на состояние обменных процессов в организме и, прежде всего, минерального и водно-солевого. При заглатывании частицы пыли со слюной происходит закономерная миграция компонентов угля в нее, а далее в желудочный сок и желчь с повреждением органов желудочно-кишечного тракта (Громов К.Г., 1986).

Анализ данных табл. 2 показывает способность химических элементов УПП концентрироваться в организме человека (слюна). Среди составных элементов УПП наиболее активно мигрируют кремний, магний, алюминий, титан, барий, стронций, кальций, железо.

Подобная закономерность прослеживается в миграции компонентов УПП в желчь и желудочный сок. В результате ежесменное поступление в организм горнорабочих химических элементов УПП в несколько раз превышает их естественное физиологически необходимое поступление.

Таблица 2 – Содержание компонентов углей в слюне после ее суточного контакта с углями различных марок

Определяемые компоненты	Содержание компонентов (%) в слюне (навеска 50 мг)						
	Д	Г	Ж	К	СС	ОС	Т
Литий	0,02	0,0015	0,005	0,015	0,01	0,002	0,003
Бериллий	0,0007	0,0004	0,002	0,002	0,0012	0,0004	0,0017
Магний	2,10	2,40	3,6	0,95	0,97	1,08	0,72
Алюминий	9,12	9,45	10,1	8,6	12,5	10,0	15,6
Кремний	20,7	21,5	28,3	22,9	22,2	27,3	18,9
Кальций	4,11	3,22	4,15	1,32	2,26	1,72	4,16
Скандий	0,0004	0,0001	0,0006	0,0002	0,00015	0,0003	0,0004
Титан	0,27	0,19	0,34	0,31	0,41	0,36	0,41
Ванадий	0,00015	0,002	0,004	0,009	0,0017	0,0019	0,0032
Хром	0,0025	0,0006	0,0009	0,004	0,0008	0,0024	0,0005
Марганец	0,0021	0,045	0,08	0,09	0,085	0,052	0,093
Железо	4,48	4,83	2,17	2,49	4,11	2,75	1,12
Кобальт	0,004	0,0018	0,002	0,0025	0,0009	0,0019	0,003
Никель	0,01	0,0022	0,004	0,006	0,0018	0,0027	0,0031
Медь	0,003	0,0018	0,004	0,003	0,001	0,003	0,004
Цинк	0,019	0,0026	0,019	0,018	0,0022	0,003	0,016
Галлий	0,0008	0,0004	0,0013	0,0015	0,0006	0,0008	0,0011
Германий	0,00001	0,0008	0,00018	0,0008	-	0,0001	0,0001
Мышьяк	0,0015	0,00006	0,0027	0,004	0,0021	0,0019	0,0031
Стронций	0,02	0,17	0,032	0,09	0,008	0,019	0,035
Иттрий	0,0018	0,0016	0,002	0,003	0,0035	0,0024	0,0019
Цирконий	0,012	0,009	0,013	0,011	0,009	0,008	0,0016
Кадмий	0,0007	0,008	0,012	0,007	0,006	0,001	0,0009
Олово	0,00001	0,00002	0,0002	0,0002	0,00007	0,00001	0,00009
Барий	0,04	0,13	0,18	0,07	0,002	0,03	0,04
Вольфрам	-	-	-	0,009	-	-	-
Ртуть	0,0004	0,00001	0,0001	0,0008	0,00003	0,00009	0,0001
Свинец	0,001	0,001	0,002	0,003	0,001	0,002	0,0008
Иттербий	-	-	0,0003	0,0002	0,0002	0,0001	0,0002

Наиболее неблагоприятна по пылевому фактору работа на шахтах, обрабатывающих коксовые и жирные угли. Значительная часть составляющих угля отличается высокой потенциальной агрессивностью по отношению к

тканевым и клеточным элементам при избыточном поступлении последних в организм. Поступление в организм микроэлементов в количествах на 25% выше естественного поступления с пищей и водой может стать причиной возникновения многих патологических состояний и расцениваться как хроническая интоксикация (Громов К.Г., 1986). Поступая через органы дыхания и желудочно-кишечный тракт компоненты угля мигрируют в биологические жидкости организма, всасываются и распределяются в различных органах и тканях. Определение способности компонентов угля к накоплению в организме имеет большое значение в оценке их неблагоприятного воздействия на функциональное состояние различных органов и систем, а также возможности развития патологических состояний.

В таблице 3 представлены данные функционального состояния организма горнорабочего очистного забоя при выполнении работы средней тяжести и поступления в организм угольной пыли. Наиболее неблагоприятна по пылевому фактору работа на шахтах, отработывающих жирный, коксовый, отощенный спекающийся и слабоспекающийся угли.

Таблица 3 – Количественная характеристика поступления в организм горнорабочего угольной пыли при проведении углехвосточных работ в очистном забое (Д.В.Фоменко, Е.В.Уланова; Громов К.Г., 1986)

	Марки угля						
	Д	Г	Ж	К	СС	ОС	Т
1. Среднесменные концентрации угольной пыли на рабочем месте ГРОЗ при проведении выемочных работ (мг/м ³)	445,2	412,3	590	620	483,6	519,5	454,6
2. Объем прокачиваемого через легкие ГРОЗ воздуха (л/смену) при выполнении работ средней тяжести.	14268	14665	15960	16890	15443	16127	15702
3. Количество вдыхаемой за смену пыли (мг)	6789	4409	6777	8324	4906	6702	6100
4. Содержание в пыли минеральных примесей (мг)	360	208	272	440	250	274	248
5. Объем заглатываемой за смену слюны (мл)	480	495	585	657	518	582	543
6. Содержание в заглатываемой слюне угольной пыли (мг)	5136	4999	5850	6767	5749	6052	5864
7. Содержание в заглатываемой пыли минеральных при-	487	305	421	522	494	448	469

месей (мг)							
8. Пылеобразующая способность угля (г/тонну)	800	520	885	645	250	650	240
9. Средняя нагрузка на забой (смену)	800	800	750	680	700	700	650

Примечание: Д – длиннопламенный уголь; Г – газовый уголь; Ж – жирный уголь; К – коксовый уголь; СС – слабоспекающийся уголь; ОС – отощенный спекающийся уголь; Т – тощий уголь.

Технология выемки угля определяет содержание и тяжесть труда горнорабочего, что сказывается на объеме легочной вентиляции. Более высокие показатели легочной вентиляции регистрируются у горнорабочих, занятых на шахтах, обрабатывающих угли марок: коксовый, отощенный спекающийся, жирный и тощий.

1.2. Анализ уровня профессиональной заболеваемости на угольных предприятиях

Анализ отчетных материалов Роспотребнадзора по профессиональной заболеваемости (ПЗ) в Российской Федерации показал, что среди всех отраслей экономики наиболее высокий уровень ее отмечается в угольной промышленности: в 2016 г. он составил 30,29 случая при среднем российском показателе в 1,47 на 10 тыс. работающих (Об утверждении..., 2018). На предприятиях по добыче других полезных ископаемых – 29,08, т.е. на горнодобывающих предприятиях уровень ПЗ в 20 раз выше общероссийского.

По данным Росуглепрофа, в структуре профзаболеваемости в угольной промышленности на шахтах первое место принадлежит заболеваниям от перенапряжения отдельных органов и систем – 43%, второе – заболеваниям органов дыхания – 27%.

В группе профессиональных заболеваний, вызванных воздействием преимущественно аэрозолей, по мнению некоторых авторов, основная доля принадлежит пневмокониозам (24,42%), обструктивным бронхитам (21,58%), хроническим пылевым бронхитам (16,79%). Большинство случаев профессиональной патологии составляют хронические формы (98%) при контакте с вредными производственными факторами свыше 25 – 30 лет (Попова А.Ю., 2015) (табл. 4).

Таблица 4 – Профессиональные заболевания, вызванные воздействием аэрозолей

Нозологические формы по МКБ-10	2015	2016	2017
Пневмокониоз	13.5	14.5	17.7
Силикоз	4.9	2.9	4.2
Профессиональный бронхит	1.6	2.5	0.4
ХОБЛ	1.6	1.4	3.4
Всего	21.6	21.3	25.7

В группе профессиональных заболеваний, вызванных воздействием преимущественно пыли и аэрозолей, основная доля принадлежит пневмокониозам (по данным И.В.Бухтиярова, А.Г.Чеботарева, 2015).

Изучение ПК как проблемы сохранения и укрепления здоровья работающих шахтеров, увеличение сроков их эффективного профессионального долголетия актуально и требует дополнительного изучения этиопатогенетических закономерностей нарушения здоровья, гистогенетических механизмов патологических изменений при неблагоприятном воздействии производственных факторов и планомерного научного обоснования системы профилактических и оздоровительных мероприятий на предприятиях угольной промышленности с учетом новых методических подходов и накопленных знаний.

1.3. Дискуссионные вопросы патоморфологии пневмокониоза

Представления о характере патоморфологических изменений при пневмокониозе (ПК) достаточно противоречивы (Движков П.П., Эльяшев Л.И., 1960; Лоцилов Ю.А., 1999; Величковский Б.Т., 2003; Малашенко А.В., 2006). На протяжении практически 100-летнего изучения данного вопроса не утихают научные споры о проблеме системности пневмокониоза и патогистогенетических механизмов развития фибропластических изменений в легких и бронхах, о принадлежности пылевого бронхита к пневмокониозу, о системности изменений сосудов при ПК, об иммунологических аспектах пылевой патологии и многочисленные другие позиции пылевой патологии. В немалой степени это обусловлено изучением ПК практически на финальной, склеротической его стадии, в связи с официальной установкой считать начальными признаками ПК появление узелковых или интерстициальных Rg-положительных образований в легких (Герасимов Л.А. и др., 1990; Александрова Н.И. и др., 1992). В отечественной литературе достаточно мало исследованных случаев клинического и гистологического изучения легочной

ткани у работников пылевых профессий до выявления Rg-признаков ПК (Громов К.Г., 1986; Донец И.К., 1986; Басанец А.В., 2007).

Изучение пылевой патологии легких проходило при максимальном противопоставлении патологии респираторного отдела легких патологии бронхов (Отчет..., 2018). В пульмонологии пневмокониозы традиционно относились и продолжают относиться к группе интерстициальных заболеваний легких, среди которых пылевому бронхиту и другим органам просто не было места (Интерстициальные..., 2005).

Б.Т.Величковский и Б.А.Кацнельсон (1964) почти полвека назад представили гигиеническое обоснование невозможности развития пылевого бронхита по механизму кониозогенности.

Трансформация представлений от ХНЗЛ к ХОБЛ и от представлений о ХОБЛ в трактовке Федеральной программы первого издания (Хронические..., 1999) к понятию ХОБЛ Федеральной программы второго издания (Хроническая..., 2004) несомненно указывает на то, что патоморфологические принципы оценки полиморфных проявлений хронического воспаления бронхолегочной системы (исключая туберкулез) уступили принципам функционально-клиническим, ориентированным на степень компенсации и декомпенсации функции – медленно прогрессирующей необратимой бронхиальной обструкции с нарастающими явлениями хронической дыхательной недостаточности.

Однако представление о ХОБЛ как о самостоятельной нозологической единице признается не всеми. По мнению В.Л.Коваленко и соавт. (1998) выделение двух форм хронического бронхита – необструктивного и обструктивного, на 90% формирующего ХОБЛ (в первой редакции Федеральной программы), не отражает не только этиологического, но и патогенетического аспекта заболевания.

Встречаются единичные публикации по бронхообструктивному синдрому при пылевых заболеваниях, в которых понятие бронхообструктивного синдрома перемежается с понятием ХОБЛ, и не приводятся конкретные механизмы развития этого синдрома. ХОБЛ как нозологическая единица не введена в перечень профессиональных пульмонологических заболеваний ни в приказе МЗ № 90 от 1996 г., ни в проектах нормативных профпатологических документов настоящего времени. Не обсуждаются ХОБЛ и в периодических публикациях профпатологии по пылевой патологии органов дыхания (Орлова Г.П., Яковлева

Н.Г., 2001; Милишникова В.В., 2004; Порошина М.М. и др., 2019). Более того, профпатология в лице Б.Т.Величковского (2000) высказалась негативно в отношении ХОБЛ, поскольку понятие ХОБЛ " ...еще в большей мере отдаляет больного от ранней постановки диагноза".

Критерий формирования ХОБЛ – далеко зашедшие стадии нарушения бронхиальной проходимости, является неприемлемым для профпатологического скрининга, ориентированного системой периодических медицинских осмотров на выявление начальных признаков заболевания. Однако вряд ли неприятие профпатологией представлений о ХОБЛ обусловлено различиями в выраженности стадий этого заболевания, зависящих от неоднородности обследуемых контингентов: в профпатологии – относительно молодых, работоспособных и не имеющих далеко зашедших стадий заболевания, и в поликлинической сети – более старших и самостоятельно обращающихся пациентов с уже манифестными признаками заболевания.

Детально занимаясь патоморфологическим изучением хронического бронхита, В.Л.Коваленко и соавт. (1998) кардинальным водоразделом, формирующим его клинически значимые различия, выбрали все же не патоморфологический признак в виде бронхообструктивности, а клинический – первичный или вторичный характер хронического воспаления.

В клинической характеристике больных первичным бронхитом, исследованных В.Л.Коваленко и соавт. (1998), пылевой фактор присутствует паритетно с другими, поскольку эти исследователи не рассматривают его обстоятельством, принципиально влияющим на характер патоморфологических изменений. Из 149 обследованных ими больных первичным хроническим бронхитом 50 человек (33,3%) работали в условиях повышенной запыленности. По А.Н.Кокосову повышенная запыленность создает лишь «ситуацию угрозы», которая только в сочетании с другими неблагоприятными факторами может выступить в роли этиологического фактора хронического бронхита.

Выделение в 1972 г. ПБ в нозологическую единицу произошло в результате не только известной еще с конца XIX века значительной распространенности хронического бронхита у работников пылевых профессий, но и специфичности морфологических изменений, обнаружившейся с внедрением в клинику эндоскопического метода исследования бронхов. Уже по данным эндоскопического исследования было обращено внимание на слабую выраженность при нем

воспалительного процесса (Eckert H., 1987), чему клинически соответствует нередко практическая бессимптомность течения ПБ до тех пор, пока он не осложнится присоединением бактериальной инфекции.

При изучении патогенеза профессиональных пылевых заболеваний легких установлено, что воспаление пылевой этиологии уже на начальном этапе проявляет разнообразие, позволяющими говорить, к примеру, а малофиброгенных и высокофиброгенных пылях (Вигдорчик Н.А., 1948; Малашенко А.В., 2006). Зависящие от вида пыли типы взаимодействия ее с фагоцитирующей клеткой, особенности генерации радикалов кислорода и азота, различия в составе радикальных продуктов, неоднозначные скорости развития в кониофагах энергодефицитного состояния определяют сценарии дальнейшего развития воспалительной реакции уже вначале пылевого воздействия.

Считается, что различия в активации альвеолярных макрофагов (МФ) и нейтрофилов различными видами пылей, являются если не главной, то одной из главных причин их различия в отношении фиброгенности. Так, при воздействии пылей с высокой каталитической активностью, при которых генерируются реактивные гидроксильные радикалы, происходит быстрая гибель кониофагов, развивается деструкция тканей с образованием аутоантигенов, которая приводит к воспалению по типу фиброзирующего альвеолита (асбестоз).

Воздействие пылей, инициирующих более физиологические пути образования активных форм кислорода и стимуляции макрофагов, развитие "рабочей" гипертрофии макрофагов-кониофагов с пролонгированным периодом их жизни, мукоцилиарный, а не лимфатический, путь экскреции нагруженных пылевыми частицами макрофагов, сопровождается замедленным развитием фиброза легочной ткани (антракоз). Этиологически обусловленные различия молекулярных и клеточных механизмов развития воспалительной реакции побудили Б.Т.Величковского (2003) поставить вопрос о пересмотре существующей классификации пневмокониозов (включающих и пылевую бронхит как одно из его проявлений), построенной пока-что на патогенетическом единообразии.

В.Л.Коваленко и соавт. (1998) полагают, что дальнейшим изучением механизмов развития хронического бронхита должен быть анализ клеточных коопераций и межклеточных взаимодействий, что соответствует тенденции развития общей патологии в изучении патогенеза заболеваний (Медуницын Н.В. и др., 1980; Казначеев В.П., Маянский Д.Н., 1988; Пальцев М.А., Иванов А.А.,

1995).

В.В.Томпсон (1998) также полагает, что морфологические исследования, выполненные с помощью классических гистологических методов исследования, не раскрывают всего спектра морфофункциональной перестройки бронхолегочной системы при ее патологии по причине отсутствия системного подхода к исследованию и сосредоточенности его на определенных структурах бронхолегочной системы – либо проксимальных (крупных), либо дистальных (мелких) бронхах, либо непосредственно на легочной ткани. Однако не вызывающий теперь ни у кого сомнения системный характер процесса воспаления, как такого, применительно к системе органов дыхания может быть раскрыт лишь при изучении его межклеточных взаимодействий, изучаемых с позиций как взаимосвязи, так и автономности, то есть с позиций системного (синтетического) подхода.

На сегодня не признается кониотическое воспаление патогенезом ПБ, впадая в явное противоречие, говоря одновременно и о развитии дистрофии, атрофии и склероза практически всех структур бронхиальной стенки как первичного процесса, выявляемого при фибробронхоскопии уже на стадии "предбронхита", и о несомненно ведущей роли инфекционного фактора в развитии этого ПБ (Вигдорчик Н.А., 1948; Зислин Д.М., Кацнельсон Б.А., 1972). Тогда как, А.В.Малашенко говорит об единой патогенетической и патоморфологической сущности ПК в легких и бронхах, опирающихся на морфологические данные патологоанатомических исследований и проведенных секционных судебных экспертиз (Малашенко А.В., Накатис Я.А., 2004).

Таким образом, изучению ПК с самого начала был свойственен даже не органно-локалистический подход, как к патологии легких в целом, а тканево-органный подход к патологии только интерстициальной ткани респираторного отдела легких, за пределами которой оставались и бронхи, и система гемодинамики малого круга кровообращения. Нарушения этих структур во всех классификациях при ПК рассматривалось либо как сопутствующая ему патология, по определению не оказывающая какого-либо влияния на течение патологического процесса, будь то бронхи, сердце или сосуды (Зислин Д.М., Кацнельсон Б.А., 1972; Лоцилов Ю.А., 1999). Несмотря на это, изучение ПК у шахтеров не нашло в литературе до сих пор должного освещения и решения (Любченко П.Н., 2004).

По официальным данным, в России ХОБЛ без упоминания этиологической и патогенетической основы, т.е. обезличенная нозологическая единица занимает сегодня далеко не последнее место в статистических сводках (4 – 5-е места среди причин смертности в возрастной группе старше 45 лет) и является одним из немногих заболеваний, при котором летальность продолжает увеличиваться. По данным экспертов, уже к 2030 г. ХОБЛ выйдет на 3-е место среди причин смертности, уступив место таким заболеваниям, как инсульт и ишемическая болезнь сердца (Chronic..., 2010). Ежегодно от ХОБЛ умирает около 2,75 млн. человек что составляет 4,8% всех причин смерти. В России ХОБЛ занимает 1-е место (55%) среди болезней органов дыхания. Около 15 – 20% случаев ХОБЛ связаны с производственным фактором (Шилов А.М. и др., 2009; Ратова Л.Г. и др., 2012).

1.4. Теоретические представления о механизмах развития патологических изменений при пневмокониозе

Данные литературы о происхождении и многочисленных механизмах развития патологических изменений при ПК показывают отсутствие однозначного единого мнения по этим вопросам, а во многих источниках результаты излагаются изолированно от тканевого и органного уровня. Многие авторы, описывающие эту патологию, предполагают лишь свои механизмы развития, чаще всего отдельно описывая поражение того или иного органа не замечая, систему тканей, игнорируя при этом системные изменения при ПК даже в пределах одного пусть даже «таргетного» органа, т.е. легких (Величковский Б.Т., Кацнельсон Б.А., 1964; Кончаловская Н.М. и др., 1972; Суханов В.В. и др., 1981; Вострикова Е.А. и др., 2005).

Существует множество теорий и гипотез развития АС, но ни одна не дает полной информации о более или менее точном механизме развития заболевания (Пневмокониозы..., 2016). Точная природа фактора или факторов происхождения фиброза пока не определена.

Существует большое количество теорий возникновения и развития пылевых повреждений легких, среди них самые распространенные такие, как: механистическая теория, токсико-химическая теория, теория воспалительного процесса, теория длительности воздействия пыли (старения), теория образования кремниевой кислоты, теория электромагнитного поля (пьезоэлектрическая

теория), теория формирования активных форм кислорода (АФК), иммунологическая теория, генетическая (наследственная) теория, теория эндотелиальной дисфункции, теория дозы воздействия пыли, теория дисплазии соединительной ткани, лимфогенная теория и др.

Каждая из теорий о возникновении ПК отчасти дает объяснение возникновению заболевания, но в полной мере недостаточна, ибо достаточно большое количество взглядов на патогенетические аспекты развития ПК не позволяют прийти к единому мнению.

В настоящее время ПК на ранних стадиях заболевания имеет минимально выраженные клинические проявления, развивающиеся при этом ранние метаболические изменения под влиянием вдыхания угольной пыли, не диагностируются как патологические (Басанец А.В., 2007; Бурмистрова Т.Б., 2008). Биохимические тесты, применяемые при проведении медицинских осмотров, позволяют лишь подтвердить или предположить наличие органических изменений, вызванных воздействием УПП, и определяют, как правило, уже далеко зашедшую, развернутую клиническую картину пылевой патологии, но не достаточны для ранней диагностики АС в ее бессимптомный период обратимых функциональных расстройств (Критерии..., 1990; Разумов В.В., Вилкова Т.А., 2008). Патогенетические и гистогенетические механизмы фибропластических изменений в бронхах, сосудах, воздухопроводящих путях, паренхиме легких и других внутренних органах остаются вообще малоизученными, либо акценты развития последнего смещены в сторону одного из научно-теоретических направлений в медицине (Разумов В.В., Вилкова Т.А., 2008).

Изучению ранних изменений при АС посвящено незначительное количество работ, в которых показан гормональный фон, липидный обмен и морфологические нарушения некоторых внутренних органов, в основном органов-мишеней у больных АС (Разумов В.В., Вилкова Т.А., 2008). Практически единичны попытки выявить ранние и системные изменения при данной патологии (Джангозина Д.М. и др., 1999; Базелюк Л.Т., 2008).

Вместе с тем остаются недостаточно изученными вопросы, касающиеся влияния УПП на формирование общего системного ответа при пылевой патологии, стадий ответной реакции организма при развитии экспериментального АС с дальнейшей оценкой возможных путей коррекции на начальных этапах

патологического процесса, разработки критериев ранней диагностики и профилактики заболевания.

Современная оценка патогенности пылей проводится через призму содержания в них силициума: >10% - пыли высоко- и умеренно фиброгенные; <10% силициума – пыли слабофиброгенные.

Удаление пыли из респираторного отдела легких осуществляется клиренсом кониофагов из просветов альвеол и ацинусов, которым удалось достигнуть терминальных отделов бронхиального тракта и начинающихся в этом же месте лимфатических путей, простирающихся по стенкам внутривидольковых вен, бронхов и артерий (лимфогенная теория ПК). Удаляющаяся пыль блокирует лимфатические коллекторы, что приводит к развитию лимфатического ангиита, являющегося движущей силой ПК процесса и объясняющего развитие перивенулярного, периартериального и перибронхиального фиброза. Первыми в патологический процесс вовлекаются лимфатические сосуды вокруг посткапиллярных венул легочных долек. В дальнейшем процесс приобретает прогрессирующий характер и ведет к диффузному пневмофиброзу.

Определенную роль в развитии пневмофиброза играют цитокины иммунокомпетентных клеток: цитокины Th 1 (γ -интерферон, IL-2, IL-12, IL-18) активизируют процессы клеточного звена иммунитета и оказывают ингибирующее влияние на пролиферацию фибробластов и синтез коллагена, а цитокины Th 2 (IL-4, IL-5, IL-10, IL-13) как медиаторы гуморального иммунитета активируют пролиферацию фибробластов и синтез коллагена. В последнее время изучаются полиморфизм генов про- и противфиброгенных, и про- и противовоспалительных хемокинов, рецепторы цитокинов и их полиморфизм, типы коллагенов как регуляторов образования внеклеточного матрикса (Nadif R. et al., 2006; Ates I. et al., 2008; Fan H.M. et al., 2010 416).

1.5. Системные клинические изменения внутренних органов при пневмокониозе

Многие промышленные аэрозоли обладают выраженным «стрессующим пусковым фактором», приводящим к развитию многочисленных механизмов повреждения с формированием патологии органов (Потеряева Е.Л. и др., 2004, 2007, 2010; Шпагина Л.А. и др., 2006; Федорущенко Л.С. и др., 2006; Федорущенко Л.С., 2008).

Одним из приоритетных направлений в медицине труда является выявление патогенетических основ компенсаторных реакций организма на действие производственных факторов с целью дальнейшей разработки и научного обоснования критериев и методов, которые позволяли объективно диагностировать проявления профессиональных и производственно обусловленных заболеваний (Величковский Б.Т., 2003). Пылевое воздействие имеет системный характер, при котором страдает не только респираторная система, но и сердечно-сосудистая, мочевыделительная, желудочно-кишечный тракт и другие органы и системы (Любченко П.Н., 2000; Ибраева Л.К., 2005; Цикаленко Е.А. и др., 2009; Потеряева Е.Л. и др., 2010).

К ссылкам об уже упоминавшихся при АС силициемии и развитии очагов склероза во многих органах можно добавить наблюдения авторов о развитии на начальных и даже еще латентных стадиях ППОД изменений в миокарде правого желудочка (Копытина Р.А. и др., 1993). В сообщениях перечисленных выше авторов уже тогда обращалось внимание на содружественность развития изменений в миокарде обоих желудочков, трактовавшуюся как проявление при силикатозах общего цитотоксического действия пыли силикатов, а при токсико-пылевых бронхитах – общетоксического действия промышленных ядов с нарушением тканевого дыхания и образованием недоокисленных продуктов.

Неоднозначно трактуется состояние сердечно-сосудистой системы у работников угольной промышленности (УП), работа в условиях повышенной запыленности приводит к так называемой «стресс реакции», что, в конечном счете, влияет на адаптивные способности организма. Обращает на себя внимание наличие у шахтеров довольно высокого удельного веса атипичных и безболевого форм ИБС с наличием на ЭКГ ишемических изменений без гипертрофии или в сочетании с ней либо с нарушениями ритма и проводимости. У лиц, имеющих подземный производственный стаж 10 лет и более, частота ИБС в 2 раза выше, чем у лиц с малым стажем (Копытина Р.А. и др., 1993).

Имеются данные о влиянии вредных производственных, профессиональных факторов на тонус сосудов у лиц различных профессий работников УП (Монаенкова А.М., 1996). В литературе встречаются сведения и о том, что высокое нервно-эмоциональное напряжение в сочетании с другими фак-

торами риска производственной среды способствует раннему развитию у шахтеров атеросклероза и латентных форм ИБС (Панев Н.И. и др., 2016). В последние годы отмечен рост заболеваемости ИБС, развитие инфаркта миокарда в молодом возрасте (до 35 лет). Проведенные ранее исследования показали значительную распространенность ИБС среди горнорабочих (Копытина Р.А. и др., 1993; Козлова Л.И., 2001; Горблянский Ю.Ю. и др., 2002; Задионченко В.С. и др., 2003).

Пылевой фактор повреждения, как уже говорилось, имеет системный характер с поражением парренхиматозных и стромальных элементов, клеточных сообществ и различных систем. Данные о поражении внутренних органов констатируются различными авторами, указывая на общность единой этиологии с различными поражениями и многочисленными патогенетическими аспектами развития при ПК (Олещенко А.М. и др., 2002; Щипачев К.В. и др., 2002; Профессиональный..., 2003; Захаренков В.В., Олещенко А.М., 2004; Фомин А.И., 2007; Головкова Н.П. и др., 2011; Пиктушанская Т.Е., Семенихин В.А., 2011; Олещенко А.М. и др., 2016).

Имеются достаточно многочисленные исследования, описывающие повреждение других органов и систем у шахтеров в частности: среди отдельных форм заболеваний одно из лидирующих мест занимают болезни ЛОР-органов, такие как хронические риниты, тонзиллиты, фарингиты, отиты. Высокая частота этих заболеваний (7,73%) обусловлена действием вредных факторов и прежде всего производственной пыли.

Оказывают влияние на временную нетрудоспособность горнорабочих заболевания желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), такие как язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, заболевания печени и желчевыводящих путей, поражение поджелудочной железы. Заболевание с поражением органов ЖКТ составляют до (1,15%) (Глезеров С.Я., 1940; Гужевский В.Н., 1966; Клейнер А.Н., 1969; Кузменко В.Г., Савенкова Н.Г., 1973; Макаренко Н.А., 1981; Макаренко Н.А. и др., 1989). Высокий процент распространенности патологии верхних отделов ЖКТ среди рабочих современного пылеопасного производства, тенденция к хронизации процесса повреждения слизистой оболочки желудка (СОЖ) и возможные осложнения является важной медико-социальной проблемой (Зюбина Л.Ю. и др., 2005). В возникновении данной группы заболеваний определяющее значение придается химическому воздействию УПП и

ее разнообразному минеральному составу, нарушению ритма питания шахтеров, вредные привычки (Клейнер А.Н., 1969).

Около 12,1% случаев временной нетрудоспособности и инвалидизации обусловлено поражением костно-мышечной системы (артроз, артрит, остеохондроз, эпикондилит) (Лагутина Г.Н., Тарасова Л.А., 2000; Дубиков А.И., 2013; Шайхлисламова Э.Р. и др., 2016; Зайцева Н.В. и др., 2018; Кочетова О.А. и др., 2018; Порошина М.М. и др., 2019; Arden N., Nevit M.S., 2006).

Определенный процент заболеваемости при пылевом воздействии (2,68%) обнаружен при обследовании дерматологами, где имеют место эпидермофитии стоп, экземы, фурункулёз, дерматиты и др., при этом преобладающим являются микотическое поражение кожи (Кузьмич А.С., 1982; Голик А.С., Зубарева В.А., 2009; Батиевская В.Б., 2019). Имеются данные о профессиональном поражении органов зрения (Кузьмич А.С., 1982). В литературе встречаются достаточно в большом количестве данные о изменениях центральной нервной системы у работников угольной промышленности (Стародубцева О.С., Бегичева С.В., 2012; Суслина З.А. и др., 2014; Власова Е.М. и др., 2017; Яшникова М.И. и др., 2017; Горбанев С.А. и др., 2019). Кроме поражения центральной нервной системы встречаются немногочисленные данные об изменениях вегетативной нервной системы (Титова Е.Я., Голубь С.А., 2017; Козакова О.А. и др., 2019).

С увеличением стажированности и увеличении возрастного параметра в литературе встречаются работы об изменениях, относящихся больше к социальным болезням XX века, занимающих ведущие позиции в нозологических группах, отраженных в международной классификации болезни, т.е. о вегетососудистой дистонии и гипертонической болезни (Потеряева Е.Л. и др., 2008; Карбалин С.К. и др., 2009; Профилактика..., 2014; Шляпников Д.М. и др., 2017; Чигисова А.Н. и др., 2017). Встречаются научные работы об атеросклерозе в сочетании с пылевой патологией легких (Панев Н.И., 2002).

В современной литературе сегодня широко обсуждается тема поражения почек и мочевыводящих путей у шахтеров (Гарипова Р.В. и др., 2019; Qin J.Z. et al., 2002; Liu Y.H. et al., 2006; O'Neill M.S. et al., 2008; Esworthy R., 2015; Kim K.H. et al., 2015; Mehta A.J. et al., 2016; Xu X. et al., 2016; Particulate matter..., 2016; Yang Y.R. et al., 2017; Brokamp C. et al., 2017; Raaschou-Nielsen O. et al., 2017). Также встречаются немногочисленные упоминания о поражении

половой функции у работников горнорудной промышленности «о состоянии копулятивной функции у мужчин, работающих в горнорудной промышленности» (Павлов В.Н. и др., 2005; Сивочалова О.В., Фесенко М.А., 2005; Производственные..., 2006; Сивочалова О.В. и др., 2008; Кочарян Г.С., 2012).

При этом выявляется рост заболеваемости тяжелой сосудистой и другой патологией, часто в виде полипатий, вызывающих раннюю инвалидизацию и высокую смертность трудоспособных рабочих (Величковский Б.Т., 1996; Сухаревская Т.М. и др., 2000).

По данным научной литературы, при воздействии высоко- и средне-фиброгенных пылевых аэрозолей у работников горнорудной промышленности развиваются патологические изменения в почках в виде транзиторной и перманентной гломерулотубуло-интерстициальной дисфункции. Транзиторный вариант характеризуется преходящей и стойкой микроальбуминурией, р2-микроглобулинурией и гликозаминогликанурией. Для перманентного варианта характерна стойкая микроальбуминурия. Ведущими патогенетическими факторами в развитии поражения почек при воздействии пылевых аэрозолей являются дисбаланс в системе «прооксиданты-антиоксиданты», а также генерализованная дисфункция сосудистого эндотелия.

Из данных литературы неотчетливо, но все же настойчиво прослеживается системность изменений многочисленных внутренних органов у работников угольной промышленности в виде сочетанного поражения органов-мишеней.

1.6. Вопросы воспаления в процессах пылевой патологии

Вопросы воспаления в профпатологии всегда вызывали огромный интерес с позиции развития острого и хронического процесса, локализации воспаления, этиологии и связи воспалительной реакции с вредными факторами производственного процесса. Воспалительная природа пылевой патологии является манифестной и очевидной, что используется в качестве модели этого процесса. Идея воспаления как сущности патологии бронхов и легких пронизывает большинство современных монографий по патологии бронхолегочной системы (Коваленко В.Л. и др., 1998; Федосеев Г.Б., 1998).

С другой стороны, несмотря на прогресс знаний в частных аспектах

воспаления, законы его инициации, фазовых переходов, механизмов смены клеточных фаз, причинность преобразования зоны инфильтрации в зону фиброза как были, так и остаются «камнем преткновения» для клинических и фундаментальных разделов медицины. К примеру, хотя критерии отличия хронического воспаления от острого в какой-то мере обозначены (Шубич М.Г., Авдеева М.Г., 1997; Шубич М.Г. и др., 1997; Пауков В.С. и др., 1998; Шкурупий В.А., 2002; Маянский А.Н., 2003), общепринятых критериев этого отличия не существует.

Облигатным при ППОД является фагоцитоз пылевых частиц макрофагами с развитием хронического макрофагального (асептического) воспаления. Последнее протекает с участием многих клеток, но обязательно и фибробластов как продуцентов коллагена. Клеточные реакции в очаге воспаления протекают стадийно, заканчиваясь обязательным для ПК развитием пневмосклероза как завершающей стадии макрофагального воспаления.

Морфологические особенности склероза лишь в известной степени связаны с физическими и химическими свойствами пылей, которые модифицируют и клиническую картину ПК. Разнообразие клинических и морфологических вариантов пневмокониозов дает основание предполагать системный характер ПК процесса, вряд ли возможного при ограниченности его пределами только респираторного отдела легких. Системность с заинтересованностью нескольких внутренних органов можно обосновать с начального воспаления, которое при ПК развивается в виде макрофагального воспаления и сомнению не подлежит. Однако заинтересованность при этом клеток эндотелия как основного продуцента всех медиаторов последующего процесса позволяет связать системный воспалительный ответ с патологией эндотелиальных клеток или так называемой эндотелиальной дисфункции (ЭД). Описанию характеристик цитокинов и их эффектов посвящена обширная литература, хотя их четкой классификации не существует (Пальцев М.А., Иванов А.А., 1995; Хавинсон В.Х., Малинин В.В., 2002; Хавинсон В.Х. и др., 2003, Ковальчук Л.В. и др., 2011).

Vallyathan и соавт. определили, что ПК шахтеров и его прогрессирование могут коррелировать с окислительным стрессом и повышенной секрецией цитокинов и медиаторов роста, выделяемых альвеолярными макрофагами. С результатами этих авторов согласуются исследования Y. hang и соавт., показавших, что сывороточные концентрации TNF- α , IL 6 и их растворимых рецепторов кор-

релируют с фиброзным процессом при ПК, и содержание цитокинов коррелирует с тяжестью ПК. Имеются данные об увеличении уровня IL-8, INF- γ в сыворотке крови пациентов с ПК по сравнению с условно здоровыми лицами, проработавшими длительное время в условиях воздействия кварцсодержащей пыли. По мере прогрессирования фиброзного процесса при ПК прослеживаются две тенденции: увеличение уровня IL-8 с одновременным снижением уровня INF (Zhai R. et al., 1998, 2002).

Не лишена рационального зерна и точка зрения Б.Т.Величковского о заинтересованности клеток эндотелия в патологических изменениях как легких, так и других внутренних органов – «на сосуды легких приходится львиная доля эндотелиальных клеток организма с их обширным набором ферментов, легочные структуры тесно взаимодействуют с мононуклеарами и полиморфными фагоцитами». Все это создает оптимальные условия для осуществления метаболической функции легких, в частности биохимической «фильтрации» физиологически активных веществ на их пути к головному мозгу и другим органам. Однако не все является законченным в концепции развития пневмокониозов по Б.Т.Величковскому (1964). Этой концепции, как и предшествующей, недостает описания конкретных механизмов образования соединительной ткани в легких.

Клеточный состав воздухоносных путей и респираторного отдела вовсе не однороден, что не может не сказываться на особенностях течения хронического воспаления.

Считается, что хроническое воспаление, локализованное в бронхах, реализуется через морфофункциональные изменения клеток не только в пределах бронхо-сосудистого барьера, но и затрагивает аэрогематический или, иными словами, хроническое воспаление имеет системный характер (Ардаматский Н.А., 1991; Петров М.А., Линцов А.Е., 1998).

Легочная ткань не является закрытой системой и также подвержена агрессивному воздействию окружающей среды, о чем свидетельствует инфекционная патология, включая новую коронавирусную инфекцию «COVID 19», экзогенные альвеолиты, а также ПК. В этих условиях стереотипность хронического воспаления является обстоятельством, нивелирующим не только этиологические, но и территориальные различия воспаления. Так, А.В.Малашенко и Я.А.Накатис (2004), исходя из данных секционного исследования системы ор-

ганов дыхания у горнорабочих урановых рудников, пришли к заключению о существовании лишь количественных патоморфологических различий в бронхах и легких. При высокой рудничной запыленности развитие фиброзирующих процессов в легких опережало развитие таковых в бронхиальном дереве. При низкой рудничной запыленности клинически более манифестными были изменения бронхиального дерева, которому обязательно сопутствовали различной степени выраженности силикотические изменения, остававшиеся невидимыми при рутинном рентгенологическом исследовании, но хорошо выявляемых патоморфологически.

Авторы пришли к заключению об отсутствии изолированного поражения легочной ткани или бронхиального дерева при воздействии промышленных аэрозолей, об условности деления воспалительного процесса на ПК и бронхиты и поэтому рассматривают ПБ, ПК пневмосклероз и эмфизему легких при воздействии единого этиологического фактора неразрывными звеньями единого ПК процесса бронхолегочной системы. Об облигатности развития эндобронхита при ПК пишет Ю.А.Лоцилов (1998). Б.Т.Величковский (2003) хронический ПБ считает своеобразной формой ПК.

Отдельными авторами предпринимались попытки объединить многофакторные линии патогенетического воспалительного процесса на иммунологической платформе, дать объяснение тем многоликим механизмам клеточных и внеклеточных реакций, которые проявляются на уровне не только одной клеточной кооперации, но и выходят на уровень системных процессов (Алексеева О.Г., 1987; Косарев В.В. и др., 1999; Измеров Н.Ф. и др., 2000; Лагутина Г.Н., Тарасова Л.А., 2000 Калинина Н.М. и др., 2002).

Внутривенная иммунизация корпускулярными антигенами превращает легкие в источник антител, по мощности превосходящий такие лимфоидные органы, как селезенка и лимфатические узлы (Маянский А.Н., 2003).

Участие в воспалительной реакции клеток иммунной системы, возможность трансформации гомеостатической сущности воспаления в патологическую дали основание многим авторам рассматривать воспаление не только как иммунную, но непременно как иммунопатологическую реакцию. Этим обстоятельством объясняется трактовка воспаления бронхов и легких как обязательно только иммунопатологического (Фрейдлин И.С., Тотолян А.А., 1998). Иммунным по сущности признает А.И.Струков (1982) и хрони-

ческое грануломатозное воспаление от воздействия даже неантигенного раздражителя, например ПК.

Однако, оценивая иммунологический статус больных ПК, О.А.Алексеева (1987) пришла к выводу, что "... рассуждения об иммунопатологии развития фиброза в известной мере построены на аналогиях и логических посылках". Четверть века назад в клинике, не в пример экспериментальному изучению ПК, не было выявлено убедительных доказательств первичности нарушений иммунологических механизмов, ведущих к развитию пневмосклероза. Специфический ПК-антиген так и не был обнаружен.

Имевшие место иммунологические сдвиги при неосложненных ПК не выходили за пределы вторичных гомеостатических реакций, несущих большие индивидуальные особенности. Причем их интерпретация не всегда была последовательной. Так, О.А.Алексеева, оценивая направленность изменения иммунологических реакций при ПК, в одном случае трактует ее как активацию гуморального иммунитета, в другом – как его ослабление за счет активации супрессорного звена. Однако, по мнению этого автора, с учетом данных экспериментальных исследований отмечалась необходимость дальнейшего изучения проблемы профессионального пневмофиброза всем арсеналом иммунологических исследований, ибо таких изменений, свойственных пылевому, неосложненному инфекцией, бронхиту не было представлено.

К настоящему времени оформились представления об иммунных изменениях и основных типах воспаления при профессиональных бронхолегочных заболеваниях (Косарев В.В. и др., 1999; Измеров Н.Ф. и др., 2000; Калинина Н.М. и др., 2002; Дуева Л.А., 2003). Контакт с промышленными аэрозолями приводит к повышению уровня Т-супрессоров, натуральных киллеров, фибронектина плазмы, активированию HLA-DR⁺ лимфоцитов и снижению количества В-лимфоцитов, а также снижению соотношения Т-хелперы/Т-супрессоры. При АС указанные изменения приобретают более выраженный характер, отмечается также снижение количества Т-хелперов. При прогрессировании силикотического процесса отмечаются нормализация уровней Т-супрессоров, В-лимфоцитов и снижение концентрации фибронектина плазмы, что свидетельствует об усилении коллагенообразования в легочной ткани. Нарушение соотношения основных субпопуляций Т-лимфоцитов обуславливает изменения показателя фагоцитоза. Эти изменения можно использовать в качестве

критериев прогрессирования силикоза. Изменения субпопуляционного состава лимфоцитов периферической крови при воздействии малофиброгенных пылей носят менее выраженный характер

У всех больных ПК в сыворотке крови повышена концентрация IgA, общего IgE. У работающих в контакте с хлорированными углеводородами выявлена тенденция к формированию вторичного иммунодефицитного состояния: небольшое уменьшение количества Т-лимфоцитов, снижение содержания иммуноглобулиновых фракций. При сравнительном изучении клеточного и гуморального звеньев иммунитета в зависимости от интенсивности диоксинового воздействия установлено более выраженное угнетение этих звеньев иммунологической защиты организма при повышении ПДК в ≥ 10 раз.

Об аналогичных изменениях у больных силикозом пишут и другие авторы. J.F.Subra и соавт. (2001) выявили резкое снижение общего числа лимфоцитов в крови за счет снижения количества Т- и В-клеток и естественных киллеров. При этом число активированных клеток было в два раза выше, чем в контроле. По мнению авторов, подобные изменения субпопуляций лимфоцитов предрасполагают к развитию аутоиммунных заболеваний.

Тем не менее, приходится констатировать, что совершенствование иммунологических методов исследования не представило доказательств первичной роли иммунологических нарушений в генезе заболеваний органов дыхания от воздействия промышленных аэрозолей. Характер иммунологических изменений так и остался вторичным, не определяющим, поэтому нет мер профилактики, ни способов патогенетической терапии бронхолегочной патологии пылевой этиологии.

В то же время за последние годы произошли изменения в представлениях о патогенезе ПК (Величковский Б.Т., 2003). Акцент был сделан на стереотипном ответе организма – усилении генерации активных форм кислорода как эволюционно выработанном механизме противостояния организма инфекции путем мобилизации свободно радикальных бактерицидных систем фагоцитоза. Свободные радикалы обладают высокой химической активностью, что в условиях постоянного поступления в организм значительного количества пылевых частиц, к тому же абиогенных и нечувствительных к воздействию радикалов кислорода, приводит к повреждению легочной ткани,

трансформируя биологически целесообразную реакцию в реакцию патологическую. Причем различные виды промышленных аэрозолей обладают неоднозначным эффектом в отношении степени возбуждения и повреждения нейтрофилов и моноцитов-макрофагов, поэтому различаются между собой по количеству и качеству образующихся свободно радикальных продуктов и обладают различной патогенностью, включающей различные степени деструкции легочной ткани и образования антигенов.

Патогенетическая актуальность избыточности образования свободных радикалов от физико-химических, но не антигенных воздействий, доказывает Б.Т.Величковским (2003) не только развитием различных форм ПК в зависимости от свойств промышленных аэрозолей, но и повышением летальности населения при пиковых подъемах среднесуточных концентраций взвешенных частиц в атмосферном воздухе населенных мест, а также при стрессовых ситуациях.

Секреция цитокинов не является прерогативой только лимфоидных клеток, а свойственна многим клеткам организма. Эпителиальные клетки при активации соответствующих рецепторов синтезируют и выделяют, помимо ряда бронхо- и вазоактивных веществ, также и медиаторы межклеточных взаимодействий: цитокины (ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО- α , колониестимулирующий фактор гранулоцитов и макрофагов – GM-CSF, фактор хемотаксиса эозинофилов) и факторы роста (тромбоцитарный фактор роста – PDGF, фактор роста фибробластов – FGF, инсулиноподобные факторы роста – IGF). Для выполнения этой синтетической и секреторной функции эпителиальные клетки имеют рецепторы к большому количеству веществ, в том числе и рецепторы к цитокинам – ФНО- α , ИЛ-1, ИЛ-6. ФНО- α и ИЛ-1, по механизму прайминга стимулируют выработку эпителием других цитокинов. Одновременно с этим активируется выработка эпителием оксида азота (NO), простагландина E₂ и эндотелина-1. Таким образом, цитокины, выделяемые макрофагами воздухоносных путей при их стимуляции, индуцируют выделение медиаторов, запускающих каскад дальнейших событий.

Публикации о состоянии цитокиновой системы при профессиональных заболеваниях бронхолегочной системы немногочисленны. Изучение цитокиновых профилей при ПК было признано целесообразным И.Ф.Измеровым и соавт. (2000).

1.7. Современные представления о морфогенезе пневмокониоза

Современные представления о морфогенезе фиброза сместились на молекулярный уровень (Radisky D.C. 2005; Kisseleva T., Brenner D.A., 2008; Thiery J.P. et al., 2009; Guarino M. et al., 2009; Lopez-Novoa J.M., Nieto M.A., 2009; Nieto M.A. 2009; DeMaio L. et al., 2011), апеллируют к состоянию иммунной системы, клеточных рецепторов, сигнальным путям, экспрессии одних генов и репрессии других, феномену клеточной трансдифференцировки и наконец, механизму генетически запрограммированной смерти (апоптозу). Однако, несмотря на все успехи и достижения современной медицины, триггер перехода клеточных фаз к склерозу остается и сегодня неуловимым.

Внедрение в клинику современных ультразвуковых методов исследования проявило интерес к дальнейшему изучению гемодинамики кровообращения, а также изучению функционирования и ультраструктуры всех элементов сосудистой стенки.

Закономерности функционирования эндотелиальной системы, ренин-ангиотензин-альдостероновой и симпато-адреналовой систем (РААС и САС), представления о независимости друг от друга вазоспастических, гипертензиогенных и ремоделирующих эффектов в отношении артерий БКК, артерий миокарда и других внутренних органов, о механизмах этого ремоделирования и причастности к нему не только фибробластов, но и ГМК, побуждали к экстраполяции новых представлений на гемодинамику МКК и правые отделы сердца.

Правомочность такой экстраполяции была подтверждена результатами экспериментальных исследований с продолжительным введением ангиотензина-II, вызвавшего развитие фиброза не только в предсердиях, желудочках и в аорте, но и в легочной артерии крыс. Назначение ингибиторов ангиотензин превращающего фермента (ИАПФ) приводило к уменьшению гипертрофии средней оболочки легочных сосудов, а также к определенному снижению уровня коллагена в сосудистой стенке (Morell N.W. et al., 1995).

Клинически была показана кардинальная роль нарушения эндотелиальных факторов в развитии вторичных легочных гипертензий и изменении структурно-функционального состояния правого желудочка, а также повышения риска смертности (Кароли Н.А., Ребров А.П., 2000, 2003). В публикациях подчеркивается роль ЭД в патогенезе легочной гипертензии вне зависимости от ее этио-

логии (Амбатьелло Л.Г. и др., 2001). ЭД стала все чаще и чаще упоминаться в клинических и экспериментальных исследованиях с формированием определенного мышления, которое объясняет системные механизмы поражения при ПК (Чурляев Ю.А. и др., 2011; Екимовских А.В. и др., 2013; Платонов А.В. и др., 2014; Кирсанов Т.В. и др., 2015).

Отмеченная многими авторами податливость вторичной легочной гипертензии к приему не только ИАФП, но и антагонистов кальциевых каналов объяснялась подавлением кальций зависимого механизма эндотелин-1-индуцированного сосудистого спазма путем подавления экспрессии гена эндотелина-1 (Сарыбаев А.Ш. и др., 2000; Смирнов А.В. и др., 2011; Feron O. et al., 1996). О роли ЭД в генезе легочной патологии косвенно свидетельствовало улучшение скоростных и временных показателей диастолической функции правого желудочка после приема нитратов пациентами с ХОБЛ и вторичной легочной гипертензией (Визир В.А., Березин А.Е., 2000; Ющук Е.Н. и др., 2005).

Помимо нарушения баланса эндотелиальных, РАСС- и САС-вазоактивных факторов, сосуществующих с многочисленными цитокинами и медиаторами межклеточных взаимодействий как ключевых фигур в патогенезе практически любого заболевания, стало очевидным существование большого количества клеточных и тканевых, местных и циркулирующих факторов активации этих систем, не связанных с состоянием гипоксии (Zeiche R. et al., 1996; Barbera J.A. et al., 2003). По данным ряда авторов, при парциальном давлении кислорода в артериальной крови более 60 мм рт.ст гипоксическая вазоконстрикция не играет ведущей роли в развитии легочной гипертензии (Kessler R. et al., 2001; Scharf S.M. et al., 2002).

Г.В.Неклюдова не выявила значимой корреляционной связи между уровнем гипоксемии и показателями ремоделирования стенки легочных артерий у больных ХОБЛ (Неклюдова Г.В. и др., 2006, 2007). Развитие радионуклидной пульмопатии с морфологическими признаками легочного васкулита не коррелировало с нарушениями функции внешнего дыхания (ФВД) (Чикина С.Ю. и др., 2006). Негипоксическими механизмами, вероятно, вызывается легочная гипертензия, выявленная на ранних стадиях хронических заболеваний легких (Авдеев С.Н., 2009). Считается, что перестройка легочных сосудов от воздействия сигаретного дыма также не связана с гипоксическим фактором (Barbera J.A. et al., 2003).

ПК процесс представляет собой персистирующее хроническое макрофагальное воспаление с формированием специфического профиля цитокинов и медиаторов воспаления, которым свойственны системные эффекты (Еселевич С.А., Разумов В.В., 2007; Рослая Н.А. и др., 2008). Поэтому вполне аргументировано предположение о широком ремоделирующем эффекте их на клеточные и внеклеточные структуры артерий, вен МКК. В ряде публикаций последнего времени с использованием доплер-эхокардиографического исследования (Шацких Н.А. и др., 2004, 2006) сообщалось о повышении среднего давления в легочной артерии при пылевых бронхитах и АС у шахтеров с нормальными показателями функции внешнего дыхания и аргументировалась оценка повышения давления в легочной артерии не как осложнения, а как проявления ПК процесса. Однако в этих работах не приводилось данных патоморфологического исследования как базового доказательства достоверности проведенных исследований.

Но в целом, в профпатологических публикациях настоящего времени по легочной гипертензии и изменениям сосудов легких проблема патогенетического единства изменений гемодинамических структур МКК не поднимается, а на легочную гипертензию сохраняется прежний взгляд как на осложнение далеко зашедшего бронхолегочного процесса с кардинальной ролью артериальной гипоксемии в развитии этого осложнения (Аманбекова А.У., Ибраев С.А., 2003; Заболотникова О.Д., 2003; Разумов В.В. и др., 2010).

Работы по морфометрическим измерениям структур легочных сосудов при легочной патологии, которые были бы более доказательной аргументацией связи их перестройки с предполагаемыми гипертензиогенными факторами, немногочисленны. Среди отечественных публикаций нам встретились немногочисленные публикации авторов по морфометрическому исследованию компонентов сосудистой стенки у больных ХОБЛ (Неклюдова Г.В. и др., 2006, 2007).

Детальное клиническое изучение стромально-паренхиматозных взаимодействий сдерживалось трудностями прижизненной оценки морфологического и функционального состояния паренхимы и соединительной ткани, доступности изучению взаимодействий клеток крови и иммунной системы.

В настоящее время под стромально-паренхиматозными воздействием, понимается регулирующее влияние компонентов ее внеклеточного матрикса на дифференцировку, пролиферацию и рост паренхиматозных клеток, а также раз-

личных клеток самой соединительной ткани. Механизмы непосредственного воздействия компонентов внеклеточного матрикса (ВМ), в первую очередь коллагена, и условия этого воздействия на внутриклеточные (плазматические и ядерные) структуры паренхиматозных клеток изучаются (Капелько В.И., 2000). Основная часть ВМ образована коллагенами I и III типов (кроме хряща). Кроме того, компонентами ВМ являются фибронектин, ламинин, гликозаминогликаны, эластины. Функцию связи белков ВМ с внутриклеточными белками паренхиматозных клеток осуществляют различные их белки и гликопротеины (дистрофин, интегрины), которые передают механические сигналы внеклеточной среды внутрь клетки, откуда они дальше поступают к ядерным структурам клетки (Raines E.W., 2000; Rivard A., Andres V., 2000; Benjamin I.J., 2001; Grube E. et al., 2001; Schonbeck U., Libby P., 2001; Schonbeck U., Libby P., 2001; Morice M.C. et al., 2002; Libby P., Aikawa M., 2002; 428).

Морфогенетическая функция соединительной ткани, реализующаяся через компоненты ее ВМ, проливает свет на облигатность задействованности соединительной ткани в воспалительном процессе, всегда сопровождающимся гибелью паренхимы и потребностью в репаративной регенерации. Вот почему на конечной, фиброзирующей, стадии воспалительного процесса центральной фигурой в кооперации клеток становится фибробласт.

Барьерная роль эндотелия сосудов как активного органа определяет его главную роль в организме человека: поддержание гомеостаза путем регуляции равновесного состояния противоположных процессов. Дисфункции эндотелия – это, прежде всего, дисбаланс между продукцией вазодилатирующих, ангиопротективных, антипролиферативных факторов (NO, простаглицлин, тканевой активатор плазминогена, С-тип натрийуретического пептида, эндотелиального гиперполяризующего фактора), с одной стороны, и вазоконстриктивных, протромботических, пролиферативных факторов (эндотелин, супероксид-анион, тромбоксан А₂, ингибитор тканевого активатора плазминогена) – с другой стороны (Бобрик И.И. и др., 1991; Channick R. et al., 2001). При этом, механизм их окончательной реализации на сегодняшний день не совсем понятен.

Среди избытка биологически активных веществ, вырабатываемых эндотелием, важнейшим является оксид азота – NO. Сегодня это самая изучаемая молекула, вовлеченная в патогенез АГ и сосудистых заболеваний в це-

лом. Достаточно сказать, что нарушенное взаимоотношение ангиотензина-II и NO вполне способно определять развитие АГ.

В унисон ЭД существует точка зрения Б.Т.Величковского (2003) на сущность ПК, где клеточные и тканевые реакции проявляются в так называемом синдроме "респираторного взрыва", который является одним из способов образования радикалов кислорода и азота. При воспалении клетки эндотелия непосредственно взаимодействуют с другими клетками, в частности с тромбоцитами, плазменными факторами и многочисленными клетками периваскулярной соединительной ткани. В настоящее время доминирующая роль эндотелиальных клеток, ассоциированных с микроциркуляторными расстройствами, не вызывает сомнений (Петрищев Н.Н., 2003; Агеев Ф.Т., 2004; Екимовских А.В. и др., 2012).

Апоптоз и его роль в процессах развития пневмоокниоза. Феномен апоптотической активности был описан в 1972 г. J.F.Керг и соавт. (1972). Апоптоз имеет огромное значение в эмбриогенезе (включая имплантацию и органогенез). Он играет важную роль в поддержании постоянства клеточного состава, особенно в гормон-чувствительных тканях. Замедление апоптоза приводит к гиперплазии и фиброзированию тканей, ускорение – к атрофии. В данный момент исследуется огромное количество поллютантов, направленных на регуляцию апоптоза в определенных тканях. Так, ускорение апоптоза иммунокомпетентных клеток можно использовать для лечения аутоиммунных заболеваний и предотвращения отторжения трансплантата. Замедление апоптоза может использоваться для предотвращения гибели клеток в тканях, испытывающих ишемию, повышенное внешнее давление или временно бездействующих тканях.

Иногда нарушается передача сигналов от рецепторов гибели клеток, например, с рецептора к TNF- α . TNF- α принимает участие в регуляции клеточной популяции по типу обратной связи. Все клетки в популяции выделяют TNF- α в небольших количествах; чем больше клеток в ткани, тем выше концентрация TNF- α , а значит и уровень апоптоза. Таким образом достигается баланс между пролиферацией и гибелью клеток.

Высказываются мнения об участии в процессах конденсации цитоплазмы белков цитоскелета, прежде всего бета-тубулина, усиление синтеза которого отмечается в клетках при апоптозе. В отличие от некроза разрушение ядра при апоптозе происходит с участием специальных Ca²⁺, Mg²⁺-зависимых эндо-

нуклеаз, расщепляющих молекулы ДНК в участках между нуклеосомами, что приводит к формированию однотипных по размерам фрагментов ДНК. В цитоплазме клетки, подвергшейся апоптозу, никогда не наблюдается активации гидролитических ферментов, как это бывает при некрозе. Напротив, все органеллы долгое время остаются сохранными и подвергаются конденсации, что связывают с процессами сшивания белковых молекул трансглутаминазами, а также обезвоживания клеток за счет действия особых селективных ферментных транспортных систем, регулирующих обмен ионов калия, натрия, хлора и воды (Elmore S., 2007; Blankenberg F.G., 2008; Agnello M., Roccheri M.C., 2010; Kiss T., 2010; Devitt A., Marshall L.J., 2011).

Важно знать, что существуют и физиологические активаторы апоптоза, к которым относят цитокины (интерлейкины, фактор некроза опухоли – TNF, интерфероны, пептидные ростковые факторы) и гормоны (глюкокортикоиды, половые гормоны, гормоны гипофиза). Их действие на клетку неоднозначно: для одних клеток они выступают в роли индуктора апоптоза, для других – в роли его ингибитора (Apoptosis..., 2009; Lu Q.E., Rounds S., 2012). Многогранность и тонкие механизмы апоптоза не могут быть сведены к «взаимности» p53 и Bcl-2. А вместе с тем большинство морфологических работ основывается именно на этом.

Процесс клеточной пролиферации и выживания клеток поддерживается множеством прото-онкогенов. Наиболее важные из них относятся к семейству Bcl-2. Принято выделять соединения, способствующие выживанию клетки (Bcl-2, Bcl-x1, Bag-1, Bik) и предрасполагающие к гибели клетки (Bax, Bak, Bad) (Gobe G.R. et al., 2002). Bcl-2 является структурным и функциональным аналогом CED-9 и кодирует синтез мембрано-ассоциированного белка, расположенного на митохондриальной и перинуклеарной мембранах. Роль этого соединения заключается в поддержании процессов клеточного выживания и пролиферации. Апоптоз имеет значение для развития атрофии, фиброза, иммунопатологических процессов, воспаления и опухолевого роста (Лушников Е.Ф., Абросимов Л.Ю., 2001; Барышников А.Ю., Шишкин Ю.В., 2002; Моргункова А.А., 2005; Gobe G.R. et al., 2002).

Паренхиматозно-стромальные взаимодействия при пневмокониозе. Следующей, продуктивной концепцией для поиска общепатологических закономерностей бронхолегочных процессов оказалась возникшая в конце

30-х годов идея эпителиально-мезенхимальных (паренхиматозно-стромальных) взаимодействий как об универсальных интегрирующих механизмах развития и сохранения организма на всех этапах эволюции и онтогенеза (Целлариус Ю.Г., 1964). С проникновением в медицину идеи стромально-паренхиматозных взаимодействий она стала одной из методологических основ изучения закономерностей формирования общепатологических процессов и адаптивно-компенсаторных реакций (Непомнящих Л.М., 1991).

Идея нарушения привычных клеточных коопераций и, как следствие, развитие патологического процесса, ведет к нарушению специализированных функций органов и тканей. Любой фибропластический процесс является основой для нарушения функционирования высокоспециализированных функций любого органа, начиная от внутриклеточных взаимоотношений и заканчивая органной патологией. Эта закономерность была прослежена при изучении межклеточных взаимодействий при воспалении и регенерации (Серов В.В., Зайратьянц О.В., 1992), аутоиммунизации (Седов К.Р. и др., 1973), опухолевом росте (Коган Е.А. и др., 1992, 2009; Коган Е.А., 1995), болезни почек (Пальцев М.А., Иванов А.А., 1994; Шкурупий В.А., 2002) и печени (Шулутко Б.И., 1993).

Развитие концепции межклеточных коопераций привело к установлению морфообразующей роли коллагена и других структурных компонентов ВМ, получивших название нерастворимых структурных медиаторов (Никитин В.Н. и др., 1977; Серов В.В., Шехтер А.Б., 1981).

Морфогенез и патогенез многих общепатологических процессов и болезней, в том числе фибропластических изменений при ПК, может быть раскрыт с принципиально новых позиций – в аспекте нарушенных межклеточных взаимодействий. Первоначально только клетки фибробластического ряда рассматривались потенциальными продуцентами коллагена. Но уже с начала 70-х годов ГМК стали рассматриваться мультипотенциальными и полифункциональными клетками, которые в условиях патологии начинают проявлять свою мезенхимальную природу, способны модифицироваться в миофибробласты, синтезировать коллаген и другие компоненты ВМ, то есть превращаться в активных участников стромально-паренхиматозных взаимодействий.

Лишь в последнее время молекулярная биология сумела конкретизировать и обозначить носители этих взаимодействий, выявить феномен эпители-

ально-мезенхимальной трансформации (ЭМТ), при которой миофибробласты - резидентные, из костно-мозговых предшественников или образующиеся при ЭМТ, становятся центральной фигурой межклеточных взаимодействий и в конечном итоге фиброза (Thiery J.P. et al., 2009; Guarino M. et al., 2009; DeMaio L. et al., 2011; Lopez-Novoa J.M., Nieto M.A., 2009; Nieto M.A., 2009).

Д.Н.Маянский считал АС моделью для изучения стромально-паренхиматозных взаимодействий, то есть специфической кооперации реакций паренхимы легкого и его стромы при хроническом макрофагальном воспалении, специфика которого определяется спецификой этиологического фактора. Поиски тканевой структурно-функциональной единицы, в пределах которой проявляются стромально-паренхиматозные взаимодействия и реализуются трофическая и морфогенетическая функции соединительной ткани, привели к выделению своеобразных капиллярно-соединительнотканых структур вместе с прилежащими к ним паренхиматозными клетками как своеобразных стратегических компонентов структурной организации органов, получивших у разных исследователей различные названия: гистионов, модулей, тканевого микрорайона и тканевого региона (Казначеев В.П., Субботин М.Я., 1971; Непомнящих Г.И., Непомнящих Л.М., 1997).

Применительно к бронхолегочной патологии положения о тканевом микрорайоне были разработаны Г.И.Непомнящих, Л.М.Непомнящих (1997), В.П.Казначеевым, А.А.Дзизинским (1975). Этими исследователями было доказано, что при ХБ одновременно с процессами стереотипной перестройки бронхиального эпителия происходят изменения в микроциркуляторном русле бронхов. Атрофия и метаплазия бронхиального эпителия развиваются синхронно с редукцией микроциркуляторного русла. По мнению авторов, ХБ является подходящей моделью не только для анализа эпителиально-мезенхимальных (паренхиматозно-стромальных) взаимодействий, но и для установления ключевой роли структур микроциркуляции тканевого микрорайона во взаимодействиях паренхимы и стромы. Кровеносный капилляр является пейсмейкером тканевого микрорайона по контролю за программой структурной организации клеток и тканей с изменением процессов пролиферации, дифференцировки и регенерации. Перестройка тканевого микрорайона при ХБ сопровождается изменением всех компонентов соединительной ткани бронхиальной стенки. Авторами допускается возможность новообра-

зования стромальных клеток из периваскулярных клеток капилляров тканевого микрорайона.

Однако говорить о стереотипности изменения тканевых микрорайонов как единой патоморфологической основы бронхолегочной патологии вряд ли возможно в связи с далеко неравнозначным изучением тканевых микрорайонов бронхиального и респираторного компартментов. Если бронхи исследовались бронхоскопически и бронхобиопсийно, то респираторный тканевой микрорайон – только по количественному и качественному составу клеток бронхоальвеолярных смывов, преимущественно альвеолярных макрофагов, то есть только цитологически (Рыкова О.В. и др., 2018).

Фенотипическая модуляция тканей как гистогенетический альтернативный путь формирования склеротических процессов в органах. Еще одной платформой для объяснения склеротических изменений в тканях и внутренних органах являются теоретические аспекты клеточной трансформации. На клеточном уровне основой возникновения этих свойств являются морфогенетические изменения, приводящие к нарушению регуляции адгезии и подвижности клеток. Установлено, что в этих процессах определяющую роль играют перестройки цитоскелетных структур.

Трансформированные клетки существенно отличаются от нормальных по своей морфологии и организации цитоскелета (Bershadsky A.D., Vasiliev J.M., 1988; Minina S.A. et al., 2003). Изменения цитоскелета имеют большое значение для развития фенотипа трансформированных клеток. В частности, для многих типов трансформированных клеток описана редукция стресс-фибрилл, сопряженная с нарушением созревания контактных структур. Такая организация цитоскелета часто коррелирует с повышением локомоторной активности и/или пролиферативного потенциала, в частности опухолевых клеток (Ровенский Ю.А., Васильев Ю.М., 2004; Pokorna E. et al., 1994).

Однако вопрос о том, каким образом описанные цитоскелетные перестройки приводят к изменению характера клеточного движения, и какие именно изменения являются определяющими в приобретении клеткой такого фенотипа остается сегодня неизвестным.

Совсем недавно в начале 2000-х годов в медицине появились совершенно новые представления об механизмах развития патологических процессов, теоретические взгляды об эпителиально-мезенхимальной трансформации (ЭМТ), о

трансдифференцировке, эпителиальном клеточном переходе (ЭКП). Концепция эпителиально-мезенхимальной трансформации (ЭМТ) зародилась и сформировалась в эмбриологии как объяснение механизмам цито-, гисто- и органогенезов в ходе эмбриогенеза почти всех многоклеточных животных (Hay E.D., 1975). Новые трактовки самих тканей как таковых и возможностей их транс- и дедифференцировке вызвали резонанс лишь в тех разделах медицины, патогенетические аспекты которых переплетаются с регенерацией или перерождением клеток, т.е. в онкологии, трансплантологии, хирургии и регенеративной медицине.

Поскольку понятие ЭМТ появилось относительно недавно, обсуждение этого феномена целесообразно провести после анализа предшествовавших воззрений на сущность бронхолегочных заболеваний. Новые представление о тканях сегодня включают обязательно понятие об их дифферонах как совокупности клеток одной гистогенетически детерминированной линии развития от стволовой, наименее дифференцированной клетки (СК), до высокодифференцированной и специализированной, то есть до терминально дифференцированной (Кнорре А.Г., 1971; Клишов А.А., 1984; Кочетов Н.Н., 1991; Верин В.К., Козак И.Д., 1996; Данилов Р.К. и др., 2000; Банин В.В., 2004; Зашихин А.Л., 2004; Данилов Р.К. и др., 2006).

Соответственно новым понятиям ткани в эмбриогенезе образуются не после образования зародышевых листков и формирования эмбриональных зачатков из некой недифференцированной, как ранее считалось, клеточной массы, а сразу из тканей (Hay E.D., Zuk A., 1995; Ng Y.Y. et al., 1998; Oldfield M.D. et al., 2001; Selman M. et al., 2001; Kalluri R., Neilson E.G., 2003; Zhang C. et al., 2004; Radisky D.C., 2005). Теперь первичнообразующейся считается эпителиальная ткань, представленная бластомерами бластоцисты, характеризующаяся иными, чем принятые в классической гистологии критерии только пограничности и высокой специализации.

Эпителием стали называться клеточные массы, обладающие такими характеристиками, как плотное прилегание клеток друг к другу, образующими как минимум монослой; тесные клеточные контакты, создающиеся наличием на клеточной поверхности специальных образований, идентифицирующиеся как цитокератины и Е-кадгрины и являющиеся маркерами эпителиальной ткани; отсутствие межклеточного вещества; неровностями клеточной поверхности для увеличений её площади; отсутствие у клеток миграционной

способности; гетерополярность, призматичность клеток, то есть специализация клеточной поверхности на латеральную и базальную с соответственным расположением клеточных каналов и клеточных насосов и с определенной ориентацией компонентов цитоскелета; признаки малой функциональной дифференцированности клеток.

Перечисленные свойства, кроме последнего, присущи и дефинитивным, то есть высокоспециализированным, эпителиям сформировавшегося организма. Однако такие характеристики дефинитивных эпителиальных тканей, как расположение их на базальной мембране; отсутствие собственного кровообращения и обеспечение процессов обмена через базальную мембрану; наличие у эпителиев специфических функций, возникших в связи с их дифференцировкой и специализацией. Например, секреторная функция в железах не является отличительной характеристикой эпителиев, хотя может иметь диагностическое значение как критерий гистологической идентификации ткани, например, при опухолях.

На современном этапе интенсивно обсуждается проблема ЭМТ, под которой имеется в виду клеточная трансдифференцировка, то есть инверсия существующего фенотипа нормальных эпителиальных клеток в фенотип клеток мезенхимальной природы со свойственными им функциями, а именно – активным перемещением в тканевых структурах и способностью продуцировать коллаген и другие компоненты внеклеточного матрикса (Васильев Ю.М., 2008; Radisky D.C., 2005; Nieto M.A., 2009; Thiery J.P. et al., 2009).

Однако в феномене ЭМТ внимание заслуживает ещё один, важный для многих разделов внутренней медицины аспект – локальное образование путем ЭМТ в зонах повреждения фибробластов в дополнение к ранее предполагавшейся возможности их образования лишь из пришлых гемопоэтических СК или местно существовавших в мезенхимальном (камбиальном) резерве. Вполне очевидно, что гетерогенность источников фибробластов, приводящая к морфофункциональной их гетерогенности, не может не влиять на характер течения патологического процесса и его исхода в виде развития соединительной ткани.

В процессе ЭМТ изменяются морфология и целый ряд биологических свойств клеток и тканей: белок эпителиальных межклеточных адгезиновых контактов E-кадгерин заменяется белком контактов соединительнотканых кле-

ток – N-кадгерином. Другие типы эпителиальных контактов (плотные контакты, десмосомы) вообще исчезают вместе с характерными для них специфическими белками (ZO-1, десмоплакины и многие другие). Эпителиальные клетки теряют клеточно-клеточные соединения и обособляются, теряют полярность, изменяют свою форму, приближаясь к веретеноподобной (фибробластоподобной), возрастает их подвижность.

Реверсия фенотипа эпителия в фенотип мезенхимальных клеток сопровождается изменениями актинового цитоскелета: исчезают кольцевые актин-миозиновые прикраевые пучки; исчезают зрелые интегриновые фокальные контакты с матриксом, тонкие прямые актин-миозиновые пучки сохраняются лишь в небольшом количестве; возможно, претерпевает изменения система микротрубочек. В зависимости от направленности ЭМТ и степени ее завершенности фенотипическое сходство с фибробластами проявляется в экспрессии ряда экстрацеллюлярных матриксных белков, в том числе проколлагенов типа I и III, а также фибронектина и ламинина.

1.8. Резюме

Несмотря на наличие большого числа публикаций, посвященных частным механизмам формирования различных патогенетических звеньев при ПК, до настоящего времени нет единого универсального критерия фибропластическому феномену при ПК в организме, но, рассматривая ЭМТ как одну из ключевых составляющих ПК, имеется широкая перспектива для дальнейшего изучения и выяснения истинных механизмов на системном, организменном уровне. Имеющиеся в настоящее время работы, посвященные механизмам образования соединительной ткани в легких при УПП, многочисленны, однако несмотря на это не утихают научные споры в пользу того или иного элемента дыхательной системы, разобщенно влияющего на формирование последнего. Работы с применением ИГХ исследования у шахтеров единичны.

СОБСТВЕННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Глава 2. ОБЪЕКТЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Материал, предмет и методы исследования

В исследуемую группу шахтеров, подвергшихся воздействию угольно-породной пыли, было включено 100 случаев судебно-медицинских экспертиз шахтеров, 50 из которых погибло одновременно во время работы в шахте при техногенных катастрофах. 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. Возраст погибших и подземный стаж работы во вредных условиях труда представлены в табл. 5, 6.

Т а б л и ц а 5 – Возраст обследованных в группе шахтеров

Диапазоны возрастных групп (лет)	n
≤29	50
≥30-≤39	17
≥40-≤49	19
≥50-≤59	14

Т а б л и ц а 6 – 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

При первичной диагностике ППОД средний возраст обследованных составлял $40,62 \pm 0,30$ лет, средняя продолжительность вредного стажа – $17,57 \pm 0,30$ лет. Никто из погибших не направлялся на обследование в центр профпатологии г.Новокузнецка на предмет ППОД. 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, (ГРОЗ), горнорабочий подземный (ГРП), подземный электрослесарь, машинист горно-выемочных машин (МГВМ), мастер участка.

Опыт работы профпатологического центра МГБ № 1 г. Новокузнецка и НИИ КППЗ позволяет говорить о том, что на всех шахтах Кузбасса уровень запыленности УПП рабочих мест шахтеров превышает предельно допустимые концентрации от нескольких раз до нескольких сотен раз, то есть относится к третьему классу вредности 1 – 4-й степени (класс 3.1-3.4 согласно «Руководству по гигиенической оценке факторов рабочей среды и трудового процесса. Критерии и классификация условий труда». Руководства Р.2.2.2006-06. – Москва, 2006. – 205 с.). Дать более точную характеристику условий труда и указать индивидуальную степень запыленности у каждого работающего не представляется возможным в связи со сменой работающих профессий, мест работы (шахт), различных условиях труда на каждой шахте, а также усредненными значениями уровней запыленности и значительным разбросом этих значений в санитарно-гигиенических характеристиках рабочих мест, по данным Роспотребнадзора.

Дополнительным условием, утяжеляющим действие фактора повышенной запыленности, является тяжелый физический труд горняка в большинстве перечисленных профессий, относящихся к третьему классу вредности различной степени, приводящий во время работы к увеличению минутной вентиляции легких, и, следовательно, к еще большему поступлению пыли в систему органов дыхания.

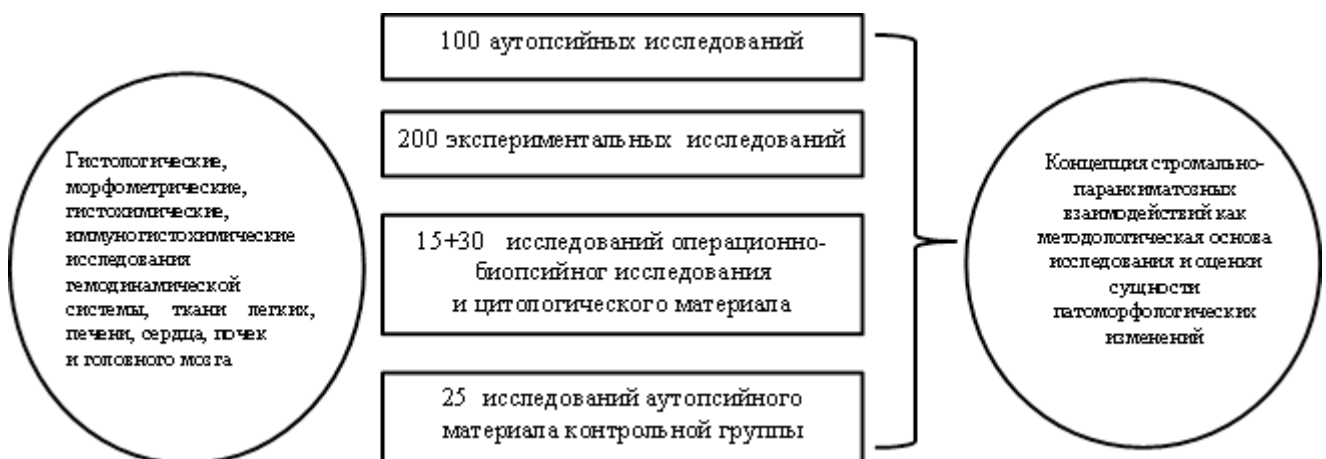
Были сформированы 2 группы контроля: 1-я – 25 случаев судебно-медицинских экспертиз мужчин городов Кемеровской области – Таштагола и Междуреченска, погибших при автодорожных катастрофах, находившихся в возрасте не старше 25 лет, проживающих в условиях экологически чистого региона, не работавших в условиях 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.

Большинство исследований погибших шахтеров основывались на вто-

ричной экспертизе блоков и готовых гистологических микропрепаратов (стекло) материала бюро судебно-медицинской экспертизы (БСМЭ ОТ) г. Новокузнецка, г. Осинники, г. Прокопьевска. Исследование патоморфологического материала проводилось строго на основании Федерального закона от 21.11.2011 г., № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации», в частности статьи 67 «Проведение патолого-анатомических вскрытий», Федерального закона от 12.01.1996 г., № 8-ФЗ «О погребении и похоронном деле (статья 5 п.1, 2), а также в соответствии с Приказом министерства здравоохранения от 29 апреля 1994 г. № 82 «О порядке проведения патологоанатомического вскрытия» (приложение к приказу МЗМП от 29.04.1994 г. № 82), Приказом МЗ России от 24.03.2016 г. № 179н «О правилах проведения патолого-анатомических исследований».

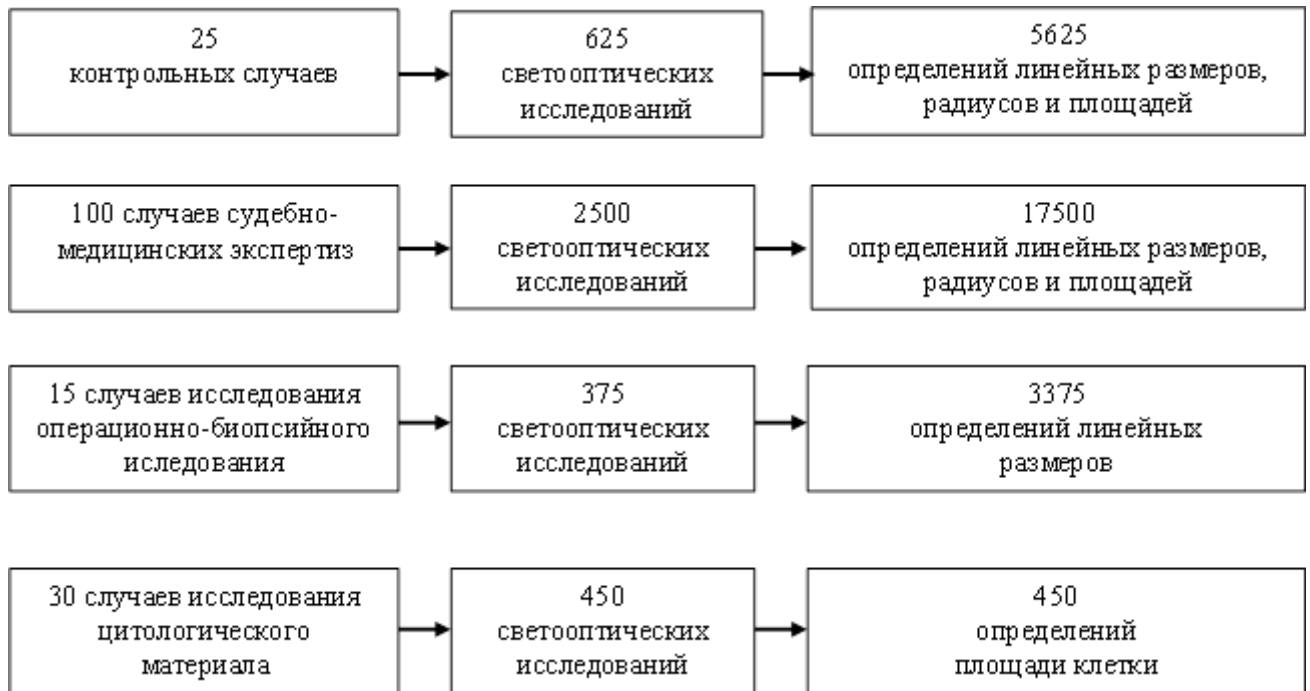
В круг исследования для сопоставления данных и конгруэнтности в оценке изменений были включены 15 случаев первичной диагностики операционно-биопсийного материала (ОБМ), отобранных при проведении профессиональных медицинских осмотров у работников, связанных с повышенным уровнем пылеобразования (шахтеры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

Дизайн исследования



Из них 5 случаев исследования операционного материала были проведены по поводу опухолевидных процессов в городском онкологическом диспансере (ГОД) г. Новокузнецка, по результатам были сделаны заключения о наличии пневмокониотического поражения легких.

В разработку материалов были включены 25 случаев исследования цитологического материала бронхоальвеолярной жидкости (БАЛ) при проведении предварительных цитологических исследований у работников угольной промышленности на предмет дифференциальной диагностики между пневмокониозом и онкологической патологией.



2.2. Патологогистологические методы исследования, морфометрический анализ

Пневмокониотические изменения внутренних органах у шахтеров (легких, сердца, печени, почек и головного мозга) изучали с помощью гистологического, гистохимического, 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°С 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, радиуса, диаметра). Для измерения патологически измененной ткани были измерены линейные размеры зон склероза, внутрисстеночного склероза, склероза подслизистых желез, склеротических изменений базальной мембраны. Для оценки изменений в гемодинамической системе измеряли линейные размеры (толщина, ширина, радиус, диаметр) сосудов внутренних органов различного размера включая артериальные и венозные отделы сосудистого русла.

Для выделения требуемых структурных компонентов внутренних органов в программе морфологические операции были выбраны бинарные, цветные и монохромные настройки. Проводили скелетизацию гистологических объектов с преобразованием срединной оси. Коррекция изображения с целью улучшения определенных параметров микрофотографий переведена с систе-

мы Бит на Пиксел.

При макро- и микроскопическом исследовании все патоморфологические изменения при пневмосклерозе, дистрофические или гипертрофические изменения паренхиматозных элементов, а также изменения сосудов были представлены как единичные элементы клеток и тканевых структурных элементов с первично-множественными изменениями, размеры которых, достигали от 3,5 мкм до 3 мм. Для коррекции скрытых гистологических дефектов использовали наложение гамма фильтров со смягчением компьютерного изображения и сглаживанием артефициальных факторов.

Алгоритм исследования гистологических препаратов внутренних органов был следующим:

1. Слизистая оболочка бронха:

а. покровный эпителий (высота, соотношение ядра и цитоплазмы); б. базальный слой (высота, толщина, соотношение ядра и цитоплазмы); в. собственная пластинка (высота, толщина, клеточные элементы, сосуды).

2. Подслизистая оболочка бронха:

а. мышечные волокна; б. выводящие протоки желез; в. железы подслизистого слоя (высота паренхиматозных элементов, волокнистые структуры, клеточные элементы, сосуды).

3. Бронхиальное содержимое.

4. Гемодинамическая система (печени, почек, сердца, головного мозга):

а. артерии (толщина и площадь эндотелия, толщина и площадь мышечного слоя, измерение адвентиции, периваскулярный фиброз, радиусы и диаметры сосудов); б. вены (толщина и площадь эндотелия, толщина и площадь мышечного слоя, измерение адвентиции, периваскулярный фиброз, радиусы и диаметры сосудов); в. лимфатические сосуды (определение простых линейных размеров).

5. Легкие:

а. определение толщины межальвеолярных перегородок; б. определение и подсчет (площадь) пылевых частиц кварца в просветах альвеол; в. измерение площади воздушных и безвоздушных зон в легочной ткани.

б. Сердечная мышца:

- толщина и площадь кардиомиоцитов, толщина и площадь склеротических изменений, измерение ядер миоцитов, периваскулярный фиброз, тол-

щина и площадь эндотелия, площадь липофусцина.

7. Печень:

- площадь гепатоцитов, толщина и площадь склеротических изменений в портальных трактах; измерение ядер гепатоцитов; толщина и площадь эндотелия; количественная оценка воспалительной инфильтрации.

8. Почки:

- площадь эпителия дистальных и проксимальных канальцев (нефроци-та); толщина и площадь склеротических изменений в стромальном компоненте почек (тубуло-интерстициальный компонент ТИК); измерение площади клубочков; толщина и площадь эндотелия различных сосудов в почках; количественная оценка дистрофических и воспалительных изменений; измерение площади эндотелиальных клеток в сосудах почек.

9. Головной мозг:

- толщина и площадь эндотелия сосудов головного мозга, толщина и площадь мышечного слоя (ГМК) сосудов головного мозга, измерение адвентиции, периваскулярный фиброз головного мозга, радиусы и диаметры сосудов, качественная оценка высокоспециализированных элементов головного мозга (нервные клетки и проводящие пути).

Для оценки линейных размеров всех структурных компонентов внутренних органов применяли компьютерную программу фирмы West Medica HandelsgmbH – Bio Vision 4.0 на базе микроскопа Nikon Eclipse E 200 с цифровой видеокамерой Nikon digital sight-Fi 1 (Japan). При измерении микроскопических объектов проводили основную и дополнительную калибровку объектива микроскопа с увеличением: E Plan 4x/0.10, LWD 20x/0.40, EPlan 40x/0.65, E Plan 100/1.25 Oil Pol и окуляра CF1 10 x 20.

2.3. Иммуногистохимические исследования

Иммуногистохимическое исследование 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 CK-7, CK-8, CK-18, CK-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). Технически для реакции ИГХ была использована мультимерная безбиотиновая 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 в фосфатном буфере pH 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 четырехбалльной шкале: (+) – минимальное проявление признака, (+++++) – максимальное. При проведении иммуногистохимической реакции с целью исключения погрешности и нестандартных реакций использовали "слепой" контроль, то есть срезы тканей без патологического процесса со стороны внутренних органов. Таким образом, "положительный" контроль являлся эталоном качества окраски проведенных срезов. В каждом случае дополнительно применяли и "отрицательный" контроль, то есть срезы аналогичной исследуемой ткани, в которых при проведении реакции опущены некоторые ее этапы с целью обнаружения возможного фонового окрашивания. Предлагаемый способ позволял определить количество антител в гистологическом срезе ПК изменений тех или иных внутренних органов с высокой степенью достоверности.

2.4. 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 иммуногистохимического исследования 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 учитывалась фенотипическая принадлежность клеток бронхиального эпителия. На основании имеющихся данных каждое свойство оценивалось по четырех-балльной шкале: (+) – минимальное проявление признака, (+++++) – максимальное.

2.5. Методика экспериментального исследования

Экспериментальный антракосиликоз (ЭАС) изучен на 200 половозрелых белых лабораторных крысах-самцах массой 180 – 200г. 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 угольно-породной пыли (УПП) определялся его биотоксичностью.

Животных опытной группы подвергали воздействию УПП угля марки

газово-жирный (ГЖ) с размером пылевых частиц до 5 мкм в средней концентрации 50 мг/м^3 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). Концентрация пыли в воздухе затравочной камеры определялась гравиметрическим методом с использованием фильтров АФА-ВП-10.

Для затравки использовались пылевые камеры. Камера снабжена отверстиями для подачи пыли, отсоса и отбора проб воздуха. Для равномерного распределения пыли в камере находится 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. Интермиттирующий 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, которым 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 стандартной проводки 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.

2.6. 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 $p=0,05$.

Глава 3. ПАТОМОРФОЛОГИЯ ВНУТРЕННИХ ОРГАНОВ ПРИ РАЗВИТИИ АНТРАКОСИЛИКОЗА У ШАХТЕРОВ

3.1. 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 несколько 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 фиброзирования, которое морфологически подтверждалось селективными окрасками по Гомори, ван Гизону, Касону, Гейденгану и Вейгерту с верификацией соединительной ткани, в частности, сети коллагеновых волокон (рис. 1).

В легких в разных исследуемых группах шахтеров наблюдались мелкие и средние скопления частиц угольной пыли, которые присутствовали во всех образцах и выявлялись при минимальном увеличении (объектив 10x0,25). В группе контроля скопления угольной пыли полностью отсутствовали. То есть запыленность ткани была объективным фактором.

Для достоверной верификации пылевого повреждения легких у шахтеров исследованы различные диапазоны площадей пылевых скоплений и проведен метод озоления. Скопления пыли были распределены в различных областях легких. Для количественной оценки эти очаги выбирались произвольно, их площадь составляла от 18216,12 до 50123,7 мкм², в среднем 157202,3 мкм². При преобразовании площадей пылевых частиц в сферические структуры получалось около 0,3 – 0,4 мм. Для исключения погрешностей в гистологических методах исследования тканей и исключения неправильной трактовки патологических образований при проводке гистологического материала мы проводили дополнительные окраски, в частности на железо. При этом скопление угольных частиц давали отрицательную реакцию (-) на данный краситель, что давало повод исключать хронический и острый гематогенный характер данных включений, а также травматические изменения в легочной ткани.

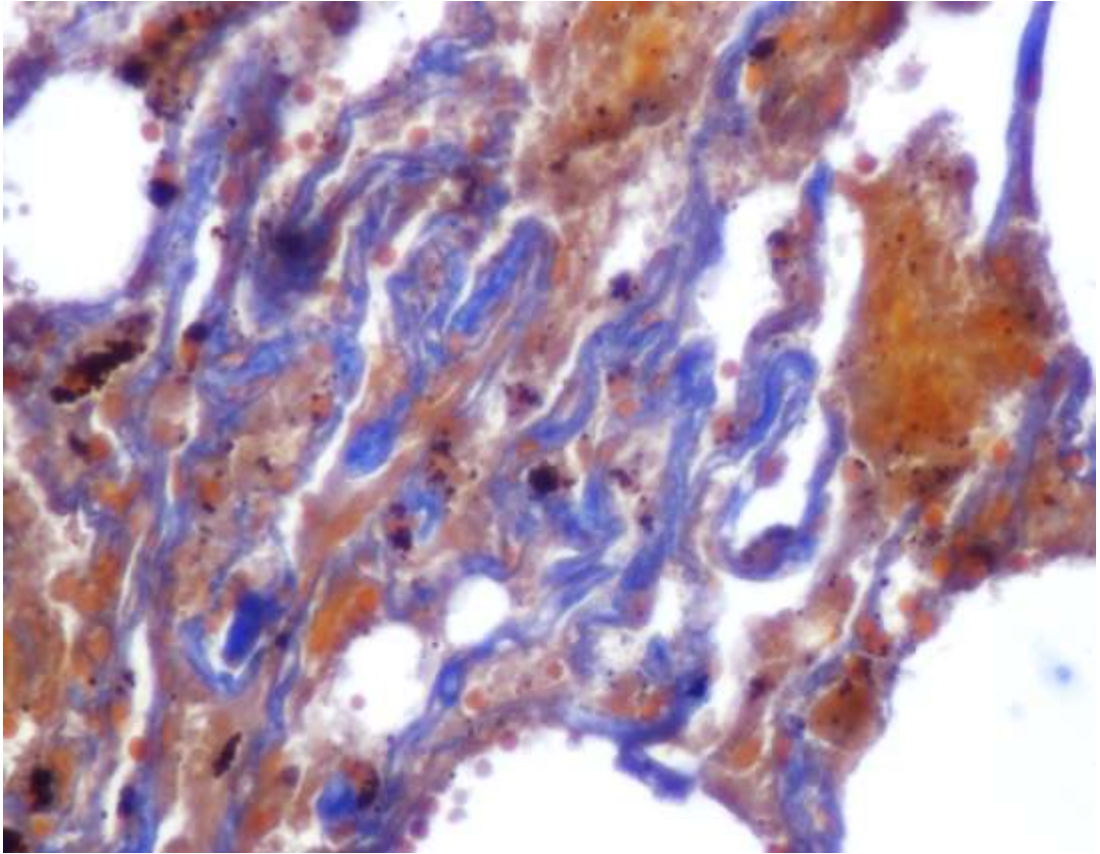


Рис. 1. Легкое шахтера со стажем работы 5 лет. Утолщение межальвеолярных перегородок за счет разрастания фиброзной ткани. Окраска по Гейденгану. Ув. 200.

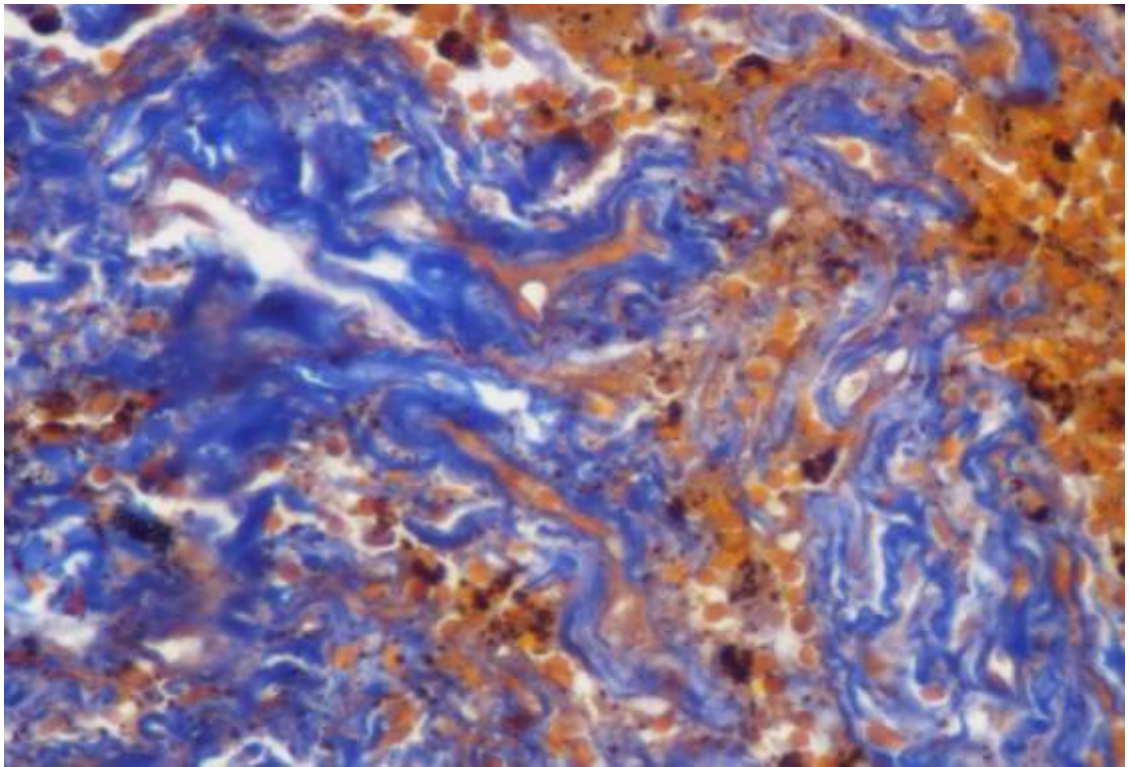


Рис. 2. Легкое шахтера со стажем работы 5 лет. Дистелектазы в легких с фибропластическими начинающимися реактивными изменениями МАР. Окраска по Гейденгану. Ув. 200.

Наличие частиц кварца в образцах легких при озолении (метод П.П.Движкова, 1953) давало повод к трактовке данного состояния легких как антракосиликотического процесса.

При стаже работы 1 – 5 лет сосуды, составляющие основу МАП, были резко расширенными, неравномерно полнокровными; в просвете части сосудов встречались немногочисленные макрофаги, содержащие угольную пыль, а также единичные эозинофилы. Грубой органной патологии и очагов нейтрофильной инфильтрации в паренхиме легких не отмечалось.

В респираторном отделе легких встречались мелкие зоны ателектазов и дистелектазов (рис. 2), 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 (рис. 3). В некоторых ацинусах среди макрофагов встречались немногочисленные эозинофилы, которые располагались изолированно, не смешиваясь с макрофагальными группами. Макрофаги пылевой природы имели крупные размеры и значительно отличались от макрофагов других этиологических групп.

При сравнении объема макрофагов пылевой этиологии и макрофагов при гнойно-воспалительном процессе 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 данный показатель составлял 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. Однако при специфических дополнительных окрасках (по Гейденгану и Касону) в участках отложения пылевых частиц определялись новообразованные тонкие переплетающиеся коллагеновые волокна.

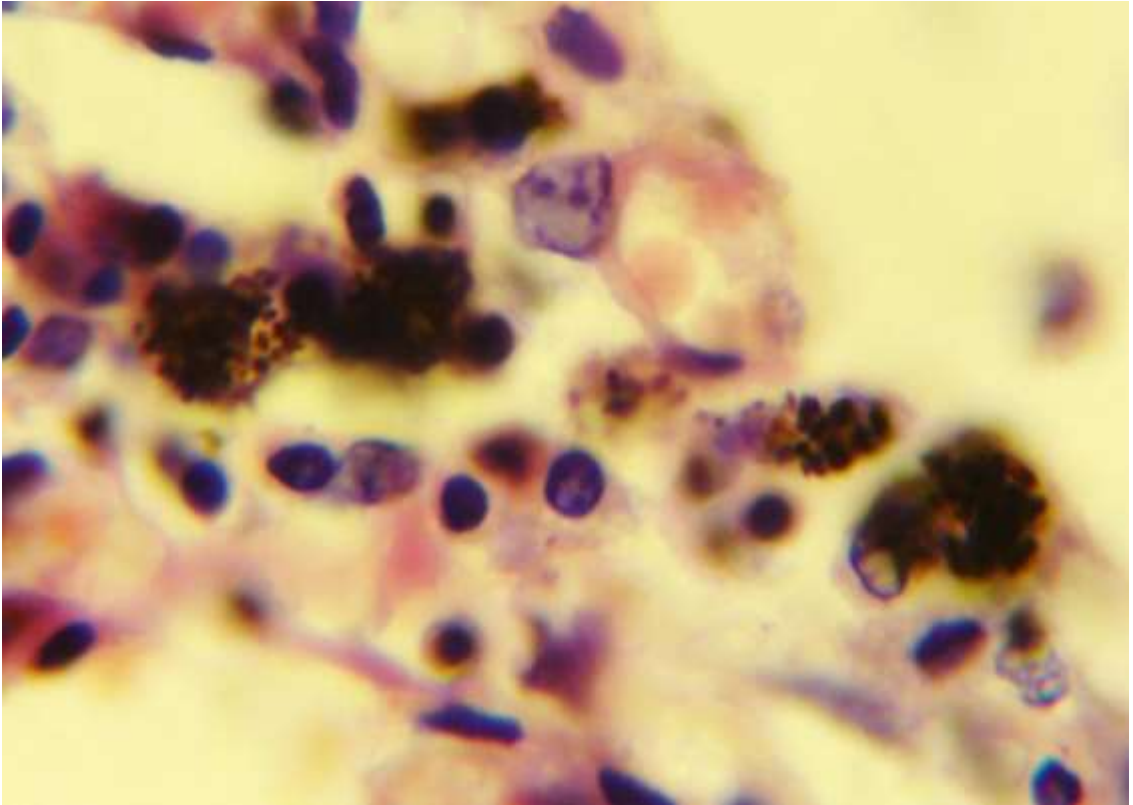


Рис. 3. Легкое шахтера со стажем работы 4 года. Расширенные альвеолярные просветы с наличием макрофагов, нагруженных частицами пыли. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 400.

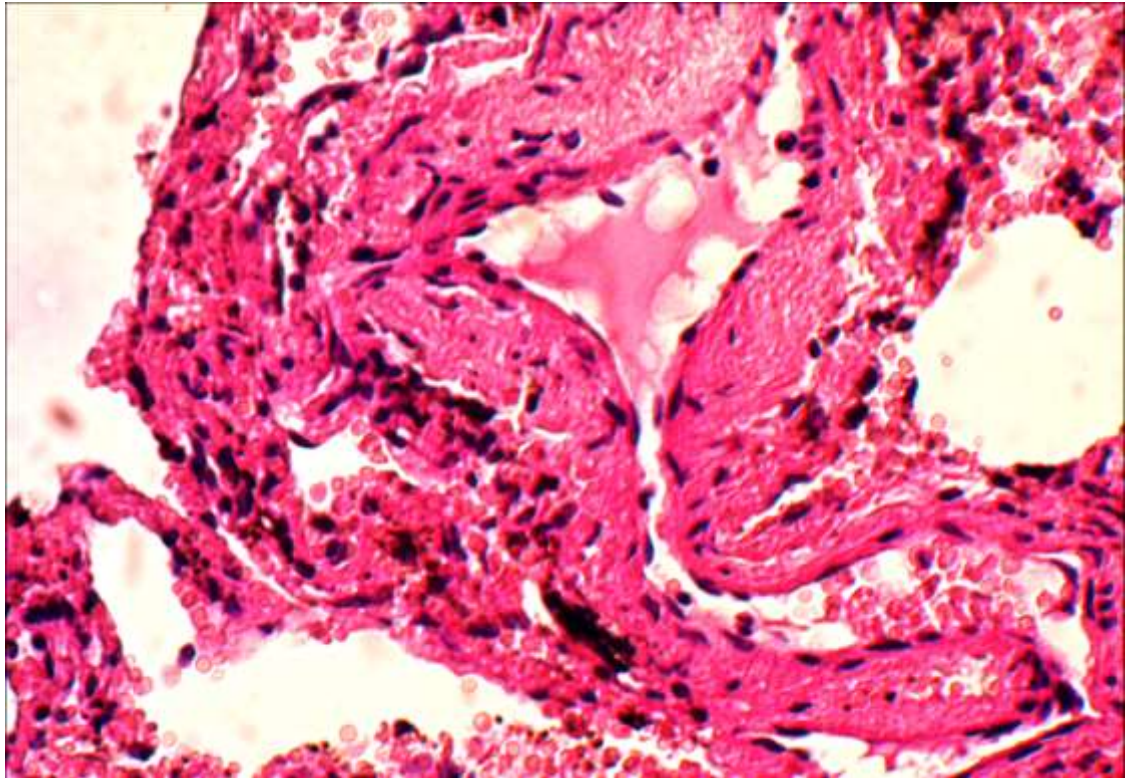


Рис. 4. Легкое шахтера со стажем работы 5 лет. Утолщенные стенки сосудов системы легочной артерии за счет гипертрофии мышечного слоя. Окраска гематоксилин и эозином. Ув. 400.

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 (рис. 4). Лейомиоциты характеризовались подчеркнутыми контурами, ядра были несколько увеличены (+) с относительной гиперхромией. В некоторых сосудах отмечалась гомогенизация стенок с признаками плазморагии. Отдельные сосуды были спазмированными, что подтверждалось фестончатыми контурами. В периваскулярных пространствах (сосудов от 50 до 250 мкм в диаметре) отмечалось разрастание рыхлой фиброзной ткани, толщина которой статистически значимо превышала контрольные значения ($U=-4,69$, $p=0,001$; $U=-7,23$, $p=0,001$; $U=-5,48$, $p=0,001$) (табл. 7), а также имелись мелкие пылевые отложения (+;-). Толщина фиброзной ткани в периваскулярных зонах в начальных стажевых группах превышала толщину стенки сосуда, включая эндотелиальный, мышечный и перицитарные слои.

Эндотелиальные клетки характеризовались увеличенной площадью относительно контрольной группы (см. табл. 7), клетки выступали в просвет сосудов, были нормохромными. Толщина эндотелиального слоя была несколько выше таковой у лиц контрольной группы, что свидетельствовало о развитии дистрофических изменений. В артериях бронхиальной системы отмечались неравномерно выраженное полнокровие, мелкие периваскулярные кровоизлияния.

В бронхах различных генераций обнаруживались начальные изменения в виде изменения толщины слизистой оболочки и мышечного слоя, изменения базальной мембраны и подслизистого железистого аппарата (рис. 5).

Мелкие бронхиолы имели фестончатый вид. Мышечный слой был представлен измененными преимущественно гипертрофированными клетками с подчеркнутыми контурами и относительной гиперхромией части ядер. Вокруг бронхов различного калибра отмечалось умеренное разрастание фиброзной ткани, которая формировала отчетливые перибронхиальные «муфты» (рис. 6). Толщина слоя фиброзной ткани в бронхах составляла от 500 до 1500 мкм, значительно превышая толщину стенки бронхов, включая слизистый, мышечный и адвентициальный слои. Волокнистая ткань была представлена в основном мелкими конгломератами.



Рис. 5. Легкое шахтера со стажем работы 5 лет. Утолщение базальной мембраны и атрофия слизистой оболочки бронхов. Окраска пикрофуксином (по ван Гизону). Ув. 400.

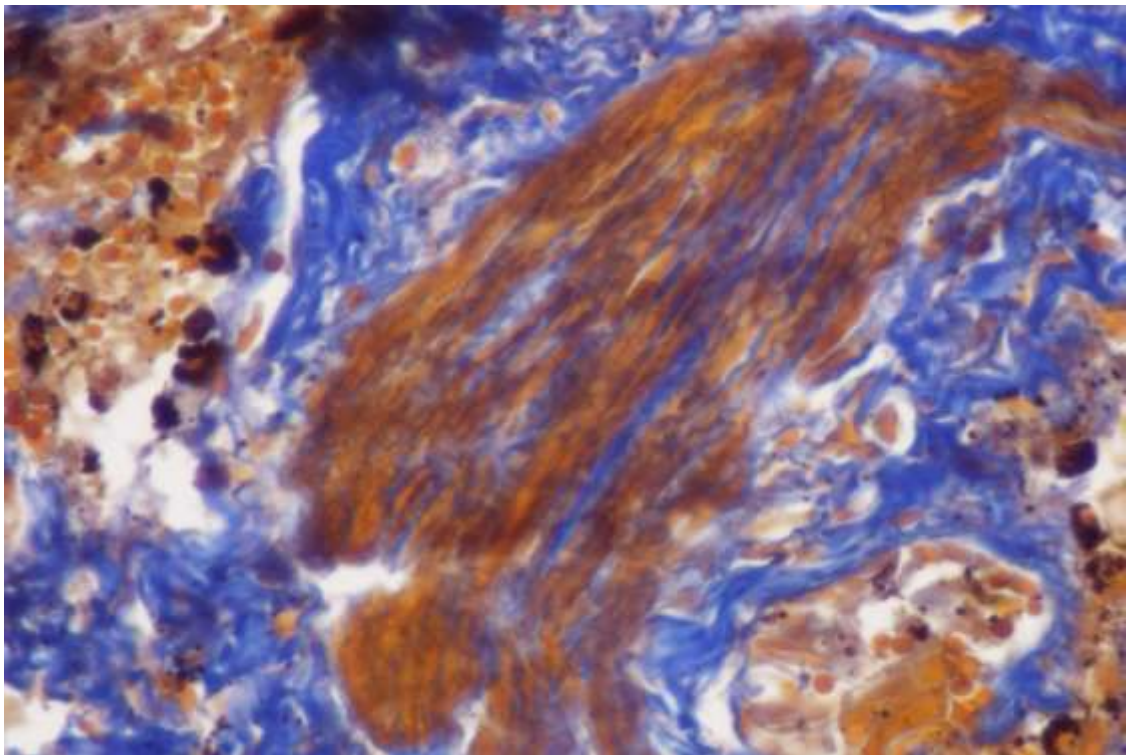


Рис. 6. Фрагмент бронха шахтера со стажем работы 5 лет. Начальные склеротические изменения бронха с утолщением стенки. Окраска по Гейденгану. Ув.400.

Таблица 7 – Морфометрический анализ сосудов легких у шахтеров со стажем работы 1 – 5 лет

Группа	Толщина стенки сосуда, мкм			Площадь эндотелиоцитов сосуда, мкм ²			Толщина периваскулярного фиброза, мкм		
	M±σ	Me (25%; 75%)	U-крит. Манна-Уитни, p	M±σ	Me (25%; 75%)	U-крит. Манна-Уитни, p	M±σ	Me (25%; 75%)	U-крит. Манна-Уитни, p
Сосуды диаметром до 50 мкм									
1-я группа шахтеров	7,43±1,60	7,35 (6,28; 8,29)	U=-7,74 p=0,001	38,66±4,48	38,69 (34,41; 42,94)	U=-3,1 p=0,002	12,01±3,59	11,16 (9,24; 15,19)	U=-4,69 p=0,001
Контрольная группа	2,61±0,95	2,61 (1,88; 3,27)	-	9,22±1,86	9,92 (7,18; 10,05)	-	2,51±0,53	2,49 (2,07; 3,02)	-
Сосуды диаметром от 50 до 100 мкм (артериолы)									
1-я группа шахтеров	9,49±3,77	8,61 (6,54; 11,7)	U=-7,75 p=0,001	48,95±4,63	49,14 (43,91; 53,89)	U=-2,88 p=0,004	14,7±4,9	13,59 (11,26; 18,59)	U=-7,23 p=0,001
Контрольная группа	3,61±1,07	3,39 (2,81; 4,55)	-	8,95±1,31	8,41 (7,97; 10,54)	-	2,53±0,88	2,32 (1,86; 3,33)	-
Сосуды диаметром от 100 до 250 мкм (артерии)									
1-я группа шахтеров	10,94±2,33	10,65 (9,04; 12,59)	U=-5,83 p=0,001	55,18±2,09	55,11 (53,33; 57,07)	U=-2,74 p=0,006	32,86±11,41	33,61 (21,44; 41,37)	U=-5,48 p=0,001
Контрольная группа	5,61±1,43	5,58 (4,44; 6,51)	-	8,62±3,83	8,84 (4,86; 12,15)	-	3,67±2,23	2,95 (1,71; 5,63)	-

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 ($U=-7,26$, $p=0,001$) (табл. 8). В бронхах крупного калибра с хрящевой основой эпителий статистически значимо был уплощен до низкого призматического ($U=-10,08$, $p=0,001$), имел вид субатрофического, призматического типа. Воспалительной инфильтрации, которая обуславливала бы данные изменения в стенках бронха, не было выявлено.

Качественные изменения в бронхах были закономерным продолжением кониотического поражения, которое переходило с части легких на бронхи и естественно проявлялось развитием склеротических изменений в перибронхиальных областях и отложением частиц пыли. Количественный показатель подтверждался многократным измерением морфологических констант бронхиального дерева (5 – 10-кратные).

Зона перибронхиального склероза была представлена преимущественно измененными коллагеновыми волокнами, которые структурировались в спиралевидные элементы, имели вид нечетких, увеличенных в объеме пучков и жгутов, имели разное топографическое направление. Неотчетливая компоновка волокон и их неупорядоченность, вероятнее всего, были патогенетическими признаками формирования прогрессирующего склероза. Данный процесс был подтвержден характерными дополнительными окрасками на степень зрелости соединительной ткани (положительная трехцветная окраска по Касону). Кроме того, наряду с усилениями коллагенообразования отмечались процессы невыраженной перестройки фиброзного каркаса бронхов в сторону дезорганизации.

Одним из манифестных признаков у шахтеров со стажем работы 1 – 5 лет было утолщение базальной мембраны и собственной пластинки слизистой оболочки бронхов, что, несомненно, влияло на трофику эпителиальной ткани и указывало на прогрессирующий склероз в стенках хрящевых бронхов всех калибров (табл. 9). Базальная мембрана имела вид неравномерно утолщенной, гомогенно окрашенной соединительнотканной структуры, характеризовалась «патологической» извитостью в отдельных сегментах бронхиального дерева.

Таблица 8 – Морфометрический анализ бронхов у шахтеров со стажем работы 1 – 5 лет

Группа	Толщина слизистой оболочки бронха, мкм			Толщина стенки бронха, мкм			Толщина перибронхиального фиброза, мкм		
	M±σ	Me (25%; 75%)	U-крит. Манна-Уитни, p	M±σ	Me (25%;75%)	U-крит. Манна-Уитни, p	M±σ	Me (25%;75%)	U-крит. Манна-Уитни, p
Бронхи диаметром до 500 мкм									
1-я группа шахтеров	13,69±9,62	11,18 (4,54; 22,01)	U=-7,26 p=0,001	46,21±10,9	45,75 (37,46; 53,8)	U=-6,87 p=0,001	38,97±5,18	38,36 (34,83; 42,67)	U=-5,41 p=0,001
Контрольная группа	33,0±6,53	32,95 (28,61; 37,81)	-	21,38±8,07	24,24 (13,55; 27,62)	-	7,33±1,41	7,61 (6,26; 8,36)	-
Бронхи диаметром от 500 до 1500 мкм									
1-я группа шахтеров	10,32±5,19	8,48 (6,85; 12,7)	U=-10,08 p=0,001	54,51±22,17	50,78 (36,73; 64,05)	U=-5,91 p=0,001	90,42±31,33	90,0 (65,52; 111,8)	U=-7,12 p=0,001
Контрольная группа	52,66±30,74	46,75 (29,81; 55,8)	-	38,15±30,95	28,28 (19,52; 35,52)	-	9,19±30,6	8,63 (6,58; 11,7)	-

Таблица 9 – Значения толщины базальной мембраны бронхов диаметром от 500 до 1500 мкм у шахтеров со стажем работы 1 – 5 лет

Группа	Толщина базальной мембраны, мкм		
	M±σ	Me (25%;75%)	U-крит. Манна-Уитни, p
1-я группа шахтеров	9,98±3,56	9,28 (7,02;12,72)	U=-10,70 p=0,001
Контрольная группа	3,23±1,51	3,09 (1,94;4,6)	-

Таблица 10 – Значения переменных плевры и МАП у шахтеров со стажем работы 1 – 5 лет

Группа	Толщина плевры, мкм			Толщина МАП, мкм		
	M±σ	Me (25%; 75%)	U-крит. Манна-Уитни, p	M±σ	Me (25%; 75%)	U-крит. Манна-Уитни, p
1-я группа шахтеров	161,03±22,19	162,25 (149,55; 175,8)	U=-10,70 p=0,001	19,39±4,35	18,66 (16,28; 22,17)	U=-10,78 p=0,001
Контрольная группа	28,64±11,49	28,83 (18,7; 36,94)	-	4,76±2,71	4,07 (3,43; 5,21)	-

В собственно мышечной пластике бронхов наблюдались негрубые фибропластические изменения с начальными признаками дезорганизации соединительнотканых волокон с формированием ячеистых и грубо сетчатых структур (см. рис. 6). Отмечались структурные перестройки соединительнотканого каркаса от упорядоченного типа до разрозненных, частично фрагментированных элементов соединительной ткани на отдельных участках.

Системное пылевое воздействие на дыхательную систему несомненно затрагивает не только паренхиматозный компонент легких, но и оказывает влияние на плевру, вызывая ее утолщение и отложение в ней пылевых частиц (рис. 7). Плевра представлена разрыхленными соединительноткаными волокнами без воспаления, значительно утолщена относительно контрольных показателей ($U=-10,70$, $p=0,001$) (табл. 10). В подплевральном пространстве наблюдались сектора с отложением частиц угольной пыли, которые формировали лентовидные прослойки различной толщины. Пылевые частицы располагались преимущественно линейно, по всей протяженности исследуемого гистологического препарата. Сосуды плевры сдавлены с неравномерно выраженным полнокровием.

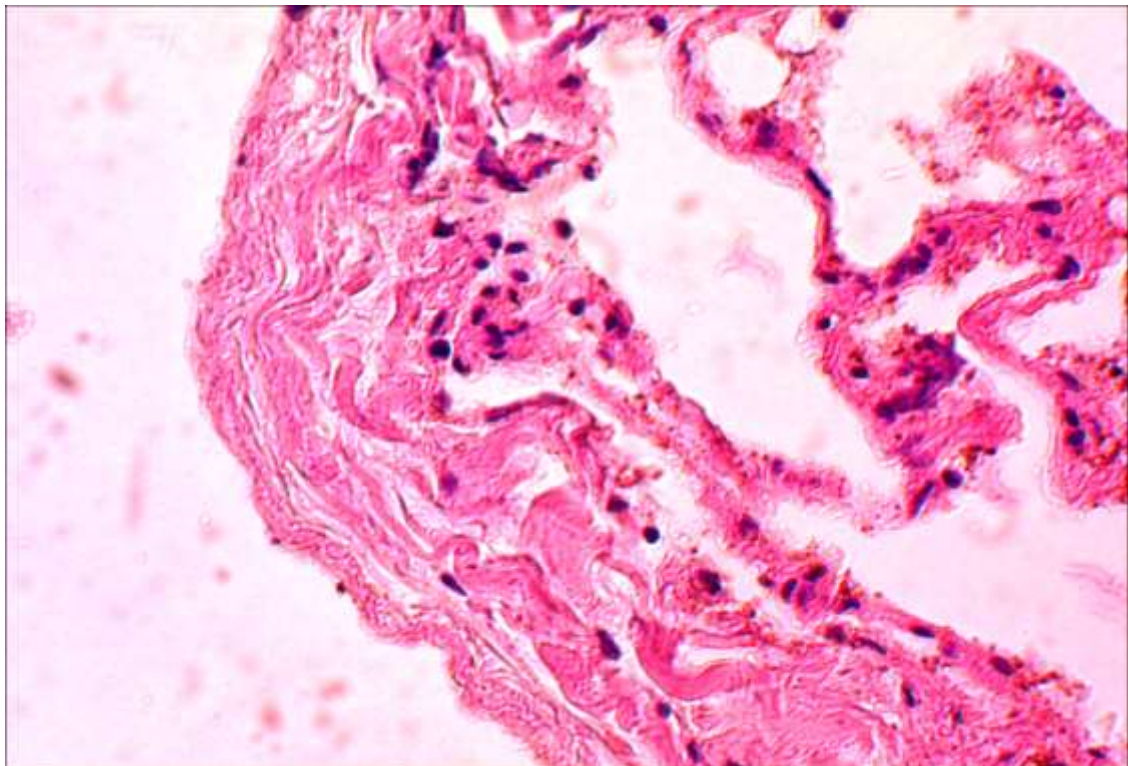


Рис. 7. Утолщение плевры легких за счет слабовыраженного фиброза и мелких скоплений УПП в легких шахтера со стажем работы 5 лет. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 400.

Количественные морфологические параметры тканевых и клеточных структур у лиц контрольной группы соответствовали данным литературы (Вейбель Э.Р., 1970). Таким образом, морфологические изменения легких в группе шахтеров со стажем 1 – 5 лет в целом носили начальный слабо и умеренно выраженный диффузный характер. Но при этом тканевые структуры содержали лишь вкрапления крайне малых по размеру пылевых частиц, вокруг которых наблюдались начальные реактивные изменения. Образований, напоминавших хотя бы отдаленно гранулемы или участки большого скопления пыли, не выявлено. Отсутствовали также воспалительные элементы, что исключало воспалительный генез утолщения собственной мышечной пластинки бронхов и базальной мембраны.

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 аутопсийного материала (табл. 13). При сравнении полученных данных можно говорить об увеличении толщины МАП, вызванном воздействием угольно-породной пыли.

В МАП имелись четко выраженные отложения пылевых конгломератов с макрофагальной реакцией и формирующимися полями фиброза, частичной деформацией МАП, а также наличием крупноочаговых зон ателектазов и дистелектазов. При исследовании гистологических препаратов методом озоления по П.П.Движкову определялись массивные отложения бледно-серых полупрозрачных кристаллических структур, тесно прилежащих друг к другу с формированием небольших скоплений. Скопления частиц кварца при методе озоления наблюдались в перибронхиальных участках, в МАП и зонах неполного коллапса легочной ткани.

Утолщение МАП носило генерализованный характер. Причиной последнего была прогрессирующая коллагенизация легочной ткани (рис. 8). Прослеживалось формирование коллагеновых волокон с тенденцией к оформлению пучковой структуры и созреванию соединительной ткани. Среди волокон встречались включения угольной пыли.

В легких на фоне дезорганизующих 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 (рис. 8). В ацинусах легочной ткани встречались в значительном количестве макрофаги (рис. 9), лимфоциты, отмечалось наличие умеренного количества гемосидерофагов.

Продолжающееся воздействие угольно-породной пыли 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) (табл. 11), чем в контрольной группе, и более измененными по сравнению с шахтерами со стажем работы 1 – 5 лет.

Однако следует отметить, что степень гипертрофических изменений в сосудах микроциркуляции до 50 мкм в данной группе несколько отличалась от группы шахтеров со стажем работы 1 – 5 лет, в которой степень гипертрофических изменений была несколько ниже.

В сосудах калибром от 50 до 100 мкм толщина стенки была статистически значимо больше, чем в 1-й группе шахтеров ($U=-2,17$; $p=0,03$). Если приводить данные контрольной группы, то они были значительно ниже усредненных значений обеих групп. Данные изменения на начальных периодах работы в условиях повышенных значений УПП, вероятнее всего, затрагивали дистальные отделы сосудов микроциркуляторного русла с компенсаторной перестройкой за счет отложения угольных частиц как в МАП, так и стенке самих сосудов.

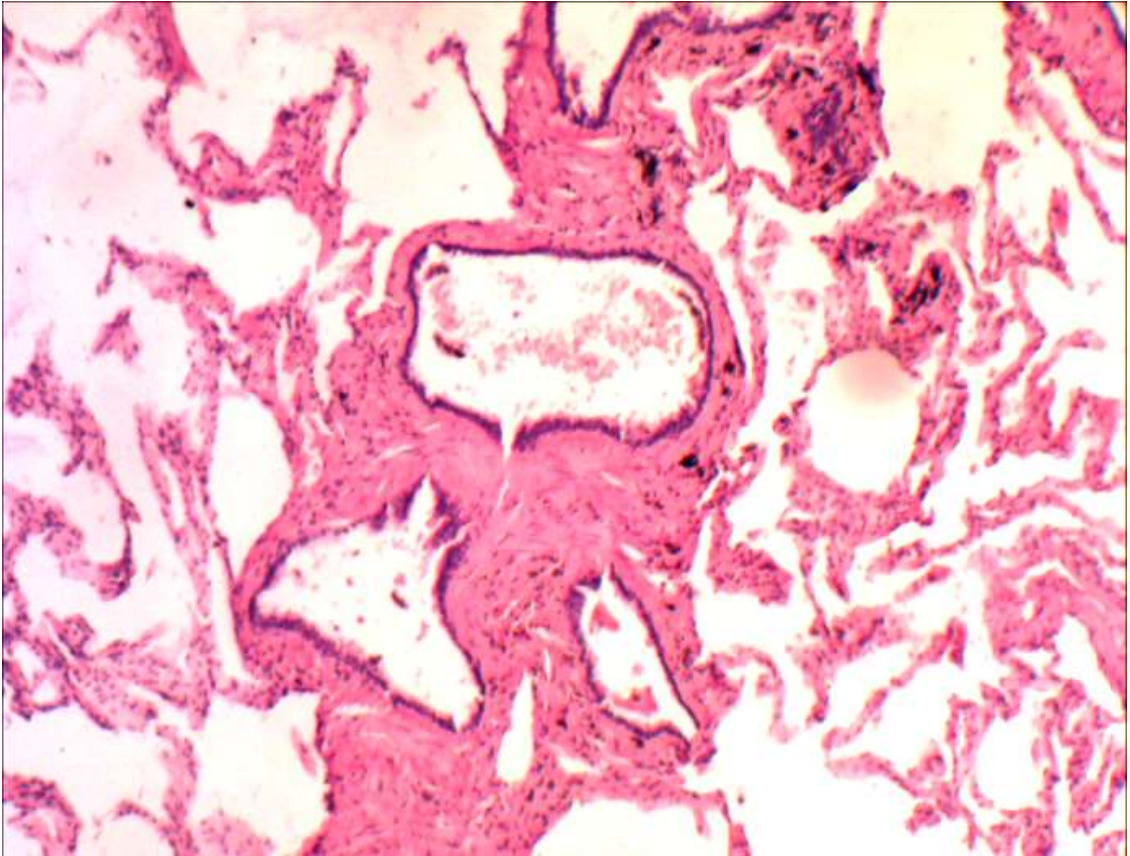


Рис. 8. Легкое шахтера со стажем работы 10 лет. Эмфизематозные изменения, выраженный перибронхиальный фиброз с деформацией стенок бронхиального дерева, атрофия слизистой оболочки бронхов. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 100.

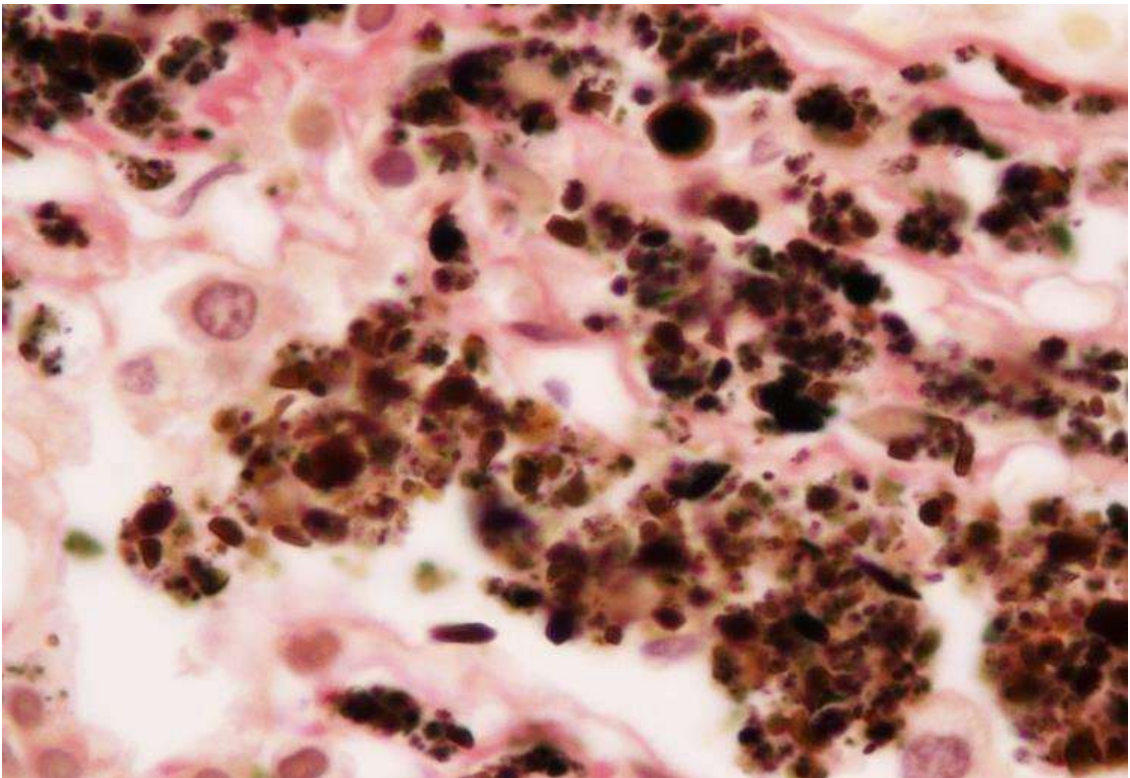


Рис. 9. Легкое шахтера со стажем работы 10 лет. Умеренно выраженная макрофагальная реакция в легких с содержанием УПП. Окраска пикрофуксином (по ван Гизону). Ув.400.

Таблица 11 – Морфометрический анализ сосудов легких у шахтеров со стажем работы 6 – 11 лет

Группа	Толщина стенки сосудов, мкм			Площадь эндотелиоцитов сосудов, мкм ²			Толщина периваскулярного фиброза сосудов, мкм		
	M±σ	Me (25%;75%)	U-крит. Манна-Уитни, p	M±σ	Me (25%;75%)	U-крит. Манна-Уитни, p	M±σ	Me (25%;75%)	U-крит. Манна-Уитни, p
Сосуды диаметром до 50 мкм									
2-я группа шахтеров	7,36±2,74	6,85 (5,33; 9,05)	U=-9,78 p=0,001	39,1±7,18	37,04 (35,25; 46,18)	U=-3,24 p=0,001	10,11±3,35	9,62 (7,75; 12,01)	U=-5,14 p=0,001
Контрольная группа	2,61±0,95	2,61 (1,88; 3,27)	-	9,22±1,86	9,92 (7,18; 10,05)	-	2,51±0,53	2,49 (2,07; 3,02)	-
Сосуды диаметром от 50 до 100 мкм (артериолы)									
2-я группа шахтеров	14,62±5,62	13,22 (10,27; 19,39)	U=-8,10 p=0,001	44,7±13,1	40,17 (37,58; 58,74)	U=-3,00 p=0,003	19,07±8,27	16,21 (12,1; 26,95)	U=-7,19 p=0,001
Контрольная группа	3,61±1,07	3,39 (2,81; 4,55)	-	8,95±1,31	8,41 (7,97; 10,54)	-	2,53±0,88	2,32 (1,86; 3,33)	-
Сосуды диаметром от 100 до 250 мкм (артерии)									
2-я группа шахтеров	26,89±25,12	19,88 (11,61; 25,38)	U=-7,69 p=0,001	49,52±5,8	49,82 (43,83; 54,86)	U=-2,88 p=0,004	39,37±21,45	36,24 (25,25; 46,7)	U=-7,03 p=0,001
Контрольная группа	5,61±1,43	5,58 (4,44; 6,51)	-	8,62±3,83	8,84 (4,86; 12,15)	-	3,67±2,23	2,95 (1,71; 5,63)	-

Изменения сосудов более крупного калибра типа артериол и артерий происходили преимущественно за счет гипертрофии гладкомышечной оболочки и склеротических изменений как в стенках артерий различных генераций, так и за пределами сосудов (периваскулярные пространства).

В периваскулярных зонах отмечался фиброз различной плотности и объема с включениями пылевых частиц. Объем фиброзной ткани в сосудистых зонах значительно превышал толщину стенки сосуда, включая все элементы сосудистого гистона. Наружная эластическая мембрана, состояла из несколько утолщенных и разрыхленных слоев эластических волокон. Отдельные эластические волокна наружной мембраны диффузно проникали между пучками мышечных волокон и связывались с периваскулярными участками фиброзной ткани, формируя соединительнотканые поля.

В среднем слое эластические и коллагеновые волокна формировали спиралевидные скрученные структуры с частичным захватом элементов гладкомышечной ткани. Сосуды венозного типа также характеризовались утолщенными стенками по сравнению с исследуемыми контрольными (нормативными) сосудами.

Эндотелиальные клетки были увеличены в объеме относительно контрольных значений во всех группах сосудов ($U=-3,24$, $p=0,001$; $U=-3,00$; $p=0,003$; $U=-2,88$, $p=0,004$), выступали в просвет сосудов (см. табл. 13). Изменения эндотелиального слоя в сочетании с выраженными гипертрофическими изменениями сосудистой стенки в исследуемой группе шахтеров были факторами достоверного уменьшения просвета и повышения сосудистого сопротивления.

Таким образом, у шахтеров со стажем работы 6 – 11 лет отмечались структурные проявления компенсированной легочной гипертензии. Периваскулярный фиброз был характерен для всех стажевых групп. В группе контроля элемент фиброзирования обнаруживался только в двух случаях. При этом в зонах периваскулярного склероза у шахтеров имелись значительные пылевые включения различного размера и формы. Определенную зональность и сегментарность фибротических изменений в легких в виде периваскулярного склероза и склероза МАП можно объяснить скоплением угольных частиц. Изменения структур сосудов, включая периваскулярные очаги склероза, не были связаны с воспалительным процессом.

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) (табл. 12). Воспалительные изменения, которые обуславливали бы количественные изменение толщины стенки бронхов, отсутствовали. То есть увеличение подземного стажа до 6 – 11 лет сопровождалось прогрессирующим ремоделированием бронхов в результате фиброзирования.

Вокруг бронхов имелось значительное по сравнению с ранними сроками работы в условиях пылевой нагрузки разрастание фиброзной ткани, которая формировала четкие перибронхиальные муфты. При этом объем перибронхиальной фиброзной ткани превышал толщину стенки бронхов, включая слизистый, мышечный и адвентициальный слои (см. табл. 12).

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 ($U=-11,33$; $p=0,001$; $U=-5,99$; $p=0,001$).

Плевра у шахтеров в данной группе была утолщена менее значительно, чем в предыдущей группе, но статистически значимо превышала контрольные значения ($U=-11,8$, $p=0,001$) (табл. 13), была представлена разрыхленными соединительнотканными волокнами без воспаления. Соединительнотканые элементы плевры с дегенеративными изменениями. В подплевральном пространстве имелись крупные сектора с отложением угольной пыли. Сосуды плевры частично сдавлены пылевыми скоплениями.

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

Таблица 12 – Морфометрический анализ бронхов у шахтеров со стажем работы 6 – 11 лет

Группа	Толщина слизистой оболочки бронхов, мкм			Толщина стенки бронха, мкм			Толщина перибронхиального фиброза, мкм		
	M±σ	Me (25%; 75%)	U-крит. Манна-Уитни, p	M±σ	Me (25%; 75%)	U-крит. Манна-Уитни, p	M±σ	Me (25%; 75%)	U-крит. Манна-Уитни, p
Бронхи диаметром до 500 мкм									
2-я группа шахтеров	13,15±7,69	12,47 (5,47; 19,67)	U=-11,33 p=0,001	39,45±24,68	36,13 (12,6; 58,78)	U=-4,85 p=0,001	38,18±25,02	6,46 (13,71; 63,09)	U=-6,91 p=0,001
Контрольная группа	33,0±6,53	32,95 (28,61; 37,81)	-	21,38±8,07	24,24 (13,55; 27,62)	-	7,33±1,41	7,61 (6,26; 8,36)	-
Бронхи диаметром от 500 до 1500 мкм									
2-я группа шахтеров	19,71±5,45	19,73 (14,87; 25,1)	U=-5,99 p=0,001	67,14±23,47	66,14 (42,81; 91,12)	U=-4,70 p=0,001	77,6±23,4	70,66 (56,57; 100,4)	U=-5,48 p=0,001
Контрольная группа	52,66±30,74	46,75 (29,81; 55,8)	-	38,15±30,95	28,28 (19,52; 35,52)	-	9,19±30,6	8,63 (6,58; 11,7)	-

Таблица 13 – Значения переменных плевры и МАП у шахтеров со стажем работы 6 – 11 лет

Группа	Толщина плевры, мкм			Толщина МАП, мкм		
	M±σ	Me (25%; 75%)	U-крит. Манна-Уитни, p	M±σ	Me (25%; 75%)	U-крит. Манна-Уитни, p
2-я группа шахтеров	95,13±30,4	92,79 (66,26; 119,23)	U=-11,8 p=0,001	34,37±10,52	37,94 (24,15; 41,62)	U=-10,17 p=0,001
Контрольная группа	28,64±11,49	28,83 (18,7; 36,94)		4,76±2,71	4,07 (3,43; 5,21)	

Таблица 14 – Значения толщины базальной мембраны бронхов диаметром от 500 до 1500 мкм у шахтеров со стажем работы 6 – 11 лет

Группа	Толщина базальной мембраны, мкм		
	M±σ	Me (25%;75%)	U-крит. Манна-Уитни, p
2-я группа шахтеров	6,7±1,48	6,66 (5,65;7,95)	U=-8,95 p=0,001
Контрольная группа	3,23±1,51	3,09 (1,94;4,6)	-

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 12 – 20 лет отчетливо регистрировались прогрессирующие морфологические изменения структурных составляющих легочного гистиона. Во всех случаях отмечались массивные субплевральные отложения угольной пыли (рис. 10). В просвете альвеол присутствовали макрофаги и скопления гемосидерофагов, что может служить диагностическим признаком формирующихся гранулем (рис. 11). Межалвеолярные перегородки были резко утолщенными (в 2,5 раза) по сравнению с контролем за счет развития фиброзной ткани с лимфоцитарными элементами и отложениями пылевых частиц (табл. 19), но в меньшей степени, чем в группе шахтеров со стажем работы 6 – 11 лет.

В этой стажевой группе в легких наблюдалась перекалибровка сосудов. Утолщение стенок артерий и вен было обусловлено гипертрофией гладкомышечных клеток, этот процесс был более выражен в сосудах артериального типа. Отмечался выраженный периваскулярный фиброз с частичной деформацией просветов сосудов, отложением пылевых частиц в этих пространствах (рис. 12). Сосуды всех калибров были с резко утолщенными стенками (в 5 – 9,4 раза) относительно контрольных значений (табл. 15), а также показателей шахтеров со стажем работы 6 – 11 лет. В сосудах диаметром 50 – 100 мкм зоны фиброза были увеличены относительно показателей у 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. Часть пылевых частиц встречалась непосредственно в просветах сосудов. Эндотелиальные клетки в сосудах диаметром до 50 мкм содержали увеличенные ядра, часть из которых пролабировала в просвет сосудов, с изменением их объема как относительно контрольной группы, так и группы шахтеров со стажем работы 6 – 11 лет ($U=-3$, $p=0,003$) (см. табл. 15).



Рис. 10. Макроскопическая картина легких шахтера со стажем работы 18 лет. Массивные субплевральные отложение угольной пыли.

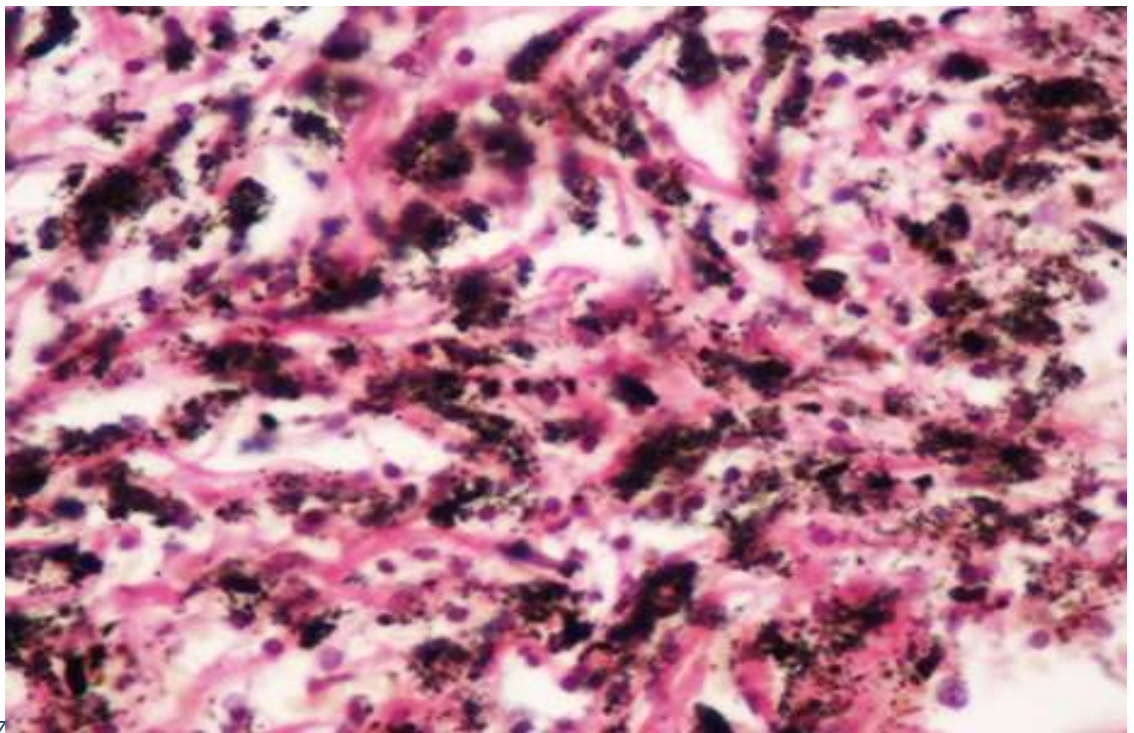


Рис. 11. Легкое шахтера со стажем работы 16 лет. Крупные очаги склероза в ткани легких с формированием пылевой гранулемы. Окраска пикрофуксином по ван Гизону. Ув. 400.

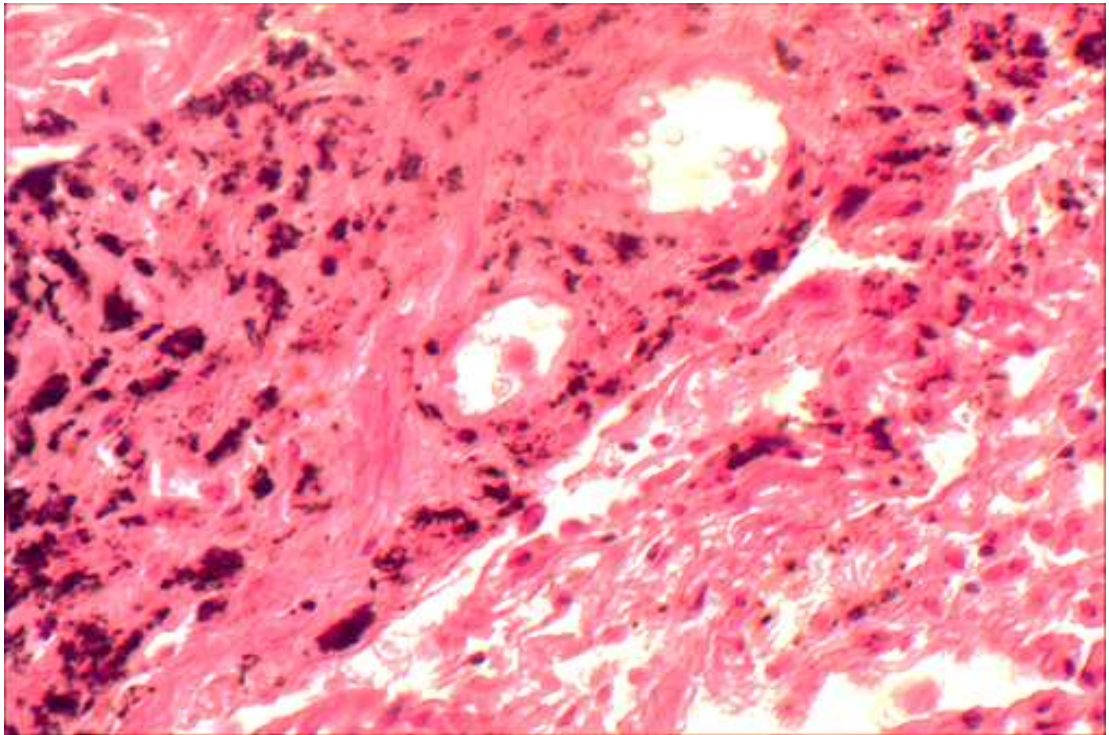


Рис. 12. Легкое шахтера со стажем работы 15 лет. Массивные пылевые отложения в периваскулярных пространствах легких, гипертрофия гладкомышечных клеток сосудов. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 400.

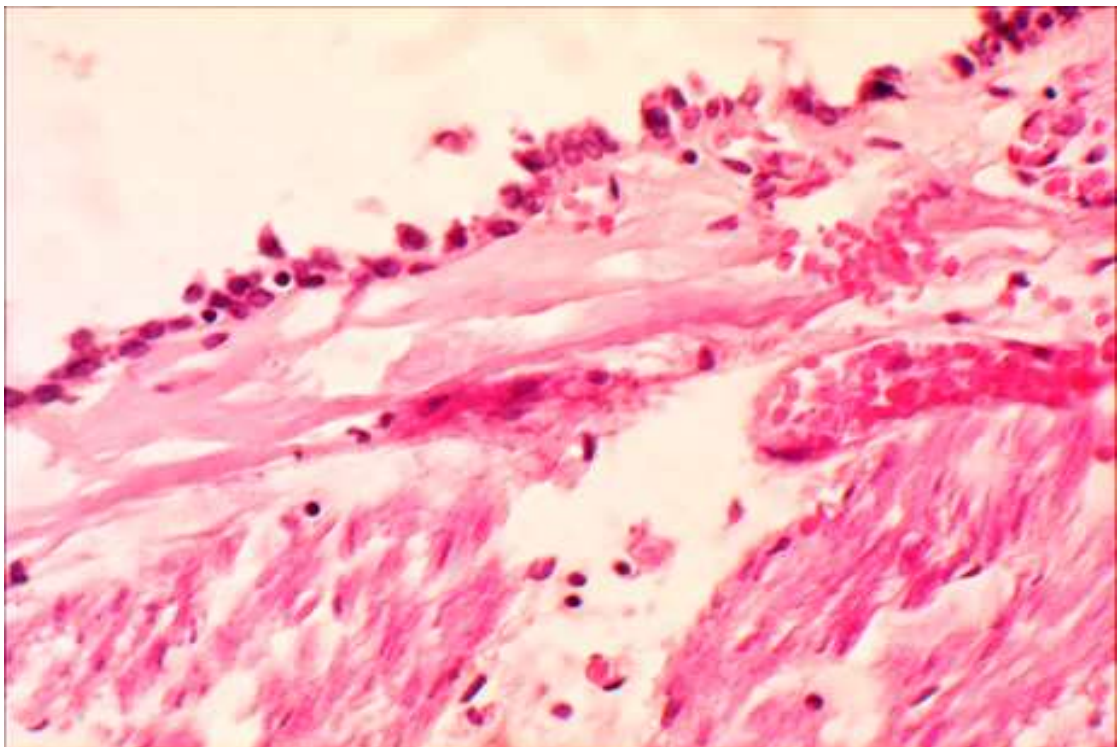


Рис. 13. Легкое шахтера со стажем работы 16 лет. Выраженная гипертрофия мышечной оболочки стенки бронха. Склероз подслизистого слоя; атрофия слизистой оболочки бронха. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 400.

Таблица 15 – Морфометрический анализ сосудов легких у шахтеров со стажем работы 12 – 20 лет

Группа	Толщина стенки сосуда, мкм			Площадь эндотелиоцитов сосуда, мкм ²			Толщина периваскулярного фиброза сосуда, мкм		
	M±σ	Me (25%; 75%)	U-крит. Манна-Уитни, p	M±σ	Me (25%; 75%)	U-крит. Манна-Уитни, p	M±σ	Me (25%; 75%)	U-крит. Манна-Уитни, p
Сосуды диаметром до 50 мк									
3-я группа шахтеров	13,17±12,68	7,23 (5,17; 16,02)	U=-8,27 p=0,001	70,49±1,74	70,7 (69,31; 71,64)	U=-3,10 p=0,002	13,66±8,99	9,72 (8,19; 14,53)	U=-4,88 p=0,001
Контрольная группа	2,61±0,95	2,61 (1,88; 3,27)	-	9,22±1,86	9,92 (7,18; 10,05)	-	2,51±0,53	2,49 (2,07; 3,02)	-
Сосуды диаметром от 50 до 100 мк (артериолы)									
3-я группа шахтеров	33,99±10,02	32,42 (26,83; 38,67)	U=-8,18 p=0,001	60,05±10,76	56,1 (52,21; 72,02)	U=-3,10 p=0,002	33,74±11,4	33,1 (24,35; 40,96)	U=-7,19 p=0,001
Контрольная группа	3,61±1,07	3,39 (2,81; 4,55)	-	8,95±1,31	8,41 (7,97; 10,54)	-	2,53±0,88	2,32 (1,86; 3,33)	-
Сосуды диаметром от 100 до 250 мк (артерии)									
3-я группа шахтеров	37,5±7,16	36,17 (32,62; 42,23)	U=-7,63 p=0,001	43,86±15,52	44,72 (28,02; 59,12)	U=-3,10 p=0,002	39,08±6,97	38,58 (33,29; 44,68)	U=-6,61 p=0,001
Контрольная группа	5,61±1,43	5,58 (4,44; 6,51)	-	8,62±3,83	8,84 (4,86; 12,15)	-	3,67±2,23	2,95 (1,71; 5,63)	-

Отмечались субатрофические изменения слизистой оболочки бронхов (рис. 13); в мышечном слое бронхов имелись выраженные гипертрофические изменения. Бронхи дилатированы с резким утолщением стенок за счет гипертрофии мышечного слоя. Между отдельными мышечными клетками отмечалось разрастание тонких прослоек соединительнотканного межмышечного каркаса. 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) – до уплощенного кубического эпителия ($U=-6,3$, $p=0,001$; $U=-4,2$, $p=0,001$) (табл. 16). Базальная мембрана в бронхах в данной группе была незначительно изменена и практически не отличалась от контрольной группой (табл. 18). Базальная мембрана характеризовалась нечеткими контурами. Данные изменения отмечались во всех препаратах крупных сегментарных и субсегментарных бронхов. На отдельных участках базальная мембрана гомогенизирована, частично расслоена с появлением фенестрированных зон и единичными клетками.

В подслизистом слое бронхов встречались дольки слизистых желез с признаками гипертрофии эпителия желез и выраженными междольковыми фибропластическими изменениями. Площадь эпителиального слоя в бронхах, имеющих группы слизистых секреторных желез, была меньше, чем в группе контроля. Данное изменение можно объяснить влиянием разнонаправленных процессов при УПП, которое приводит к резкому уменьшению площади эпителия бронхов с относительной гипертрофией бронхиальных желез.

Характерным было утолщение бронхиальной стенки – в 2 – 3,7 раза, чем в группе контроля (см. табл. 16). В перибронхиальных пространствах при стаже до 12 – 20 лет располагались массивные отложения пыли в виде крупных конгломератов с «вихревыми» элементами пылевых включений. Часть мелких бронхов значительно деформирована, просветы их сужены за счет перибронхиального фибропластического процесса, особенно выраженного в бронхах калибром от 500 мкм с более высокими показателями относительно предыдущей группы ($U=-4$, $p=0,001$). Плевра утолщена, ее размеры увеличены по сравнению с таковыми у шахтеров со стажем работы 6 – 11 лет ($U=-5,8$, $p=0,001$) (табл. 17).

Таблица 16 – Морфометрический анализ бронхов у шахтеров со стажем работы 12 – 20 лет

Группа	Толщина слизистой оболочки бронха, мкм			Толщина стенки бронха, мкм			Толщина перибронхиального фиброза, мкм		
	M±σ	Me (25%; 75%)	U-крит. Манна-Уитни, p	M±σ	Me (25%; 75%)	U-крит. Манна-Уитни, p	M±σ	Me (25%; 75%)	U-крит. Манна-Уитни, p
Бронхи диаметром до 500 мкм									
3-я группа шахтеров	6,9±6,96	4,60 (3,05; 6,14)	U=-11,14 p=0,001	44,43±23,74	48,62 (23,88; 60,42)	U=-6,41 p=0,001	43,69±28,06	36,27 (21,05; 56,99)	U=-6,9 p=0,001
Контрольная группа	33,0±6,53	32,95 (28,61; 37,81)	-	21,38±8,07	24,24 (13,55; 27,62)	-	7,33±1,41	7,61 (6,26; 8,36)	-
Бронхи диаметром от 500 до 1500 мкм									
3-я группа шахтеров	9,46±3,38	10,26 (6,5; 12,35)	U=-5,04 p=0,001	141,66±11,43	144,68 (128,76; 152,87)	U=-4,99 p=0,001	149,65±38,95	150,07 (112,26; 182,79)	U=-4,44 p=0,001
Контрольная группа	52,66±30,74	46,75 (29,81; 55,8)	-	38,15±30,95	28,28 (19,52; 35,52)	-	9,19±30,6	8,63 (6,58; 11,7)	-

Таблица 17 – Значения переменных плевры и МАП у шахтеров со стажем работы 12 – 20 лет

Группа	Толщина плевры, мкм			Толщина МАП, мкм		
	M±σ	Me (25%;75%)	U-крит. Манна-Уитни, p	M±σ	Me (25%;75%)	U-крит. Манна-Уитни, p
3-я группа шахтеров	130,03±40,9	136,24 (93,96;162,77)	U=-12,59 p=0,001	11,88±4,38	12,87 (8,41;14,86)	U=-10,73 p=0,001
Контрольная группа	28,64±11,49	28,83 (18,7;36,94)		4,76±2,71	4,07 (3,43;5,21)	

Таблица 18 – Толщина базальной мембраны бронхов диаметром от 500 до 1500 мкм у шахтеров со стажем работы 12 – 20 лет

Группа	Толщина базальной мембраны, мкм		
	M±σ	Me (25%; 75%)	U-крит. Манна-Уитни, p
3-я группа шахтеров	4,37±2,55	3,65 (2,65;5,24)	U=-2,95 p=0,003
Контрольная группа	3,23±1,51	3,09 (1,94;4,6)	-

Корреляционный анализ выявил в группе шахтеров со стажем 12 – 20 лет значимые умеренные прямые связи между толщиной стенки сосуда и толщиной периваскулярного фиброза в сосудах диаметром до 50 мкм ($r_s=0,554$, $p=0,001$) и от 50 до 100 мкм ($r_s=0,446$, $p=0,004$). В бронхах диаметром до 500 мкм найдена значимая умеренная прямая корреляционная связь между толщиной стенки бронха и толщиной перибронхиального фиброза ($r_s=0,672$, $p=0,001$).

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 (рис. 14). Отмечались фибропластические изменения с крупными очагами склероза, состоящими из тесно переплетающихся коллагеновых волокон с множественными пылевыми частицами, формирующими крупные зоны. В зонах фиброза располагались впаянные в него мелкие и среднего размера частично деформированные сосуды. В легких выявлялись четко сформированные пылевые гранулемы разного размера и формы (рис. 15).

В просветах альвеол присутствовали макрофаги, а также значительно увеличенное количество гемосидерофагов, немногочисленные клетки лимфоидного ряда и пылевые частицы. Данные изменения носили диффузный характер и могли характеризовать легочную ткань как склеротически измененную.

В гемодинамической системе отмечалось выраженное разрастание соединительной ткани. Пучки эластических и коллагеновых волокон были значительно утолщенными в сравнении с группами менее стажированных шахтеров. Сосуды всех калибров были с выраженными количественными и качественными изменениями относительно контрольных значений стенками ($U=-8,49$, $p=0,001$; $U=-6,49$, $p=0,001$; $U=-6,76$, $p=0,001$) (табл. 19). Относительно значений группы шахтеров со стажем работы 12 – 20 лет сосуды до 50 мкм были статистически значимо утолщены ($U=-2,6$, $p=0,009$), а толщина стенки сосудов от 50 до 250 мкм была статистически значимо меньше ($U=-6,3$, $p=0,001$; $U=-7,3$, $p=0,001$). В легких формировались крупные зоны ателектазов и дистелектазов. Альвеолярные перегородки утолщены относительно групп шахтеров со стажем 11 – 20 лет ($U=-5,1$, $p=0,001$).



Рис. 14. Легкие шахтера со стажем работы более 20 лет. Резкое уплотнение легких с выраженными субплевральными отложениями пыли. Макроскопический препарат.

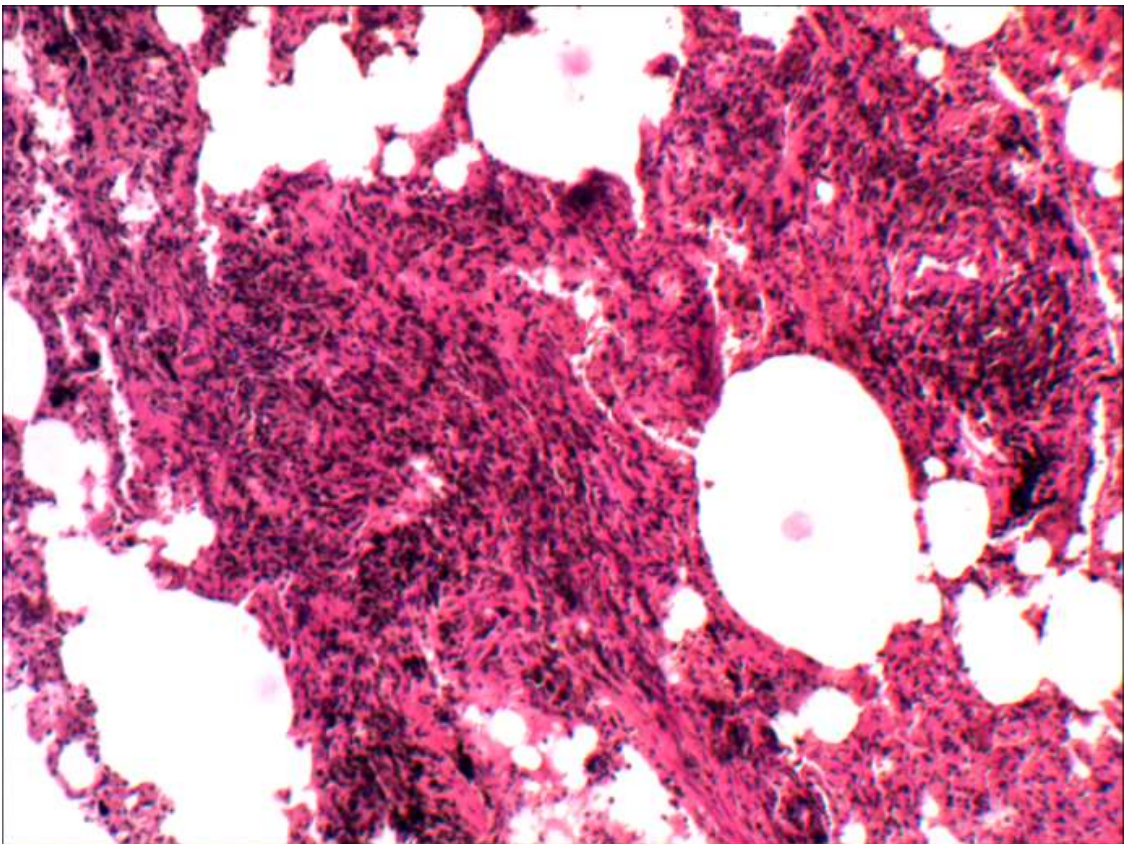


Рис. 15. Легкое шахтера со стажем работы 22 года. Сформированные пылевые гранулы в зонах ателектаза и пневмосклероза. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 200.

Таблица 19 – Морфометрический анализ сосудов легких у шахтеров со стажем работы более 20 лет

Группа	Толщина сосуда, мкм			Площадь эндотелиоцитов сосуда, мкм ²			Толщина периваскулярного фиброза сосуда, мкм		
	M±σ	Me (25%; 75%)	U-крит. Манна-Уитни, p	M±σ	Me (25%; 75%)	U-крит. Манна-Уитни, p	M±σ	Me (25%; 75%)	U-крит. Манна-Уитни, p
Сосуды диаметром до 50 мкм									
4-я группа шахтеров	27,32±25,94	14,68 (6,84; 55,18)	U=-9 p=0,001	42,34±15,39	41,83 (25,65; 59,31)	U=-3,10 p=0,002	12,81±2,86	12,69 (10,7; 14,82)	U=-4,88 p=0,001
Контрольная группа (45 – 55 лет)	2,3±0,86	2,29 (1,67; 2,96)	-	9,22±1,86	9,92 (7,18; 10,05)	-	2,51±0,53	2,49 (2,07; 3,02)	-
Сосуды диаметром от 50 до 100 мкм (артериолы)									
4-я группа шахтеров	10,67±3,14	10,35 (7,75; 13,37)	U=-5,97 p=0,001	35,94±1,09	35,9 (34,96; 36,53)	U=-2,88 p=0,004	20,97±5,65	18,6 (16,74; 24,89)	U=-6,77 p=0,001
Контрольная группа (45 – 55 лет)	5,85±1,65	5,57 (4,68; 6,89)	-	8,95±1,31	8,41 (7,97; 10,54)	-	2,53±0,88	2,32 (1,86; 3,33)	-
Сосуды диаметром от 100 до 250 мкм (артерии)									
4-я группа шахтеров	18,65±4,69	17,79 (15,17; 21,82)	U=-7,13 p=0,001	35,18±6,48	35,42 (28,6; 41,61)	U=-2,88 p=0,004	22,47±9,1	23,4 (14,48; 27,81)	U=-6,07 p=0,001
Контрольная группа (45 – 55 лет)	10,48±4,23	9,54 (7,11; 13,45)	-	16,45±6,39	15,23 (11,65; 21,84)	-	3,7±0,81	3,77 (3,15; 4,29)	-

Бронхи у шахтеров со стажем более 20 лет имели значительно утолщенные стенки относительно контрольной группы (табл. 20) и группы со стажем до 20 лет. В бронхах диаметром от 500 до 1500 мкм ($U=-4$, $p=0,001$) изменения параметров (в 4, 6 раза) происходило за счет выраженного перибронхиального склероза и склероза мышечного слоя бронхов (см. табл. 20). Гладкомышечные клетки среднего слоя были гипертрофированы в сравнении с предыдущей стажевой группой (до 20 лет). Между ними отмечалось выраженное разрастание фиброзных волокон, которые частично деформировали мышечный каркас бронхиального дерева. В некоторых сегментах бронхов формировались фиброзные септы при полном отсутствии мышечной основы. Слизистая оболочка бронхов была представлена резко уплощенным эпителием с практически полным исчезновением бокаловидных клеток, значительным уменьшением высоты слоя относительно контрольной группы и предыдущих групп ($U=-4,6$, $p=0,001$; $U=-2,3$, $p=0,02$) (см. табл. 20).

Базальная мембрана была утолщена в 4,9 раза по сравнению с одновозрастным контролем, а в сравнении с группой шахтеров со стажем до 20 лет была больше в 3 раза (табл. 22). На отдельных участках четко не прослеживалась, т.е. имелся феномен деструкции и фенестрации волокнистой основы мембран. Установлены признаки проникновения клеток в базальную мембрану, «секвестральной» дегградации соединительнотканной основы мембраны. Выявлены также признаки деструкции базальной мембраны с формированием «тоннельных» структур, истончение элементов базальной мембраны. В подслизистом слое бронхов отмечалась гиперплазия мелких сосудов, а также четкие признаки склеротических изменений. Собственно мышечная пластинка содержала утолщенные тесно переплетающиеся коллагеновые волокна, пылевые частицы и скудные лимфоциты.

В подслизистом слое бронхов встречались в большом количестве активные формы фибробластов. Просветы бронхов были преимущественно дилатированные. При этом банального серозного и серозно-гнойного воспаления в бронхах не обнаружено. Сосуды легочного и бронхиального типа были с признаками гипертрофических изменений, явлениями перекалибровки и не резко выраженной фиброзной деформацией. В периваскулярных пространствах присутствовали мощные концентрически расположенные фиброзные прослойки с умеренным и выраженным отложением угольной пыли.

Таблица 20 – Морфометрический анализ бронхов у шахтеров со стажем работы более 20 лет

Группа	Толщина слизистой оболочки бронха, мкм			Толщина стенки бронха, мкм			Толщина перибронхиального фиброза, мкм		
	M±σ	Me (25%; 75%)	U-крит. Манна-Уитни, p	M±σ	Me (25%; 75%)	U-крит. Манна-Уитни, p	M±σ	Me (25%; 75%)	U-крит. Манна-Уитни, p
Бронхи диаметром до 500 мкм									
4-я группа шахтеров	7,62±1,78	7,83 (6,45; 9,12)	U=-8,55 p=0,001	35,37±16,85	32,35 (18,72; 52,11)	U=-2,65 p=0,008	37,85±6,05	38,01 (34,04; 43,62)	U=-5,41 p=0,000
Контрольная группа (45 – 55 лет)	39,51± 5,9	40,81 (35,68;43,91)		40,7±13,14	46,72 (24,95;51,18)		20,09±5,24	20,42 (17,57;23,87)	-
Бронхи диаметром от 500 до 1500 мкм									
4-я группа шахтеров	13,81±4,61	14,64 (9,43; 17,14)	U=-6,66 p=0,000	176,59±24,93	164,27 (159,31; 194,51)	U=-6,71 p=0,001	111,1±51,57	101,26 (71,68; 128,67)	U=-6,94 p=0,001
Контрольная группа (45 – 55 лет)	57,69±8,94	55,75 (50,34;62,43)		85,1± 0,03	93,32 (65,21;104,04)		70,07±16,47	65,98 (59,74;80,13)	-

Таблица 21 – Значения переменных плевры и МАП у шахтеров со стажем работы более 20 лет

Группа	Толщина плевры, мкм			Толщина МАП, мкм		
	M±σ	Me (25%; 75%)	U-крит. Манна-Уитни, p	M±σ	Me (25%; 75%)	U-крит. Манна-Уитни, p
4-я группа шахтеров	140,72±36,33	131,28 (114,45; 166,23)	U=-12,34 p=0,001	15,73±3,27	15,17 (13,23; 17,64)	U=-10,32 p=0,001
Контрольная группа (25 лет)	28,64±11,49	28,83 (18,7; 36,94)		4,76±2,71	4,07 (3,43; 5,21)	
Контрольная группа (45 – 55 лет)	7,94±3,5	7,29 (5,38;10,26)		6,35±2,14	6,25 (5,01;7,51)	

Таблица 22 – Значения толщины базальной мембраны бронхов диаметром от 500 до 1500 мкм у шахтеров со стажем работы более 20 лет

Группа	Толщина базальной мембраны, мкм		
	M±σ	Me (25%;75%)	U-крит. Манна-Уитни, p
4-я группа шахтеров	13,63±4,93	12,02 (9,77;16,16)	U=-10,65 p=0,001
Контрольная группа (25 лет)	3,23±1,51	3,09 (1,94;4,6)	-
Контрольная группа (45 – 55 лет)	2,8±1,07	2,58 (2,08;3,39)	

Плевра разволокнена, значительно утолщена относительно контрольной группы ($U=-12,34$, $p=0,001$) (табл. 21). Субплевральное пространство содержало значительное количество пылевых частиц; было склерозировано (+++).

Корреляционный анализ позволил выявить 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 ($r_s=0,711$, $p=0,001$).

3.2. Цитологический анализ бронхиальной выстилки

В бронхиальных мазках-отпечатках у шахтеров, по сравнению с нормой, достоверно 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. В световом микроскопе они выглядят буро-оранжево-черными «пятнами» типа «нафаршированной кляксы» с остатками нуклеолеммы (так называемые «пылевые клетки» или «кониофаги»). 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 (табл. 23).

Полученные цитологические результаты свидетельствуют о выраженном макрофагальном воспалении на ранних этапах воздействия УПП с постепенным снижением макрофагальных реакций по мере увеличения сроков пылевого воздействия на организм и замещением этих реакций на склеротические изменения.

Следует отметить определенную активность макрофагального воспаления в периваскулярных пространствах. В перибронхиальных и периваскулярных зонах выявлялась положительная реакция на НАМ-56, что подтверждало нашу точку зрения на правильность выбранного цитологического метода исследования направленную на раннюю диагностику ПК поражений у шахтеров как диагностического критерия.

Помимо количественных изменений макрофагов частым проявлением ПК была дистрофия клеток бронхиального эпителия в мазках-отпечатках (потеря ресничек и разрушение терминальной полоски; неравномерность рисунка ядерного хроматина от разреженного до грубо-сетчатого и тяжистого рисунка в реснитчатых и бокаловидных клетках и их вакуолизация; снижение интенсивности окрашивания, нечеткость контуров, вакуолизация и/или полное разрушение цитоплазмы; появление «голых» ядер и ядерных обломков).

Таблица 23 – Иммуногистохимический анализ бронхиальных мазков-отпечатков шахтеров

Элементы гистиона	Цитокератины (СК-7, СК-8, СК-18, СК-20)	bcl-2 ости	Е и N-кадгерины	коллаген III типа	ЕМА	НАМ-56	Ki-67	ВИМЕНТИН, десмин, актин	CD34 и CD31
Эпителий бронхов	+++	-	++	-	-	-	-	-	-
Базальная мембрана бронхов	++	-	-	++	-	-	-	-	-
Гладкомышечная ткань стенки бронхов	-	-	+	++	++	-	-	++++	-
Межальвеолярные перегородки (МАП)	-	-	+	-	-	+++	-	-	+
Эндотелий сосудов легких	+	-	++	-	-	-	-	-	++++
Гладкомышечная ткань сосудов	-	-	-	-	+	-	-	++++	-
Перицитарные элементы сосудов	++	-	-	-	+	-	-	-	-
Зоны склероза	++	-	-	+	+	+	-	-	-
Мазки-отпечатки	+++	-	-	-	-	++++			

В ряде случаев цитоплазма клеток была неравномерно окрашенной, а в ядрах отмечались нарушения структуры хроматина (крупнопетлистые сети из полиморфных грубых глыбок, пикноз, рексис и лизис ядер). При выраженных дистрофических изменениях эпителиоцитов бронхов в мазках-отпечатках появлялись многочисленные крупные «голые» ядра или ядра с узким нечетко контурированным ободком цитоплазмы (так называемая «рваная» цитоплазма дистрофических клеток).

Выявлялись признаки плоскоклеточной метаплазии (наряду с обычными клетками бронхиального эпителия) в виде появления увеличенных клеток (крупнее базальной клетки) округлой, овальной и полигональной формы (рис. 16); с центрально расположенными ядрами, относительно крупными, овальными и округлыми, с ровными контурами и равномерным распределением мелкозернистого хроматина, содержащими одиночные ядрышки, иногда укрупненные.

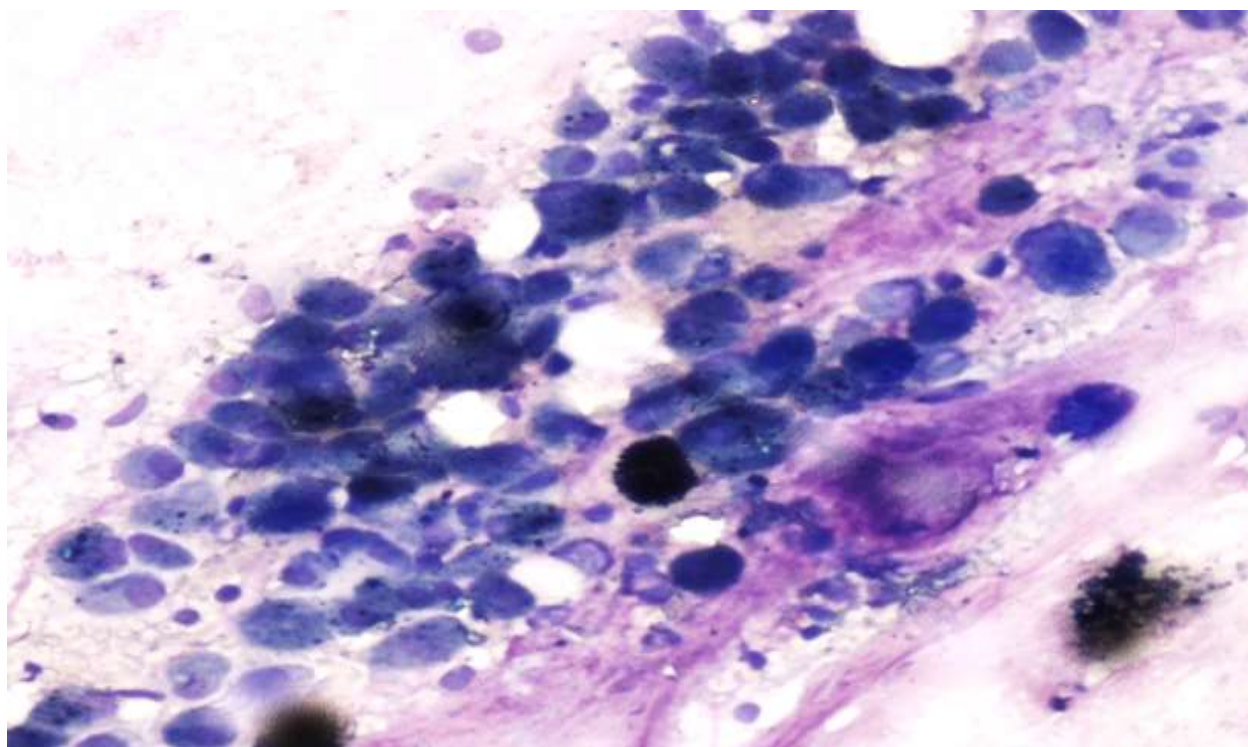


Рис. 16. Метаплазия бронхиального эпителия, скопление кониофагов. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 100.

Цитоплазма этих клеток была базофильной или оксифильной в зависимости от окраски (иногда с характерным «стекловидным» блеском, интен-

сивно окрашенная, потерявшая «прозрачность», что указывает на ороговение), более обильная, чем в базальных клетках (рис. 17). В мазках-отпечатках метаплазированные клетки эпителия бронхов располагались по одиночке или в виде скоплений, нередко образовывали однослойные пласты; часто в центре одного клеточного скопления были видны цилиндрические клетки, а по краю скоплений располагались группы метаплазированных клеток с центрально расположенными ядрами, напоминающими плоский эпителий.

Следовательно, 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.

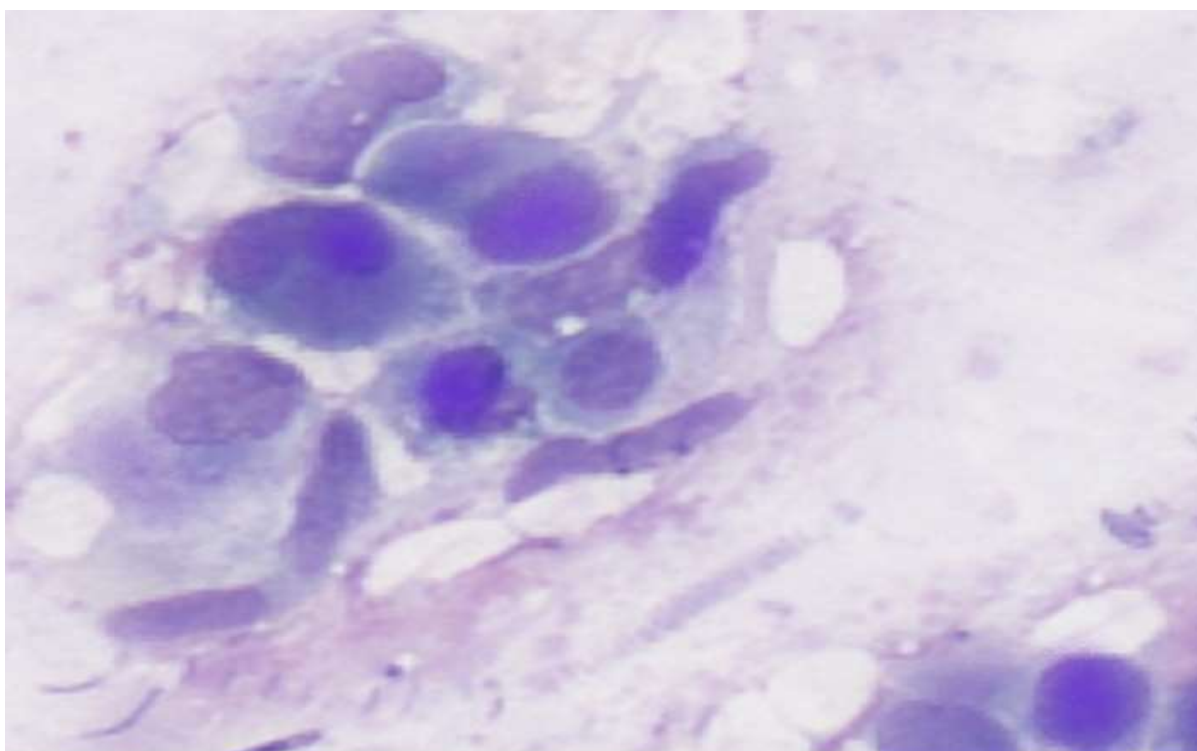


Рис. 17. Метаплазия бронхиальных клеток, «стекловидная» трансформация, признаки полиморфизма. Окраска гематоксилином и эозином. Ув.100.

Полученные результаты свидетельствуют о целесообразности проведения цитологического исследования мазков-отпечатков при бронхо-альвеолярном лаваже (БАЛ) при профосмотрах шахтеров для быстрой скрининго-

вой диагностики ПК. Это позволит выявить ранние признаки развивающейся бронхолегочной патологии и даст более объективные критерии установления диагноза ПК и его профилактики. Цитология может быть наиболее простым и эффективным способом определения признаков развивающегося ПК на доклинической стадии. Обнаружение в бронхиальных мазках-отпечатках, бронхоальвеолярном лаваже резкого увеличения количества, размеров и «нагруженности» пылевыми частицами альвеолярных макрофагов (так называемых «пылевых клеток» или «кониофагов»), наличие дистрофии и плоскоклеточной метаплазии бронхиального эпителия являются достоверным показателем ПК. Увеличенные количественные показатели и измененные объемные показатели клеточного макрофагального сообщества у шахтеров с использованием экспрессии НАМ-56, морфометрического исследования являются критериями постановки ПК как клинического диагноза. Усиление экспрессии хромоген-позитивного материала, а также максимальный объем макрофагов является достоверной и характерной особенностью для работников угольной промышленности при ПК.

3.3. 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 органных 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 ($U=-11,88$, $p=0,001$) (табл. 24). Мышечные волокна были с четкой поперечной исчерченностью. Ядра расположены в центральных зонах клеток, округлой формы равномерно окрашены (нормохромные). 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.

Как известно из литературных источников, наличие гранул липофуцина предполагает различную степень дегенеративных, метаболических, некробиотических изменений в мышечном компоненте сердца, чаще всего ассоциируется с возрастом, эти включения наблюдаются в «норме» у людей в возрасте 60 – 70 лет. Наличие этого компонента в кардиомиоцитах может говорить о выраженных компенсаторных либо метаболических реакциях, которые могут быть связаны с различными патогенными факторами, в том числе и с факторами, относящимися к УПП.

Между отдельными мышечными пучками отмечалось наличие тонких соединительнотканых прослоек с единичными лимфоидными элементами. Соединительнотканые прослойки были представлены коллагеновыми волокнами различной степени зрелости – от новообразованных структур до полностью сформированных коллагеновых волокон, которые имели упорядоченное строение. В некоторых участках встречались относительно крупные соединительнотканые зоны с включенными в них мелкими сосудами.

Кровеносные сосуды сердечной мышцы у шахтеров этой группы были различного калибра с относительно утолщенными стенками при сравнении с контрольной группой. Изменение метрических характеристик происходило за счет гипертрофии гладкомышечной оболочки (от $U=-3,20$, $p=0,001$; до $U=-5,79$; $p=0,001$). Отмечалось достоверное увеличение площади эндотелиальных клеток в сосудах разных калибров (табл. 25) с относительной гипертрофией ядерного компонента и пролабированием ядер в просвет сосудов. В отдельных сегментах сосудов эндотелиальные клетки формировали частоклобовые структуры.

Следует отметить, что в сосудах крупного калибра, в местах соединительнотканых муфт, располагавшихся периваскулярно, отмечалась гиперплазия мелких сосудов (*vasa vasorum*) с гемодинамической перегрузкой сосудов этого сегмента. В среднем и наружном слоях (миокард – перикард) сердечной мышцы встречались мелкие очаги дисметаболических изменений в виде фрагментации отдельных пучков мышечной ткани, а также патологической извитости отдельных кардиомиоцитов.

Таблица 24 – Количественные характеристики липофусцина и кардиомиоцитов у шахтеров со стажем работы 1 – 5 лет

Группа	Площадь липофусцина, мкм ²			Диаметр кардиомиоцитов, мкм		
	М±σ	Ме (25%; 75%)	U-крит. Манна-Уитни, р	М±σ	Ме (25%; 75%)	U-крит. Манна-Уитни, р
1-я группа шахтеров	143,73±33,63	46,37 (30,61; 163,04)	-	14,95±4,58	14,01 (11,91; 17,36)	U=-11,88 p=0,001
Контрольная группа	-	-	-	8,39±2,29	7,94 (6,61; 9,85)	-

Таблица 25 – Морфометрический анализ сосудов сердца у шахтеров со стажем работы 1 – 5 лет

Группа	Толщина сосудов, мкм			Площадь эндотелиоцитов сосудов, мкм ²			Толщина периваскулярного фиброза сосудов, мкм		
	M±σ	Me (25%; 75%)	U-крит. Манна-Уитни, p	M±σ	Me (25%; 75%)	U-крит. Манна-Уитни, p	M±σ	Me (25%; 75%)	U-крит. Манна-Уитни, p
Сосуды диаметром до 50 мкм									
1-я группа шахтеров	8,6±3,43	7,34 (5,87; 11,87)	U=-3,20 p=0,001	21,14±16,17	16,84 (7,07; 39,49)	U=-2,05 p=0,04	30,46±20,92	20,04 (11,38; 48,1)	U=-5,09 p=0,001
Контрольная группа	5,95±1,32	5,95 (4,62; 7,18)	-	7,79±1,37	8,24 (6,3; 8,93)	-	9,48±1,5	9,5 (9,11; 10,16)	-
Сосуды диаметром от 50 до 100 мкм (артериолы)									
1-я группа шахтеров	12,19±2,47	11,92 (10,16; 14,6)	U=-5,79 p=0,001	38,9±10,99	39,25 (28,27; 49,54)	U=-3,04 p=0,002	33,57±18,17	33,94 (14,65; 49,14)	U=-5,18 p=0,001
Контрольная группа	8,76±0,87	8,73 (8,26; 9,34)	-	21,4±9,74	17,28 (11,47; 31,64)	-	13,09±3,02	11,64 (10,63; 16,46)	-
Сосуды диаметром от 100 до 250 мкм (артерии)									
1-я группа шахтеров	18,15±9,82	16,32 (11,12; 22,57)	U=-2,33 p=0,001	32,52±10,26	31,64 (25,86; 44,08)	U=-2,37 p=0,018	21,54±9,83	22,07 (12,39; 30,29)	U=-3,41 p=0,001
Контрольная группа	13,27±2,94	12,62 (11,59; 16,66)	-	22,46±9,35	21,68 (13,47; 31,85)	-	13,96±2,78	13,69 (12,37; 14,87)	-

Начальные изменения могут свидетельствовать об перекалибровке гемодинамической системы с повышением эндотелиальной дисфункции, направленной на запуск компенсаторных механизмов. Наличие в перинуклеарной зоне кардиомиоцитов липофусциновых гранул может отражать разбалансировку межмышечных связей в условиях воздействия УПП. Следует отметить, что во всех исследованиях в данной группе шахтеров отсутствовали коронарогенные пусковые механизмы сосудистой и фибропластической трансформации. Атеросклеротические изменения были полностью исключены. Корреляционный анализ позволил выявить: значимую умеренную прямую связь между диаметром кардиомиоцитов и площадью липофусциновых включений ($r_s=0,388$, $p=0,019$).

Увеличение трудового стажа сопровождалось прогрессирующими изменениями сердечной мышцы, которые носили диспропорциональный характер для стромального и паренхиматозного компонентов; отмечалось нарастание дисметаболических изменений. У шахтеров со стажем работы 6 – 11 лет выявлена прогрессирующая гипертрофия кардиомиоцитов относительно контрольной группы ($U=-13,29$, $p=0,001$), а также группы шахтеров со стажем 1 – 5 лет ($U=-7,3$, $p=0,001$) (табл. 26). В перинуклеарных пространствах кардиомиоцитов присутствовали крупные скопления липофусциновых гранул (рис. 18). Количество таких скоплений значительно и их площадь значительно возрастала (см. табл. 26) по сравнению с группой со стажем работы 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 мк) и крупных (до 250 мкм) сосудах ($U=-3,5$, $p=0,001$) (табл. 27). Обращало на себя внимание то, что утолщение стенок сосудов происходило за счет изменения всех составляющих сосудистого гистиона, а именно эндотелиального, мышечного и пеританного компонентов. При этом выраженность периваскулярного фиброза также имела тенденцию к увеличению (рис. 19). Площадь эндотелиоцитов была увеличена (см. табл. 27). В отдельных сегментах сосудов эндотелиальные клетки формировали крупные выступающие структуры, что может косвенно говорить о перекалибровке сосудистого русла.

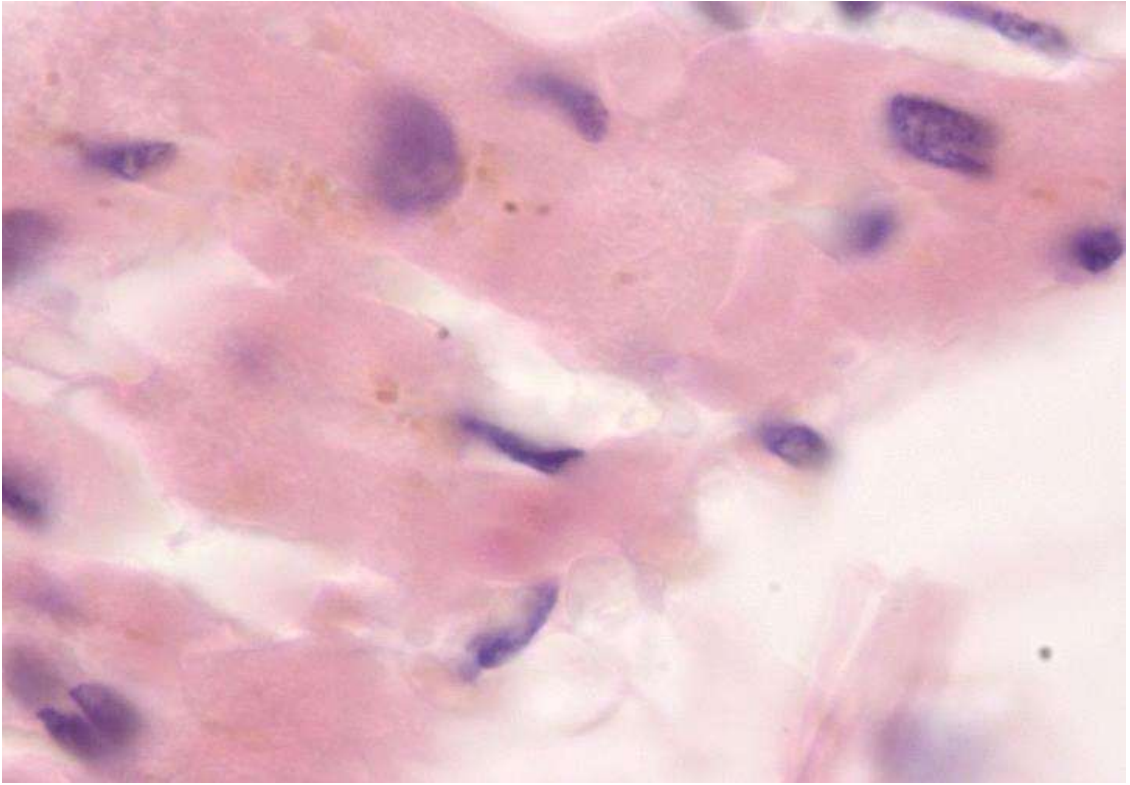


Рис. 18. Миокард шахтера со стажем работы 9 лет. Скопление зерен липофусцина в перинуклеарной зоне сердечных миоцитов. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 1000.

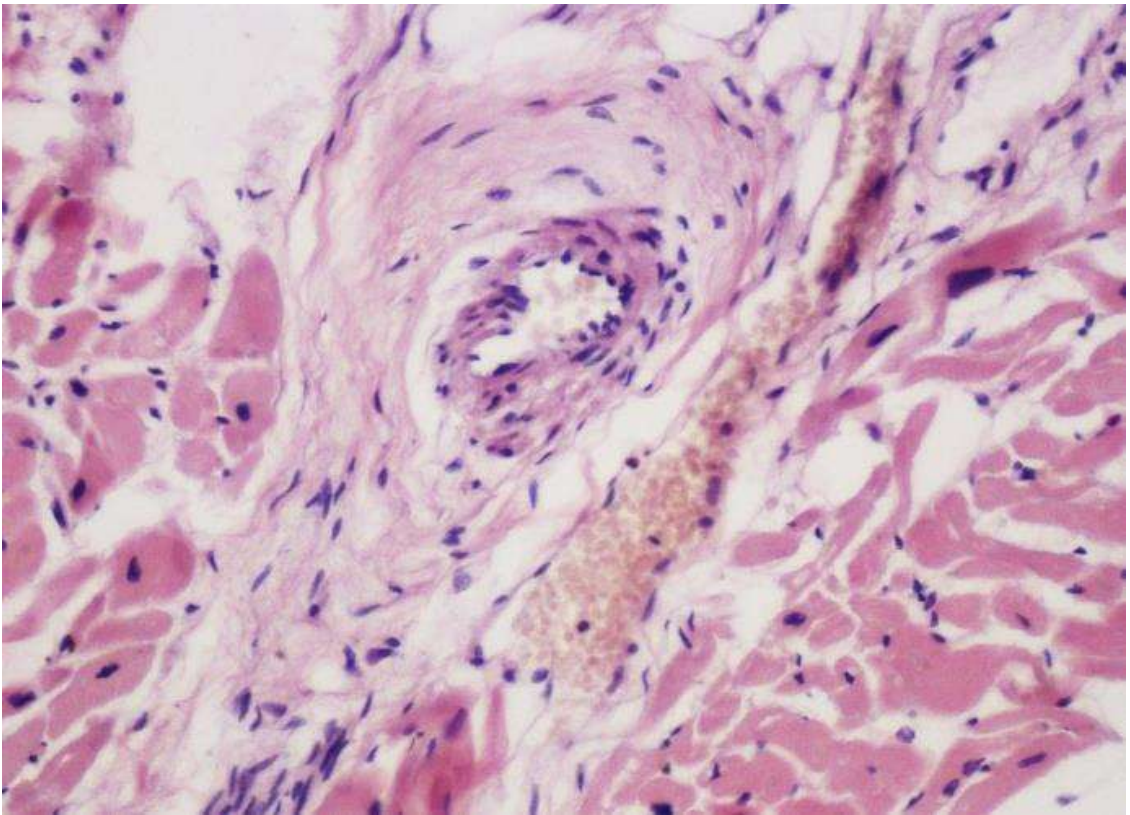


Рис. 19. Миокард шахтера со стажем работы 10 лет. Выраженный периваскулярный склероз; гипертрофия отдельных кардиомиоцитов. Окраска гематоксилин и эозином. Ув. 400.

Таблица 26 – Количественные характеристики липофусцина и кардиомиоцитов у шахтеров со стажем работы 6 – 11 лет

Группа	Площадь липофусцина, мкм ²			Диаметр кардиомиоцитов, мкм		
	M±σ	Me (25%; 75%)	U-крит. Манна-Уитни, p	M±σ	Me (25%; 75%)	U-крит. Манна-Уитни, p
2-я группа шахтеров	90,01±32,2	82,27 (71,58; 102,27)	-	18,19±4,51	18,17 (14,46; 20,74)	U=-13,29 p=0,001
Контрольная группа	-	-	-	8,39±2,29	7,94 (6,61; 9,85)	-

Таблица 27 – Морфометрический анализ сосудов сердца у шахтеров со стажем работы 6 – 11 лет

Группа	Толщина сосуда, мкм			Площадь эндотелиоцитов сосуда, мкм ²			Толщина периваскулярного фиброза сосуда, мкм		
	M±σ	Me (25%; 75%)	U-крит. Манна-Уитни, p	M±σ	Me (25%; 75%)	U-крит. Манна-Уитни, p	M±σ	Me (25%; 75%)	U-крит. Манна-Уитни, p
Сосуды диаметром до 50 мкм									
2-я группа шахтеров	9,42±4,65	8,26 (6,98; 9,96)	U=-5,39 p=0,001	53,24±25,09	45,78 (34,12; 63,17)	U=-4,22 p=0,001	16,17±7,95	14,11 (10,59; 19,25)	U=-6,6 p=0,001
Контрольная группа	5,95±1,32	5,95 (4,62; 7,18)	-	7,79±1,37	8,24 (6,3; 8,93)	-	9,48±1,5	9,5 (9,11; 10,16)	-
Сосуды диаметром от 50 до 100 мкм (артериолы)									
2-я группа шахтеров	15,8±5,26	15,22 (12,13; 18,28)	U=-12,4 p=0,001	50,95±27,17	46,1 (35,15; 58,04)	U=-5,07 p=0,001	28,68±9,58	27,49 (21,81; 33,21)	U=-12,46 p=0,001
Контрольная группа	8,76±0,87	8,73 (8,26; 9,34)	-	21,4±9,74	17,28 (11,47; 31,64)	-	13,09±3,02	11,64 (10,63; 16,46)	-
Сосуды диаметром от 100 до 250 мкм (артерии)									
2-я группа шахтеров	17,58±5,81	16,95 (13,01; 20,66)	U=-5,06 p=0,001	48,77±17,57	42,06 (41,03; 62,3)	U=-4,13 p=0,001	36,29±14,8	34,43 (26,32; 41,28)	U=-9,95 p=0,001
Контрольная группа	13,27±2,94	12,62 (11,59; 16,66)	-	22,46±9,35	21,68 (13,47; 31,85)	-	13,96±2,78	13,69 (12,37; 14,87)	-

В сосудах крупного калибра в соединительнотканых муфтах периваскулярных зон имелись более выраженные признаки пролиферации мелких сосудов (*vasa vasorum*) с полнокровием последних. Увеличение новообразованных сосудов могло происходить в условиях повышенной функциональной нагрузки вследствие нарушения трофических функций эндотелиального компонента, а также усиления гипоксической составляющей за счет резко выраженного периваскулярного фиброза.

В миокарде разных отделов сердца у шахтеров со стажем работы 6 – 11 лет встречались более расширенные участки метаболических повреждений, которые подтверждались фрагментацией мышечных волокон на кардиомиоциты, 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 позволил выявить 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 липофуцина и диаметром кардиомиоцитов ($r_s=0,519$, $p=0,001$).

С увеличением стажа работы до 12 – 20 лет происходило увеличение массы сердца до 530 – 580 г. Гипертрофия кардиомиоцитов носила статистически значимый характер относительно контрольной группы ($U=-13,55$, $p=0,001$) (табл. 28).

Кардиомиоциты были структурированы в волокна, которые образовывали пучки; отмечалось значительное утолщение каждого мышечного волокна, на некоторых участках наблюдалась их фрагментация (рис. 20). Поперечная исчерченность была хорошо выражена. Ядра мышечных клеток были более увеличенными в объеме с относительной гиперхромией по отношению к группе шахтеров со стажем 6 – 11 лет. Большая часть ядер (до 60 – 70%) имела неровные контуры ядерной мембраны, данные характеристики приближали гистологическую картину миоцитов сердца к морфологическим признакам, характерным для апоптоза; края ядер были «обрублены».

В перинуклеарной зоне в большей части кардиомиоцитов (до 80 – 90%) имелись крупные отложения конгломератов желто-коричневых включений,

формирующих околоядерный циркулярный «нимб», эти скопления идентифицировались как липофусцин. Площадь и объем скоплений липофусцина были соизмеримы со значениями в предыдущей группе шахтеров со стажем работы 6 – 11 лет (см. табл. 28). Отдельные мышечные волокна характеризовались признаками «лестничных» изломов и патологической извитости, имелись единичные волокна с лизисом саркоплазмы (рис. 21).

В межмышечных пространствах отмечались очаги заместительного мелкосетчатого кардиосклероза (рис. 22). Соединительная ткань рыхлая, формировала нечеткую сетку с мелкими лимфоцитарными инфильтратами. Фиброзная ткань формировалась преимущественно вокруг сосудов (периваскулярные пространства). Сосуды характеризовались резко утолщенными стенками относительно значений контрольной группы (табл. 29), 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. Часть ядер гладкомышечных клеток в средней оболочке сосудов формировала частоклообразные структуры, свидетельствующие о спазмировании сосудов.

Стенки сосудов частично галинизированы, в некоторых встречались признаки плазматического пропитывания средней оболочки. Вокруг сосудов всех калибров располагались четко выраженные периваскулярные фиброзные муфты, по размеру значительно превышающие значения группы шахтеров со стажем 6 – 11 лет ($U=-8,8$, $p=0,001$; $U=-3,8$, $p=0,001$; $U=-4,8$, $p=0,001$) (см. табл. 30). Фибропластические изменения деформировали просветы сосудов артериального и венозного звена сосудистой системы. Эндотелий с подчеркнутой гипертрофией клеток, ядра были увеличены в объеме (рис. 23). Под эпикардом отмечались очаги фиброза и незначительные жировые отложения.

Корреляционный анализ в группе шахтеров со стажем до 20 лет позволил выявить 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 ($r_s=0,764$, $p=0,001$). Для сосудов диаметром 100 – 250 мкм выявлена значимая умеренная прямая корреляционная связь между толщиной периваскулярного фиброза и площадью эндотелиоцитов ($r_s=0,566$, $p=0,044$).

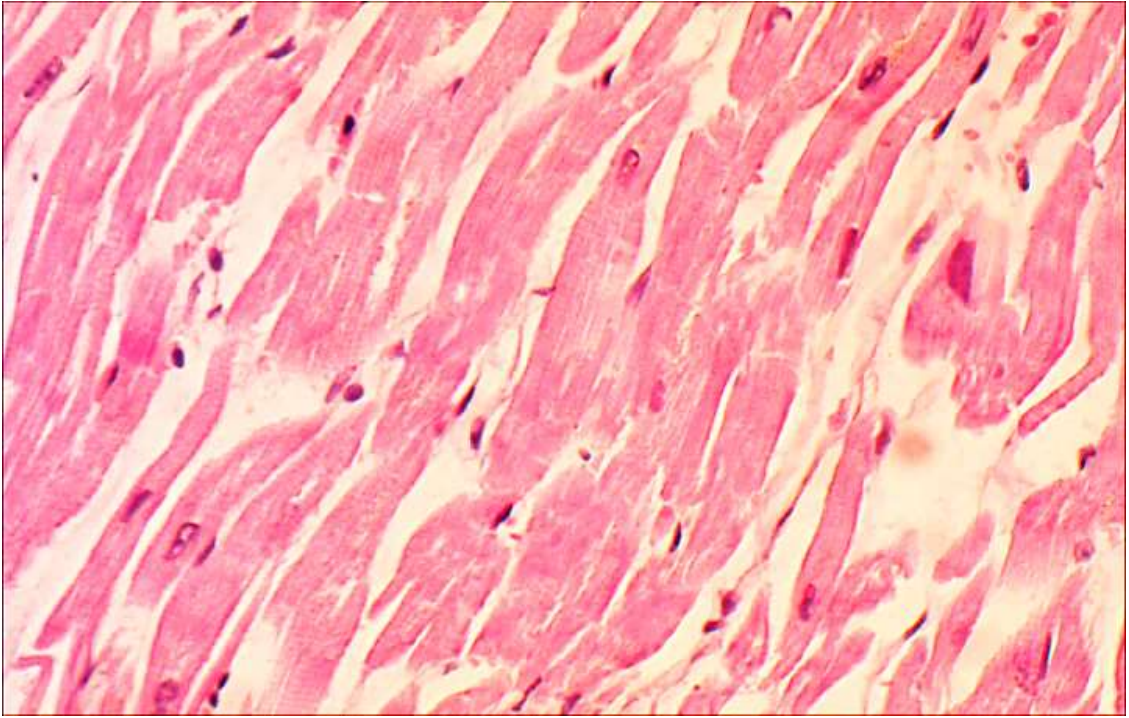


Рис. 20. Миокард шахтера со стажем работы 15 лет. Выраженная гипертрофия кардиомиоцитов, фрагментация мышечных волокон. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 400.

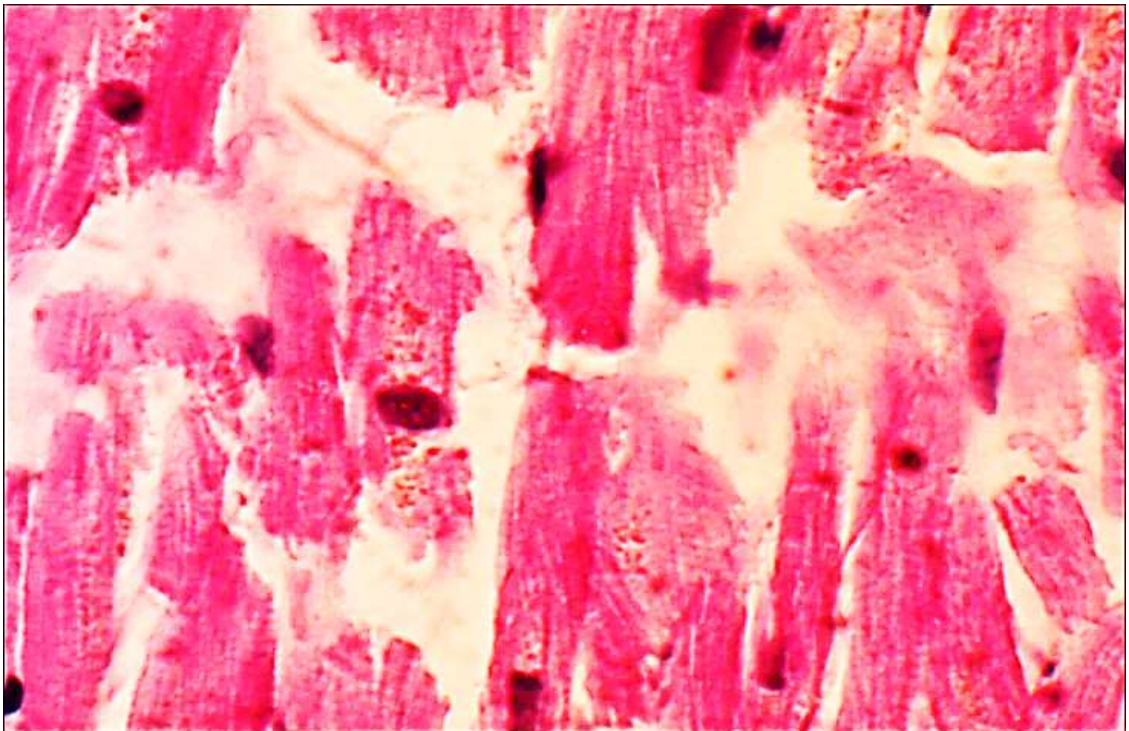


Рис. 21. Миокард шахтера со стажем работы 20 лет. Очаговые повреждения кардиомиоцитов с выраженными литическими изменениями, фрагментация отдельных кардиомиоцитов. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 400.

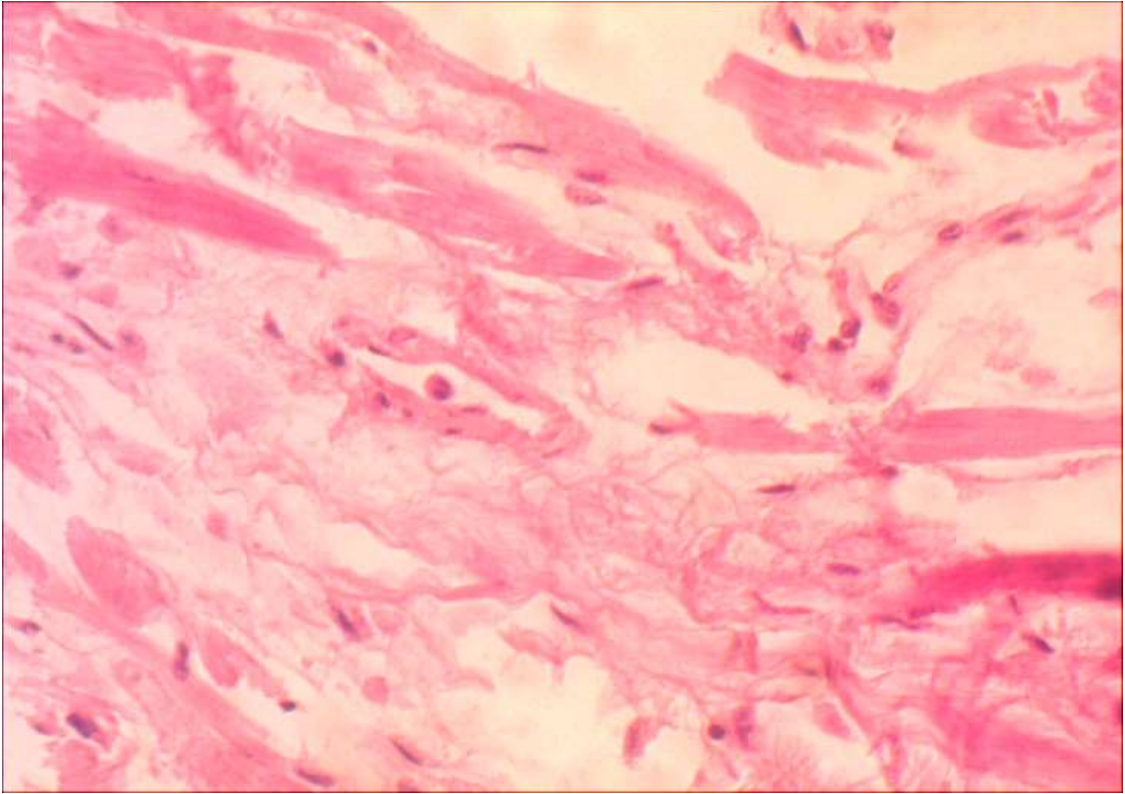


Рис. 22. Миокард шахтера со стажем работы 20 лет. Диффузный заместительный кардиосклероз. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 400.

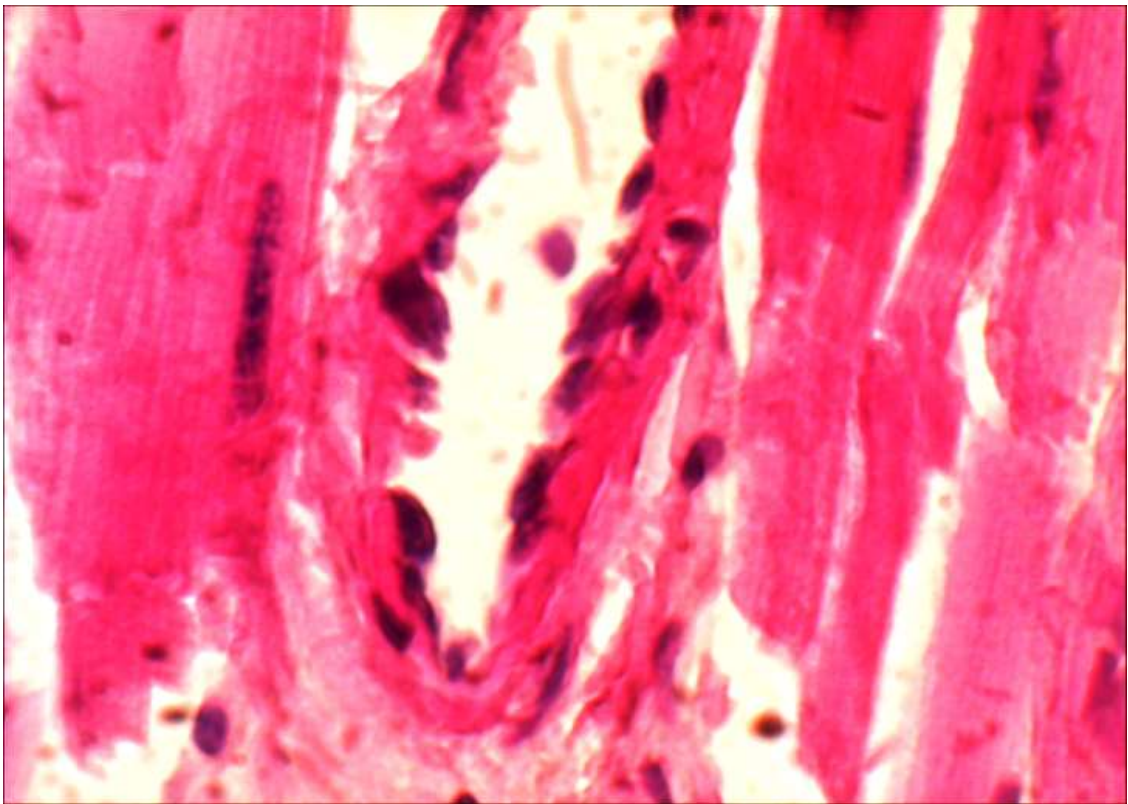


Рис. 23. Миокард шахтера со стажем работы 18 лет. Выраженное увеличение размера эндотелиальных клеток сосудов сердца (эндотелиоз). Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 400.

Таблица 28 – Количественные характеристики липофусцина и кардиомиоцитов у шахтеров со стажем работы 12 – 20 лет

Группа	Площадь липофусцина, мкм ²			Диаметр кардиомиоцитов, мкм		
	M±σ	Me (25%; 75%)	U-крит. Манна-Уитни, p	M±σ	Me (25%; 75%)	U-крит. Манна-Уитни, p
3-я группа шахтеров	159,58±33,37	76,88 (60,63; 116,06)	-	20,02±4,66	19,65 (16,75; 23,19)	U=-13,55 p=0,001
Контрольная группа	-	-	-	8,39±2,29	7,94 (6,61; 9,85)	-

Таблица 29 – Морфометрический анализ сосудов сердца у шахтеров со стажем работы 12 – 20 лет

Группа	Толщина сосуда, мкм			Площадь эндотелиоцитов сосуда, мкм ²			Толщина периваскулярного фиброза сосуда, мкм		
	M±σ	Me (25%; 75%)	U-крит. Манна-Уитни, p	M±σ	Me (25%; 75%)	U-крит. Манна-Уитни, p	M±σ	Me (25%; 75%)	U-крит. Манна-Уитни, p
Сосуды диаметром до 50 мкм									
3-я группа шахтеров	12,88±4,56	13,22 (9,31; 15,51)	U=-7,15 p=0,001	50,13±18,93	42,65 (36,36; 65,43)	U=-4,66 p=0,001	23,94±7,85	24,16 (17,3; 28,88)	U=-9,83 p=0,001
Контрольная группа	5,95±1,32	5,95 (4,62; 7,18)	-	7,79±1,37	8,24 (6,3; 8,93)	-	9,48±1,5	9,5 (9,11; 10,16)	-
Сосуды диаметром от 50 до 100 мкм (артериолы)									
3-я группа шахтеров	16,34±7,16	15,6 (11,61; 20,9)	U=-7,78 p=0,001	46,92±10,25	48,0 (36,87; 54,53)	U=-4,48 p=0,001	37,41±18,48	34,72 (21,14; 44,62)	U=-10,66 p=0,001
Контрольная группа	8,76±0,87	8,73 (8,26; 9,34)	-	21,4±9,74	17,28 (11,47; 31,64)	-	13,09±3,02	11,64 (10,63; 16,46)	-
Сосуды диаметром от 100 до 250 мкм (артерии)									
3-я группа шахтеров	22,25±10,27	18,5 (14,65; 29,61)	U=-6,21 p=0,001	52,48±16,62	49,13 (38,82; 66,19)	U=-5,08 p=0,001	50,86±33,99	44,41 (33,97; 55,23)	U=-9,73 p=0,001
Контрольная группа	13,27±2,94	12,62 (11,59; 16,66)	-	22,46±9,35	21,68 (13,47; 31,85)	-	13,96±2,78	13,69 (12,37; 14,87)	-

Увеличение стажа работы в условиях пылевого воздействия более 20 лет способствовало дальнейшим изменениям сердечной мышцы, которые носили характер дистрофических и атрофических – от умеренно выраженных до резко выраженных. Гипертрофия кардиомиоцитов была манифестной при сравнении с контрольной группой ($U=-9,30$; $p=0,001$) (табл. 30). Однако диаметр кардиомиоцитов был несколько меньше, чем у шахтеров со стажем 12 – 20 лет, что указывало на превалирование атрофических изменений в мышечной ткани ($U=-4,8$ $p=0,001$). Мышечные волокна сохраняли свою структуру и имели характерный вид. Отдельные волокна были с очагами дисметаболических изменений и четко выраженными признаками липофусциноза.

Во всех кардиомиоцитах в перинуклеарной области имелись крупные отчетливо прослеживающиеся отложения зерен липофусцина, которые занимали значительный объем кардиомиоцитов. Площадь отложения липофусцина по отношению к перинуклеарной цитоплазме составляла приблизительно около 40 – 50 %. В ряде случаев отмечались очаговые литические и деструктивные изменения кардиомиоцитов (рис. 24). При этом следует отметить, что ядра теряли нормальные контуры, имели неровные апикальные края или рубленые концевые участки. Ядра характеризовались выраженным полиморфизмом – имели различную величину и форму.

Межмышечные пространства были значительно расширены, в них отмечалось разрастание волокнистой соединительной ткани, формирующей иногда крупные зоны кардиосклероза. Сосуды межмышечных пространств имели резко утолщенные стенки с выраженными признаками периваскулярного фиброза относительно контрольной группы (рис. 25). Относительно группы шахтеров со стажем до 20 лет при воздействии УПП сосуды до 50 мкм были несколько уменьшены ($U=-8,8$; $p=0,001$), от 100 до 250 мкм – значительно утолщены ($U=-4,3$; $p=0,001$) (табл. 31). 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 ($U=-6,5$; $p=0,001$).

Значительная часть сосудов имела вид «замурованных» в фиброзный корсет структур с частичной деформацией их просвета. В сосудах отмечалась гипертрофия гладкомышечных клеток, а также увеличение размеров клеток эндотелия, что могло свидетельствовать об их активизации.

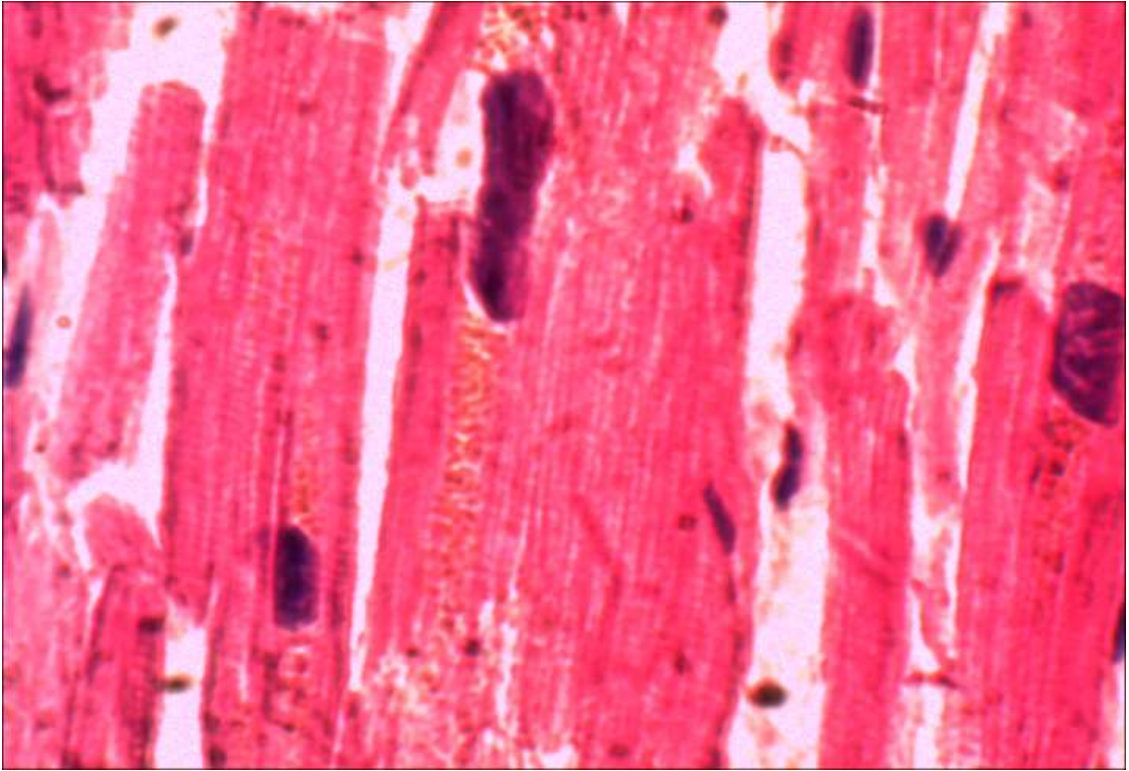


Рис. 24. Миокард шахтера со стажем работы более 20 лет. Очаговые литические и деструктивные изменения саркоплазмы кардиомиоцитов. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 1000.

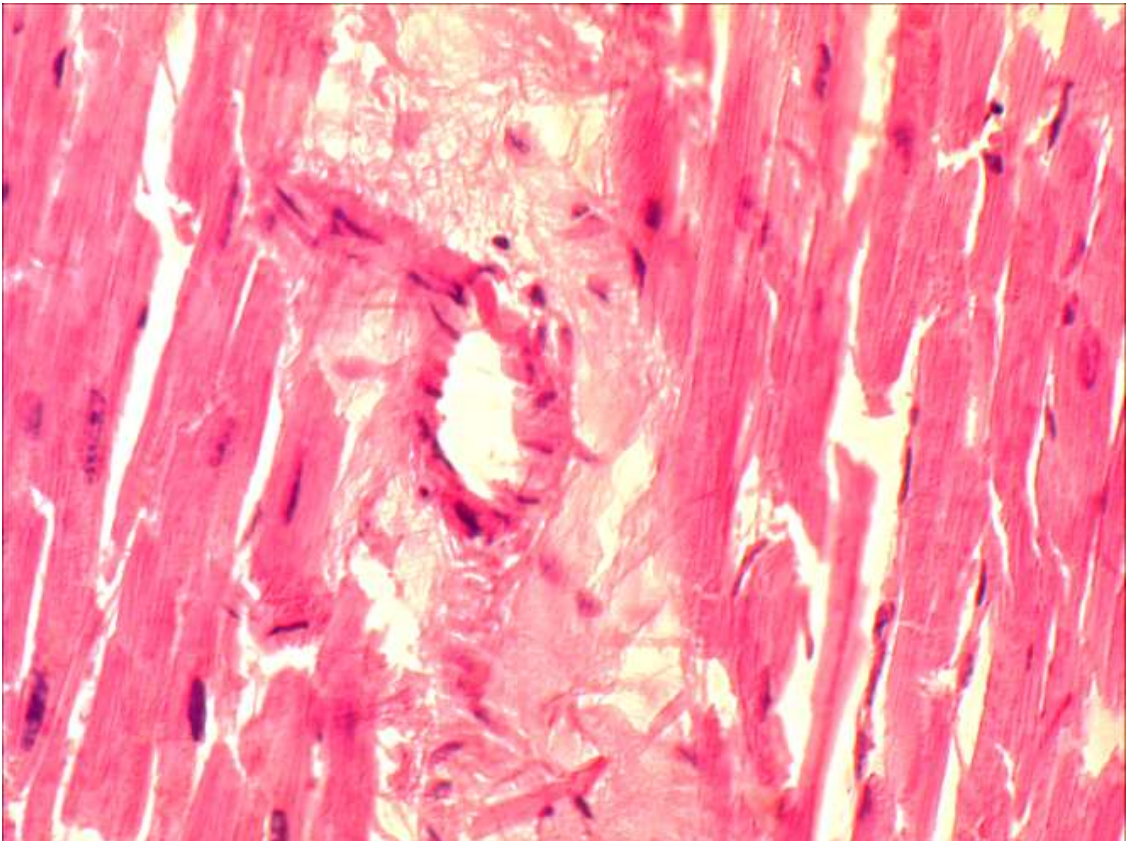


Рис. 25. Миокард шахтера со стажем работы более 20 лет. Выраженный периваскулярный склероз, фрагментация мышечных волокон. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 400.

Можно констатировать, что в условиях воздействия УПП более 20 лет в сердечной мышце происходят выраженные литические и деструктивные изменения кардиомиоцитов с развитием диффузного заместительного кардиосклероза.

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. Во всех случаях отмечался выраженный периваскулярный склероз.

Изменения в сердце носили системный характер. Наличие большого количества липофусцина в перинуклеарной зоне кардиомиоцитов, вероятнее всего, отражает преждевременное «старение» клеток. Липофусциновый компонент носил характер специфического – регистрировался именно у шахтеров различных стажевых групп.

Количественные и качественные изменения сердечной мышцы и интрамуральных сосудов носили прогрессирующий характер, связанный со стажем. Важно отметить, что наряду с гипертрофическими изменениями кардиомиоцитов наблюдалась и атрофия отдельных мышечных волокон. Такие изменения прослеживались в миокарде шахтеров разных стажевых групп.

Для исключения наследственного характера патологии, связанной с воспалением и неопластическими процессами, мы провели исследование различных возрастных контингентов, а также лиц с различными нозологическими заболеваниями. Важно отметить, что во всех случаях у лиц до 60 лет отложения липофусцина в цитоплазме кардиомиоцитов отсутствовали, в то время как у шахтеров в этот возрастной период включения липофусцина присутствовали.

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 ($r_s=0,557$, $p=0,009$).

Таблица 30 – Количественные характеристики липофусцина и кардиомиоцитов у шахтеров со стажем работы более 20 лет

Группа	Площадь липофусцина, мкм ²			Диаметр кардиомиоцитов, мкм		
	M±σ	Me (25%; 75%)	U-крит. Манна-Уитни, p	M±σ	Me (25%; 75%)	U-крит. Манна-Уитни, p
4-я группа шахтеров	107,79±26,13	111,04 (78,54; 134,62)	-	16,65±2,94	16,78 (15,01; 18,42)	U=-9,30 p=0,001
Контрольная группа	-	-	-	8,39±2,29	7,94 (6,61; 9,85)	-

Таблица 31 – Морфометрический анализ сосудов сердца у шахтеров со стажем работы более 20 лет

Группа	Толщина сосуда, мкм			Площадь эндотелиоцитов сосуда, мкм ²			Толщина периваскулярного фиброза сосуда, мкм		
	M±σ	Me (25%; 75%)	U-крит. Манна-Уитни, p	M±σ	Me (25%; 75%)	U-крит. Манна-Уитни, p	M±σ	Me (25%; 75%)	U-крит. Манна-Уитни, p
Сосуды диаметром до 50 мкм									
4-я группа шахтеров	8,07±2,01	7,99 (6,64; 9,37)	U=-4,69 p=0,001	44,88±11,44	40,71 (35,9; 54,47)	U=-3,97 p=0,001	19,79±7,0	19,46 (14,81; 24,73)	U=-8,16 p=0,001
Контрольная группа (45 – 55 лет)	4,19±0,7	4,1 (3,76;4,53)		7,79±1,37	8,24 (6,3; 8,93)	-	4,44±1,06	4,41 (3,32;5,25)	-
Сосуды диаметром от 50 до 100 мкм (артериолы)									
4-я группа шахтеров	15,31±2,74	15,4 (13,74; 16,93)	U=-6,74 p=0,001	54,54±9,86	48,96 (47,66; 67,03)	U=-3,91 p=0,001	34,94±12,33	32,46 (26,77; 39,91)	U=-7,18 p=0,001
Контрольная группа (45 – 55 лет)	6,6± 1,49	6,37 (5,82;7,18)		21,4±9,74	17,28 (11,47; 31,64)	-	5,45±1,6	5,42 (4,12;6,36)	-
Сосуды диаметром от 100 до 250 мкм (артерии)									
4-я группа шахтеров	29,96±12,45	26,83 (19,11; 34,62)	U=-8,16 p=0,001	59,0±2,52	59,91 (56,62; 60,55)	U=-4,1 p=0,001	77,27±22,78	73,22 (60,67; 94,33)	U=-8,23 p=0,001
Контрольная группа (45 – 55 лет)	11±5,31	8,34 (6,14;16,2)		22,46±9,35	21,68 (13,47; 31,85)	-	27,08± 4,55	29,04 (22,07;30,05)	-

3.4. Патоморфологические изменения печени у шахтеров в различных стажевых группах

Изменения в печени чаще всего связывают с токсическими поражениями и вирусно-бактериальными инфекциями. Исходя из химического состава добываемого угля в Кузбасском угольном бассейне, можно достоверно утверждать об угле как микроэлементозном веществе, в состав которого входят различные составляющие. При этом из изучаемой группы шахтеров были исключены достоверные факторы хронической алкогольной и наркотической интоксикации, травматические повреждения ткани, а также генетически обусловленные нарушения обменных процессов.

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 слабовыраженные признаки зернистой (белковой) и мелкокапельной жировой дистрофии. Лишь в отдельных печеночных дольках отмечались признаки умеренно выраженной дистрофии и некробиотические изменения гепатоцитов (рис. 26). Цитоплазма гепатоцитов содержала мелкие оксифильные гранулы. Ядра гепатоцитов были различного размера и вида. Большая часть ядер расположена в центральных отделах клеток, нормохромной окраски с мелкими нечетко выраженными ядрышками.

Следует отметить, что среди гепатоцитов с признаками зернистой дистрофии встречались немногочисленные баллонообразно трансформированные гепатоциты с положительной окраской на Судан, что может говорить о наличии жировой дистрофии в последних. В некоторых гепатоцитах отмечались признаки регенераторной активности с укрупнением отдельных ядер и появлением признаков насыщенной окраски ядерного компонента (гипехромия), появлением двуядерных гепатоцитов. Данные изменения локализовались преимущественно в периферических зонах печеночной дольки.

Площадь гепатоцитов печеночной дольки у шахтеров со стажем 1 – 5 лет была значительно больше таковой в контрольной группе (табл. 32).

Синусоиды были несколько расширены, содержание макрофагальных клеток Купфера было повышено. В некоторых синусоидах встречались единичные эозинофилы.

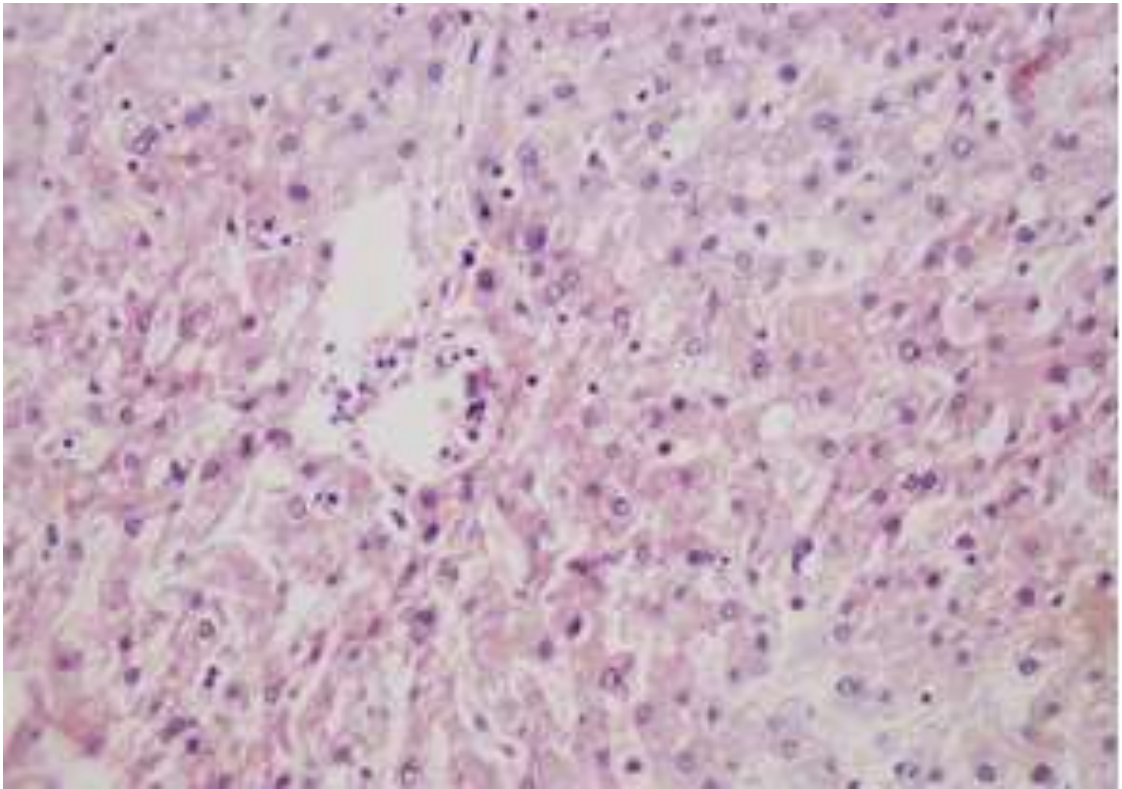


Рис. 26. Печень шахтера со стажем работы 5 лет. Диффузные белково-дистрофические и некробиотические изменения гепатоцитов. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 200.

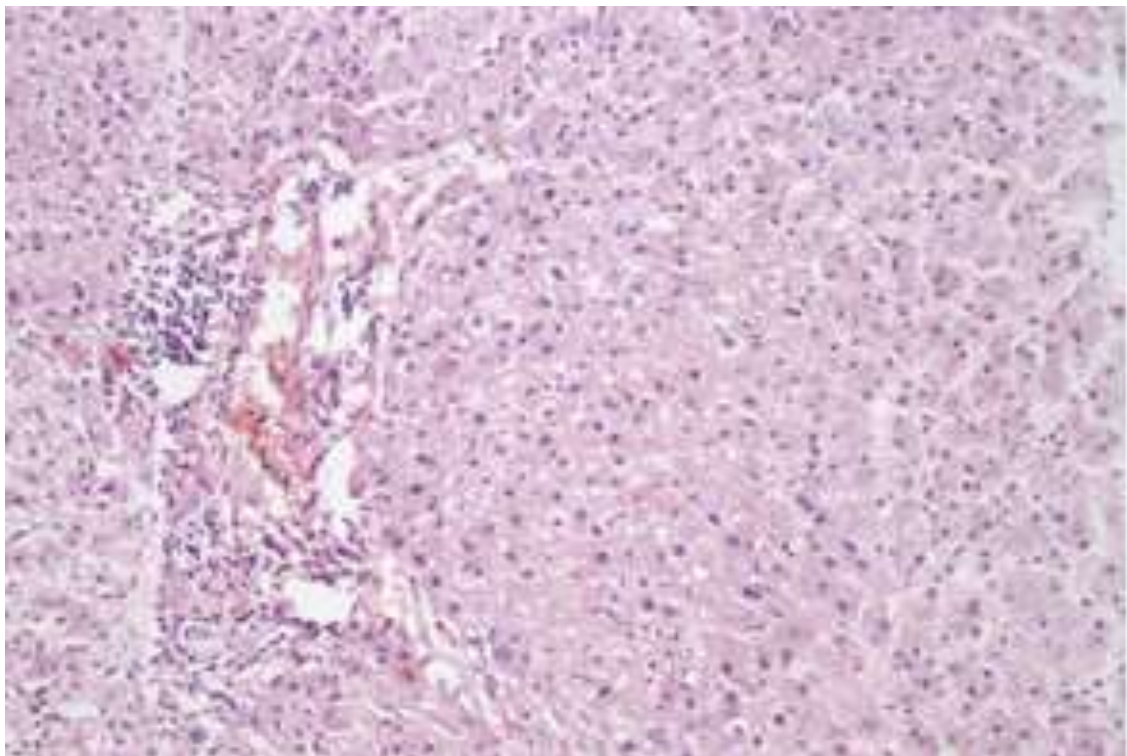


Рис. 27. Печень шахтера со стажем работы 5 лет. Лимфоплазмочитарная инфильтрация и расширение портальных трактов. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 200.

Портальные тракты незначительно расширены относительно контрольной группы ($U=-3,41$, $p=0,001$) за счет умеренного отека, а также слабовыраженного разрастания рыхлой волокнистой соединительной ткани без формирования пучковой структуры, лимфо- и плазмоцитарной инфильтрации (рис. 27). Сосуды портальных трактов артериального типа всех исследуемых калибров были с некоторым утолщением стенок (рис. 20) по сравнению с показателями контрольной группы ($U=-6,09$, $p=0,001$; $U=-12,38$, $p=0,001$; $U=-9,52$, $p=0,001$), преимущественно за счет гипертрофии мышечного слоя и периваскулярного разрастания фиброзной ткани (табл. 33). Стенки венозных сосудов были также несколько утолщены. В отдельных сосудах отмечались признаки плазматического пропитывания стенок.

В сосудах печеночных долек наряду с утолщением стенок и периваскулярными склеротическими изменениями выявлено увеличение площади эндотелиальных клеток ($U=-3,77$, $p=0,001$; $U=-3,87$, $p=0,001$; $U=-4,67$, $p=0,001$) (см. табл. 33), которые выступали в просвет сосудов, ядра их были гиперхромными.

Центральные вены печеночной дольки были несколько расширенными, неравномерно полнокровными, но их количественные показатели статистически значимо не отличались от контрольных показателей (см. табл. 32). Гепатоциты в централобулярных зонах были в состоянии дистрофических белковых изменений умеренной степени выраженности.

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

Строение печени у шахтеров со стажем работы 6 – 11 лет характеризовалось усилением процессов фиброзирования и мононуклеарной инфильтрации портальных трактов (рис. 28). 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.

Таблица 32 – Морфометрический анализ печени у шахтеров со стажем работы 1 – 5 лет

Группа	Площадь гепатоцитов, мкм ²			Площадь портального тракта, мкм ²			Площадь центральной вены, мкм ²		
	М±σ	Me (25%;75%)	U-крит. Манна- Уитни, р	М±σ	Me (25%;75%)	U-крит. Манна- Уитни, р	М±σ	Me (25%;75%)	U-крит. Манна- Уитни, р
1-я группа шахтеров	380,94±168,15	331,7 (261,73; 465,38)	U=- 12,78 р=0,001	54687,47±48900,54	37630,11 (25785,81; 58768,91)	U=- 3,41 р=0,001	18752,58±6399,0	12838,7 (5739,51; 17196,55)	U=- 0,20 р=0,084
Контрольная группа	154,94±34,58	155,86 (124,66; 180,21)	-	22609,44±16153,65	16107,29 (11680,72; 30377,48)	-	13470,46±9813,66	9461,27 (6954,8; 19131,68)	-

Таблица 33 – Морфометрический анализ сосудов печени у шахтеров со стажем работы 1 – 5 лет

Группа	Толщина сосуда, мкм			Площадь эндотелиоцитов сосуда, мкм ²		
	M±σ	Me (25%; 75%)	U-крит. Манна-Уитни, p	M±σ	Me (25%; 75%)	U-крит. Манна-Уитни, p
Сосуды диаметром до 50 мкм						
1-я группа шахтеров	7,37±2,42	6,96 (5,71; 9,09)	U=-6,09 p=0,001	64,9±29,52	67,05 (36,12; 82,87)	U=-3,77 p=0,001
Контрольная группа	4,41±1,1	4,19 (3,65; 5,41)	-	17,74±3,07	17,47 (15,0; 20,3)	-
Сосуды диаметром от 50 до 100 мкм (артериолы)						
1-я группа шахтеров	11,31±9,51	8,96 (7,08; 11,0)	U=-12,38 p=0,001	76,63±36,84	69,32 (45,11; 97,96)	U=-3,87 p=0,001
Контрольная группа	3,7 ±1,33	3,65 (2,63; 4,61)	-	17,86±4,96	17,88 (12,06; 22,85)	-
Сосуды диаметром от 100 до 250 мкм (артерии)						
1-я группа шахтеров	7,98±3,31	7,14 (5,6; 9,8)	U=-9,52 p=0,001	58,92±22,82	56,04 (37,31; 75,31)	U=-4,67 p=0,001
Контрольная группа	4,32±1,62	4,06 (3,25; 5,19)	-	15,94±5,41	16,02 (10,53; 20,23)	-

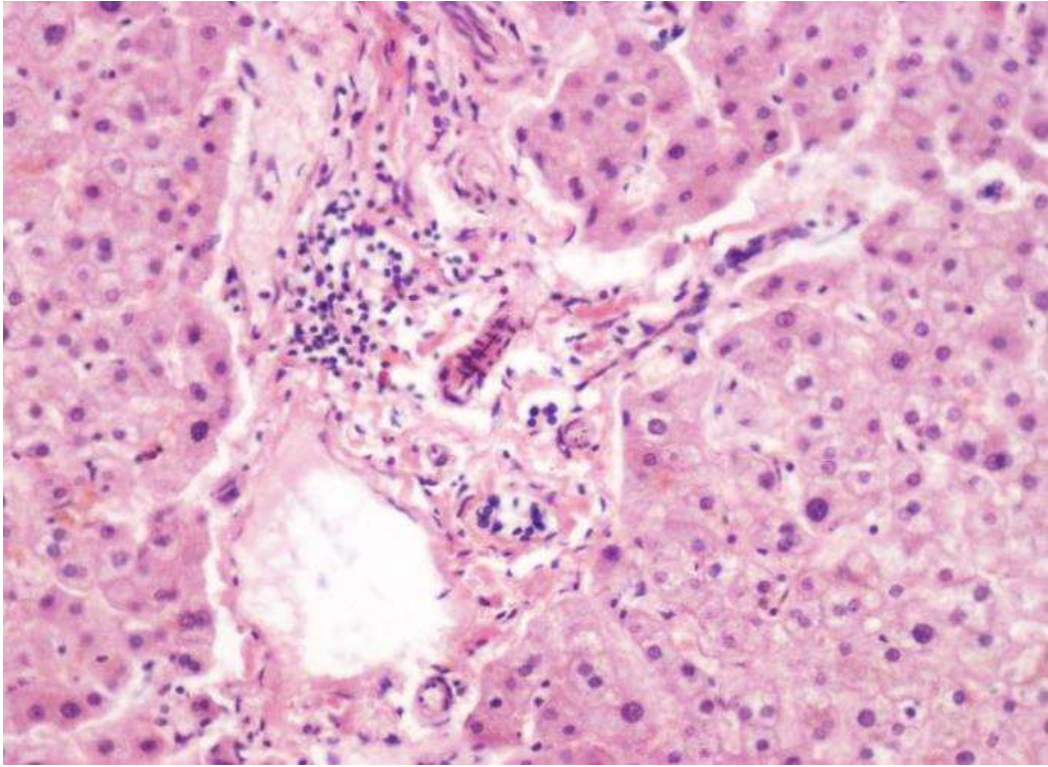


Рис. 28. Печень шахтера со стажем работы 10 лет. Лимфоплазмочитарная инфильтрация портального тракта, умеренно выраженный фиброз портального тракта. Окраска гематоксилин и эозином. Ув. 200.

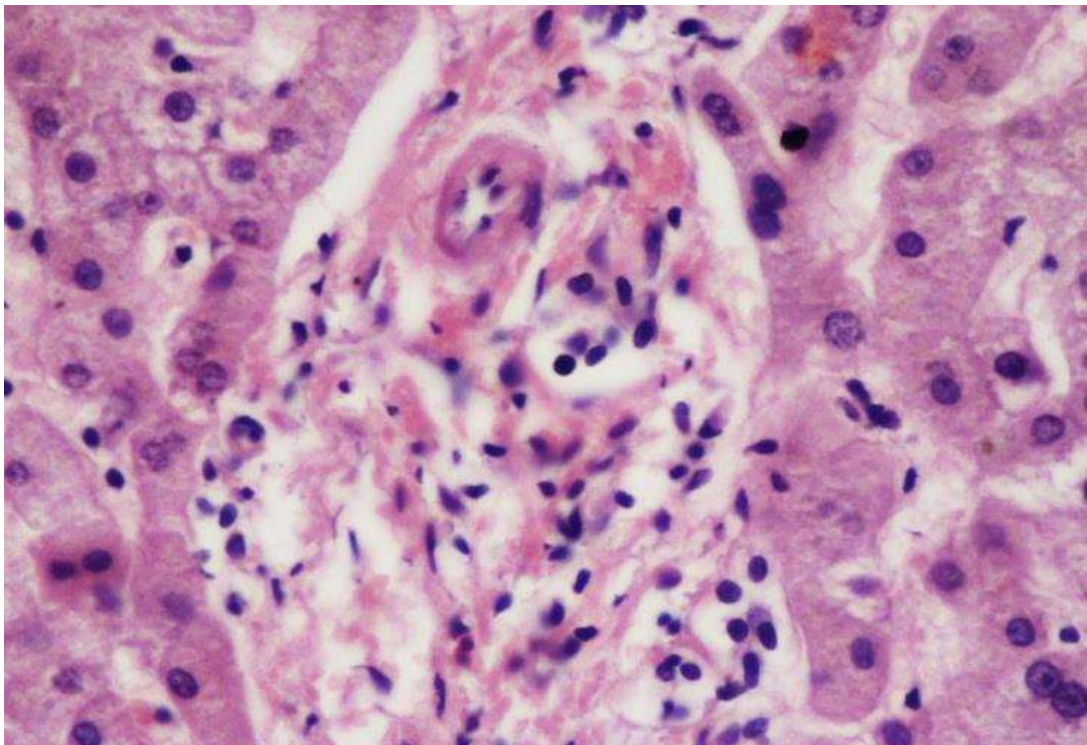


Рис. 29. Печень шахтера со стажем работы 8 лет. Умеренный склероз портального тракта; многочисленные двуядерные гепатоциты в перипортальной зоне. Окраска гематоксилин и эозином. Ув. 400.

Следует отметить, что в печеночных клетках регистрировались нарастающие признаки жировой дистрофии с баллонообразной трансформацией гепатоцитов, которые занимали различные сектора печеночной дольки. В гепатоцитах встречались признаки регенераторной активности с увеличением количества ядер, появлением признаков насыщенной окраски ядерного компонента (гиперхромия), регистрировались двуядерные клетки. Данные гепатоциты локализовались в различных зонах печеночной дольки, но чаще перипортально (рис. 29).

Количественные изменения печеночных клеток можно проследить на примере изменения их площади: данный параметр был увеличен по сравнению с группой контроля (табл. 34).

Синусоиды были, как правило, расширенными; отмечалась гиперплазия клеток Купфера. Площадь портальных трактов увеличена как по сравнению с контрольной группой ($U=-5,06$, $p=0,001$), так и с группой шахтеров со стажем работы 1 – 5 лет ($U=-2,7$, $p=0,008$) (см. табл. 34).

Сосуды портального тракта с утолщенными стенками за счет гиалиноза и фиброза стенок и периваскулярного разрастания фиброзной ткани. В сравнении с группой шахтеров со стажем 1 – 5 лет, изменения были наиболее выражены в сосудах калибром до 50 мк ($U=-7,8$, $p=0,001$), а также в сосудах от 100 до 250 мкм ($U=-11,4$, $p=0,001$) (табл. 35).

Площадь центральных вен печеночной дольки увеличена относительно контрольных значений ($U=-3,11$, $p=0,002$) и группы шахтеров со стажем 1 – 5 лет ($U=-3,3$, $p=0,001$).

Измененные показатели полнокровия в различных участках печеночной дольки могут свидетельствовать о начинающихся признаках хронического венозного полнокровия и гемодинамических субкомпенсированных изменениях в печени.

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 мк ($r_s=0,636$, $p=0,011$), между площадью гепатоцита и площадью портального тракта ($r_s=0,315$, $p=0,048$).

Таблица 34 – Морфометрический анализ печени у шахтеров со стажем работы 6 – 11 лет

Группа	Площадь гепатоцитов, мкм ²			Площади портального тракта, мкм ²			Площадь центральной вены, мкм ²		
	М±σ	Ме (25%; 75%)	U-крит. Манна- Уитни, p	М±σ	Ме (25%; 75%)	U-крит. Манна- Уитни, p	М±σ	Ме (25%; 75%)	U-крит. Манна- Уитни, p
2-я группа шахтеров	475,14± 228,69	479,2 (370,79; 620,65)	U=-8,90 p=0,001	81066,94± 59189,23	68264,71 (41068,53; 112170,13)	U=-5,06 p=0,001	41619,03± 28125,34	38798,75 (26958,83; 50852,92)	U=- 3,11 p=0,002
Контрольная группа	154,94± 34,58	155,86 (124,66; 180,21)	-	22609,44± 16153,65	16107,29 (11680,72; 30377,48)	-	13470,46± 9813,66	9461,27 (6954,8; 19131,68)	-

Таблица 35 – Морфометрический анализ сосудов печени у шахтеров со стажем работы 6 – 11 лет

Группа	Толщина сосуда, мкм			Площадь эндотелиоцитов сосуда, мкм ²		
	M±σ	Me (25%; 75%)	U-крит. Манна-Уитни, p	M±σ	Me (25%; 75%)	U-крит. Манна-Уитни, p
Сосуды диаметром до 50 мкм						
2-я группа шахтеров	11,11±3,72	10,2 (8,66; 12,86)	U=-8,7 p=0,001	41,47±19,11	37,38 (29,27; 51,26)	U=-3,52 p=0,001
Контрольная группа	4,41±1,1	4,19 (3,65; 5,41)	-	17,74±3,07	17,47 (15,0; 20,3)	-
Сосуды диаметром от 50 до 100 мкм (артериолы)						
2-я группа шахтеров	12,98±8,99	9,46 (7,12; 17,05)	U=-12,33 p=0,001	63,02±32,93	46,4 (42,43;98,04)	U=-3,7 p=0,001
Контрольная группа	3,7 ±1,33	3,65 (2,63; 4,61)	-	17,86±4,96	17,88 (12,06; 22,85)	-
Сосуды диаметром от 100 до 250 мкм (артерии)						
2-я группа шахтеров	16,18±9,57	13,01 (9,15; 20,16)	U=-11,85 p=0,001	51,65±16,31	52,31 (38,98; 68,67)	U=-3,87 p=0,001
Контрольная группа	4,32±1,62	4,06 (3,25; 5,19)	-	15,94±5,41	16,02 (10,53; 20,23)	-

У шахтеров со стажем работы 12 – 20 лет 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 дольки, в перипортальной области.

Большая часть гепатоцитов была с признаками белковой (зернистой) дистрофии (рис. 30). Ядра клеток располагались в центральных зонах клетки, имели нормохромную окраску. Следует подчеркнуть, что часть ядер были несколько увеличены в размерах с подчеркнутыми мелкими ядрышками. Площадь гепатоцитов значительно превышала (в 3,9 раза) показатели контрольной группы (табл. 36).

При анамнестическом опросе близких родственников погибших шахтеров был исключен токсический фактор (алкогольная интоксикация, хронический алкоголизм, наркомания) изменений в печени. Синусоиды печеночной дольки были резко расширены. Имелись многочисленные увеличенные клетки Купфера с гиперхромными ядрами. Площадь портальных трактов значительно увеличена за счет разрастания рыхлой фиброзной ткани относительно группы шахтеров со стажем 6 – 11 лет ($U=-3,6$, $p=0,001$) (см. табл. 36).

Часть портальных трактов сближены друг с другом. В портальных трактах отмечалась скудная или умеренно выраженная лимфоцитарная инфильтрация с примесью немногочисленных эозинофилов (рис. 31). Инфильтрация не выходила за пределы терминальной пластинки портального тракта. Терминальная пластинка портальных трактов полностью прослеживалась на всем протяжении. Следует отметить, что среди клеток воспалительной инфильтрации полностью отсутствовали зернистые лейкоциты. Данное обстоятельство подтверждало отсутствие токсического воздействия на организм.

Сосуды артериального типа в портальных трактах были значительно утолщенными (табл. 37). Изменения сосудов носили генерализованный характер и были обусловлены преимущественно гипертрофией гладкомышечной ткани и процессами склерозирования как в мышечной оболочке сосудов, так и в периваскулярных зонах.

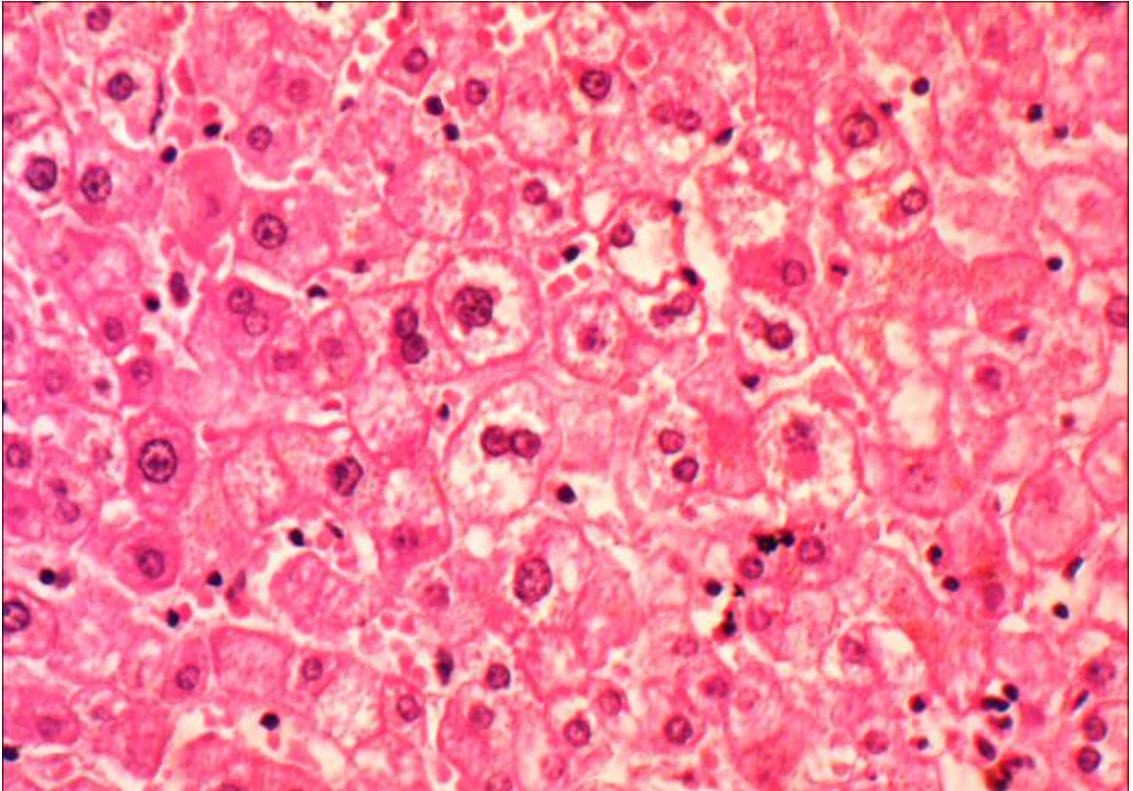


Рис. 30. Печень шахтера со стажем работы 20 лет. Выраженные дистрофические изменения гепатоцитов в виде зернистой дистрофии. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 400.

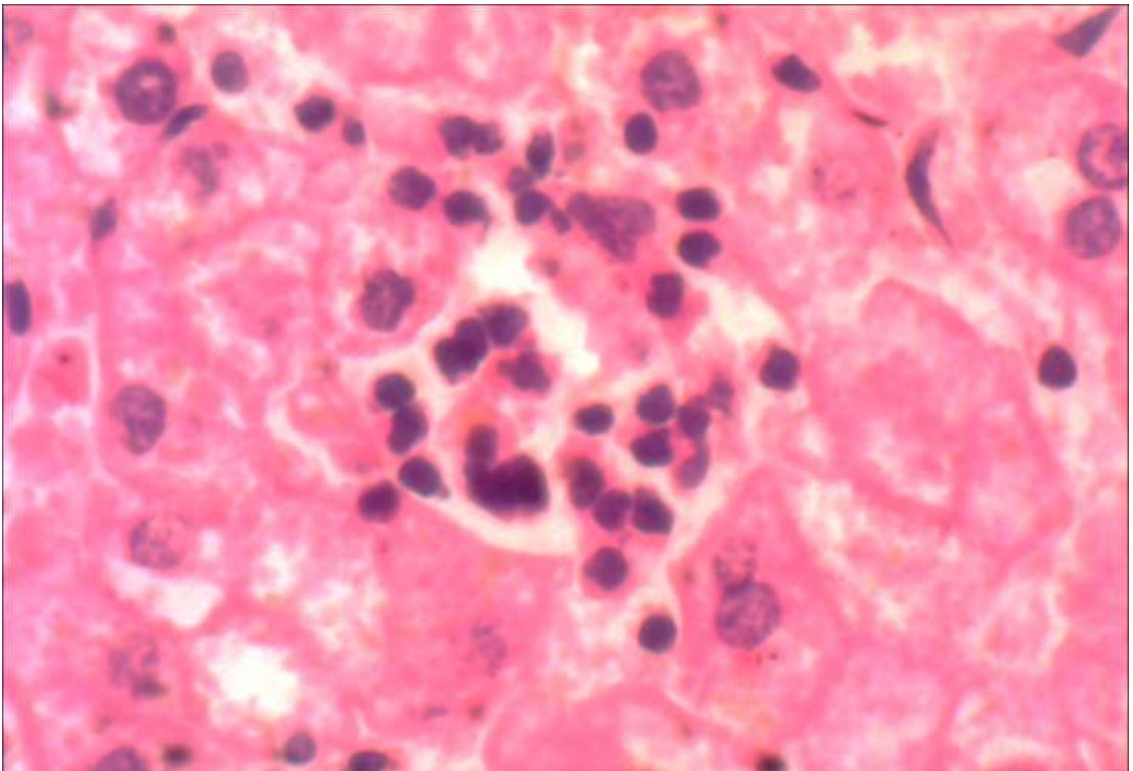


Рис. 31. Печень шахтера со стажем работы 17 лет. Очаговая лимфоэозинофильная инфильтрация в печеночных дольках на фоне глубоких дистрофических изменений гепатоцитов. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 1000.

Таблица 36 – Морфометрический анализ печени у шахтеров со стажем работы 12 – 20 лет

Группа	Площадь гепатоцитов, мкм ²			Площадь портального тракта, мкм ²			Площадь центральной вены, мкм ²		
	М±σ	Me (25%; 75%)	U-крит. Манна- Уитни, р	М±σ	Me (25%; 75%)	U-крит. Манна- Уитни, р	М±σ	Me (25%; 75%)	U-крит. Манна- Уитни, р
3-я группа шахтеров	604,13±160,55	580,8 (478,77; 716,1)	U=- 13,20 р=0,001	152169,91± 92934,56	129048,33 (80559,86; 210271,32)	U=- 5,75 р=0,001	35073,94± 22233,92	30055,71 (18023,56; 47159,49)	U=-3,22 р=0,001
Контрольная группа	154,94±34,58	155,86 (124,66; 180,2)	-	22609,44± 16153,65	16107,29 (11680,72; 30377,48)	-	13470,46± 9813,66	9461,27 (6954,8; 19131,68)	-

Таблица 37 – Морфометрический анализ сосудов печени у шахтеров со стажем работы 12 – 20 лет

Группа	Толщина сосуда, мкм			Площадь эндотелиоцитов сосуда, мкм ²		
	M±σ	Me (25%; 75%)	U-крит. Манна-Уитни, p	M±σ	Me (25%; 75%)	U-крит. Манна-Уитни, p
Сосуды диаметром до 50 мкм						
3-я группа шахтеров	10,7±4,04	9,82 (8,02; 12,61)	U=-8,27 p=0,001	42,66±8,88	43,84 (34,49; 49,83)	U=-3,55 p=0,001
Контрольная группа	4,41±1,1	4,19 (3,65; 5,41)	-	17,74±3,07	17,47 (15,0; 20,3)	-
Сосуды диаметром от 50 до 100 мкм (артериолы)						
3-я группа шахтеров	10,37±3,66	9,88 (7,58; 12,97)	U=-12,68 p=0,001	40,88±17,19	36,42 (34,34; 38,52)	U=-3,66 p=0,001
Контрольная группа	3,7 ±1,33	3,65 (2,63; 4,61)	-	17,86±4,96	17,88 (12,06; 22,85)	-
Сосуды диаметром от 100 до 250 мкм (артерии)						
3-я группа шахтеров	17,64±11,32	15,02 (9,51; 19,61)	U=-10,74 p=0,001	47,78±13,94	48,79 (36,06; 50,97)	U=-3,87 p=0,001
Контрольная группа	4,32±1,62	4,06 (3,25; 5,19)	-	15,94±5,41	16,02 (10,53; 20,23)	-

Площадь центральных вен была увеличена по сравнению с контрольной группой ($U=-3,22$, $p=0,001$) (см. табл. 36), стенки вен несколько утолщены. Эндотелий сосудов всех калибров характеризовался увеличенными размерами. Капсула печени несколько утолщена, воспалительных изменений в ней не обнаружено.

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 общего долькового и балочного строения органа. Гепатоциты характеризовались прогрессирующими дистрофическими изменениями белкового и жирового характера (рис. 32). Площадь гепатоцитов была увеличена как относительно контрольной группы (в 4,7 раза) ($U=-8,15$, $p=0,001$), так и группы шахтеров со стажем работы до 20 лет (в 1,7 раза) ($U=-7,8$, $p=0,001$) (табл. 38).

В цитоплазме гепатоцитов присутствовали гранулы желто-коричневого цвета (внутриклеточный холестаза). Отдельные гепатоциты были с явлениями некробиоза. Синусоиды были резко расширенными с выраженной пролиферацией клеток Купфера. На отдельных участках встречались единичные зернистые лейкоциты и эозинофилы.

Площадь портальных трактов была увеличена – в 1,5 раза относительно предыдущей группы ($U=-2,1$, $p=0,04$) и в 11,7 раза относительно одновозрастного контроля. Отмечалась умеренная лимфоплазмочитарная инфильтрация с примесью небольшого количества зернистых лейкоцитов (рис. 33). На отдельных участках отмечалось сближение части портальных трактов с формированием зон фиброза.

Сосуды портальных трактов характеризовались утолщенными стенками за счет плазморрагий (табл. 39). Эндотелий сосудов всех калибров набухший, его площадь резко увеличена (в 2 – 9 раз относительно контроля, $U=-3,36$, $p=0,001$). Отмечалась выраженная гипертрофия эндотелия в сосудах от 50 до 250 мкм относительно предыдущей группы ($U=-3,7$, $p=0,001$).

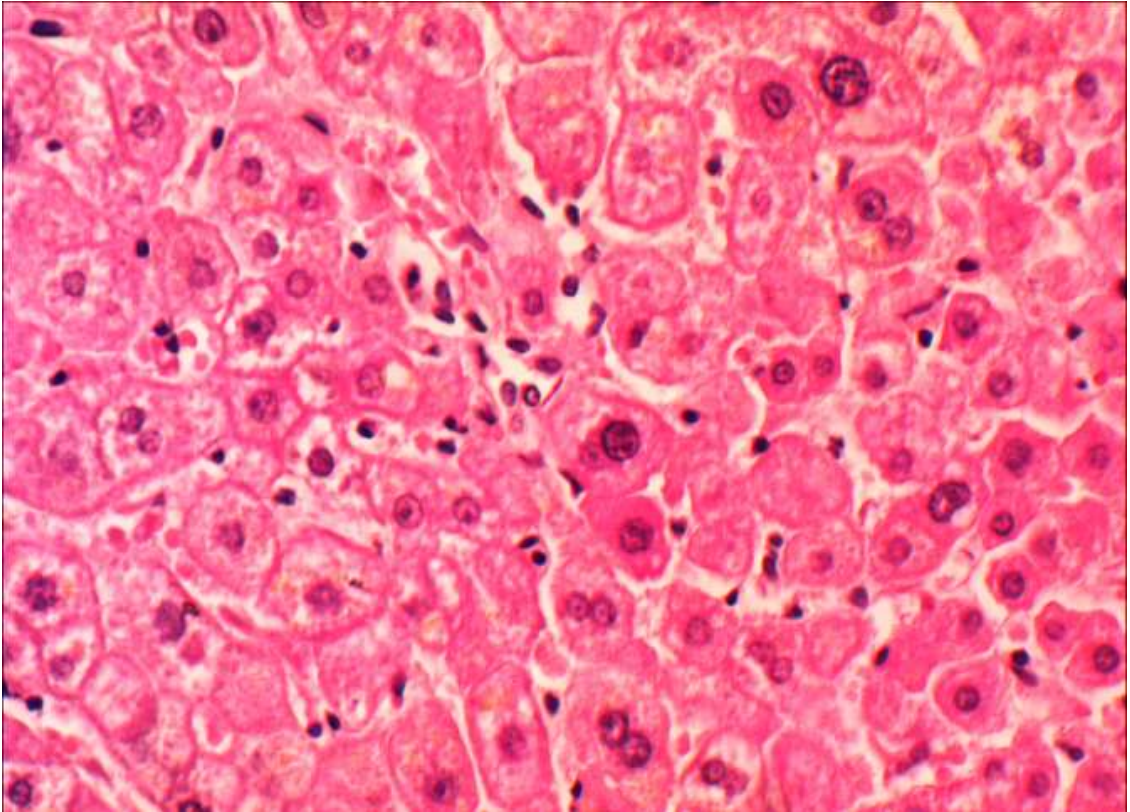


Рис. 32. Печень шахтера со стажем работы более 20 лет. Дистрофические и регенераторные изменения гепатоцитов. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 400.

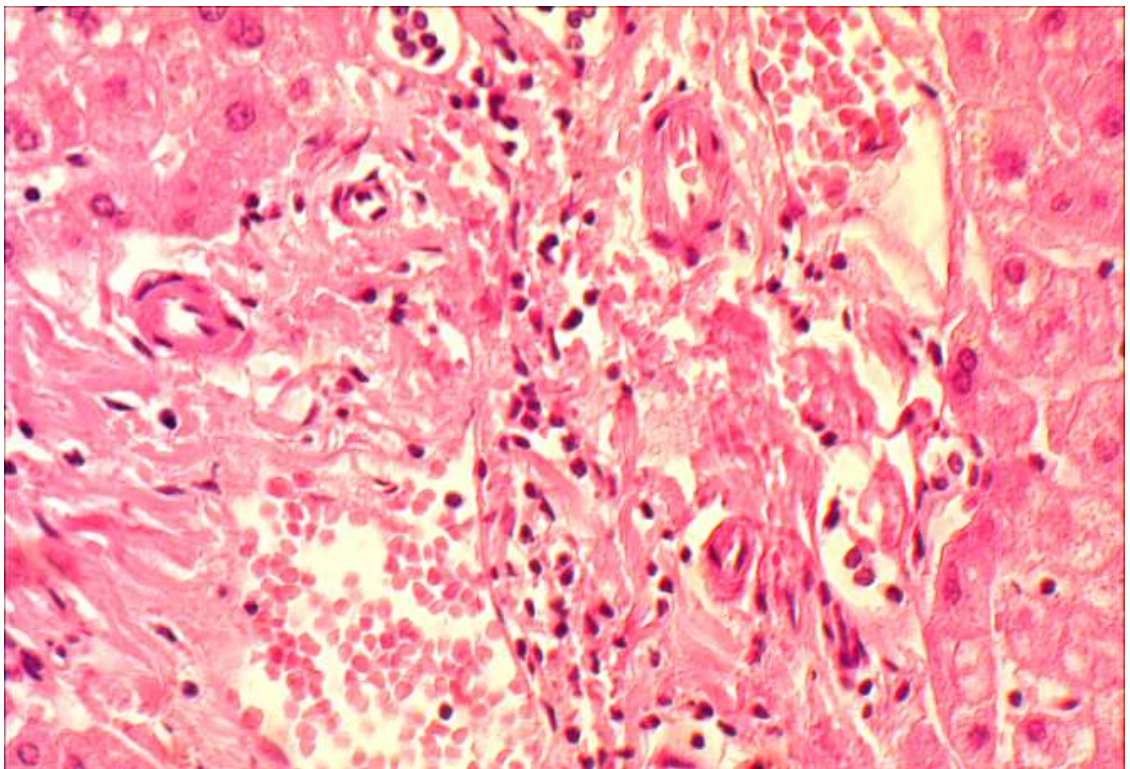


Рис. 33. Печень шахтера со стажем работы более 20 лет. Расширение и фиброз портальных трактов печени; гиалиноз сосудов портального тракта. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 400.

Таблица 38 – Морфометрический анализ печени у шахтеров со стажем работы более 20 лет

Группа	Площадь гепатоцитов, мкм ²			Площади портального тракта, мкм ²			Площадь центральной вены, мкм ²		
	M±σ	Me (25%;75%)	U-крит. Манна- Уитни, p	M±σ	Me (25%; 75%)	U- крит. Ман- на- Уитни, p	M±σ	Me (25%; 75%)	U-крит. Манна- Уитни, p
4-я группа шахтеров	1049,86± 258,94	1021,67 (889,51; 1185,47)	U=-8,15 p=0,001	227395,78± 66566,19	229827,9 (152195,08; 300056,15)	U=- 3,67 p=0,00 1	45272,25± 28453,8	44774,44 (18992,53; 71958,95)	U=-2,6 p=0,009
Контроль- ная группа (45 – 55 лет)	223,43± 69,28	205,99 (181,09; 246,84)		19395,29± 5465,73	19450,52 (14393,03; 24409,21)		5994,51± 3743,93	5069,99 (2459,54; 9490,95)	-

Таблица 39 – Морфометрический анализ сосудов печени у шахтеров со стажем работы более 20 лет

Группа	Толщина сосуда, мкм			Площадь эндотелиоцитов сосуда, мкм ²		
	M±σ	Me (25%; 75%)	U-крит. Манна-Уитни, p	M±σ	Me (25%; 75%)	U-крит. Манна-Уитни, p
Сосуды диаметром до 50 мкм						
4-я группа шахтеров	11,1±2,52	10,89 (9,33; 12,67)	U=-8,24 p=0,001	38,65±7,33	37,34 (31,26; 45,58)	U=-3,36 p=0,001
Контрольная группа (45 – 55 лет)	2,47±0,87	2,51 (1,85;3,02)		17,74±3,07	17,47 (15,0; 20,3)	-
Сосуды диаметром от 50 до 100 мкм (артериолы)						
4-я группа шахтеров	7,61±1,14	7,53 (6,59; 9,07)	U=-6,85 p=0,001	91,22±2,33	90,92 (89,34; 92,33)	U=-3,13 p=0,002
Контрольная группа (45 – 55 лет)	4,25±1,84	3,95 (2,9;5,21)		17,86±4,96	17,88 (12,06; 22,85)	-
Сосуды диаметром от 100 до 250 мкм (артерии)						
4-я группа шахтеров	19,57±1,72	20,07 (18,74; 20,47)	U=-6,8 p=0,001	129,9±2,84	130,22 (127,12; 132,33)	U=-3,25 p=0,001
Контрольная группа (45 – 55 лет)	6,31±2,9	5,22 (4,42;7,11)	-	13,45±5,63	12,5 (9,18;16,73)	-

3.5. Патоморфологические изменения почек у шахтеров в различных стажевых группах

По литературным данным известно, что поражения почек могут быть обусловлены производственными факторами химической, физической и биологической природы. Анализ зарубежной литературы показывает, что и при профессиональном воздействии физических факторов могут диагностироваться различные поражения почек. При этом представляет интерес влияние на организм твердых частиц (ТЧ) с поражением почек. Выделяют 2 категории ТЧ: крупнозернистые с аэродинамическим диаметром $<10\mu^2$ и мелкодисперсные частицы с аэродинамическим диаметром $<2,5\mu^2$, обладающие отражением при осуществлении подземных работ в шахтах, в том числе работ по эксплуатации метрополитена (Raaschou-Nielsen O. et al., 2017). Вдыхаемые ТЧ в альвеолах проникают в кровоток через гемато-аэродинамический барьер, при этом почки теоретически могут становиться прямой мишенью ТЧ.

Термин «твердые частицы» относится к смеси ТЧ и капель жидкости в воздухе. Твердые частицы состоят из ингаляционных частиц, которые содержат сотни химических веществ, реагирующих друг с другом. ТЧ включают в себя неорганические ионы (сульфаты, нитраты, аммоний, натрий, кальций и хлорид), металлы (кадмий, медь, никель, ванадий и цинк), полициклические ароматические углеводороды и микробные компоненты.

Ряд клинических исследований показали возможное влияние ТЧ на функциональное состояние почек. В качестве конечных точек в исследованиях рассматривались клинические маркеры повреждения почек: соотношение креатинин/альбумин в моче, альбуминурия, расчетная скорость клубочковой фильтрации (СКФ). Предполагалась возможность профессионального развития хронической болезни почек (ХБП).

Мы исследовали на морфологическом уровне вероятность развития повреждений почек вследствие воздействия УПП, выделив изменения на уровне всех структурных элементов почек как локального, так и системного поражения. Наиболее широко признанным механизмом влияния ТЧ на организм является повреждение сосудов и, в первую очередь, его эндотелиального слоя. При этом воздействие УПП на почки может осуществляться опосредованно.

Воздействие на эндотелий профессиональных факторов и, в частности пылевого, является одним из механизмов почечного повреждения вследствие высокой васкуляризации и гемодинамической нагрузки на орган. Изменения сосудов почек различного калибра могут быть ранним маркером не только поражения почек, но и сердечно-сосудистых нарушений.

Строение почек у шахтеров со стажем работы 1 – 5 лет было сохранено. Клубочки были одинакового размера, увеличены относительно контрольных показателей ($U=-4,71$, $p=0,001$) (табл. 40). Стенки капиллярных петель были утолщены, просветы капсул Шумлянско-Боумана не расширены (рис. 34). Мезангиальные клетки сосудистого сплетения увеличены в объеме. Толщина капсулы была увеличена.

Приводящие артериолы почечных клубочков с расширенным просветом, неравномерно полнокровные. Канальцы характеризовались диффузными дистрофическими изменениями нефроэпителия, больше в дистальном отделе (рис. 35). Часть канальцев имели сохранную структуру без изменений. Сосуды крупного калибра были утолщены за счет гипертрофии гладкомышечных клеток и периваскулярного фиброза (табл. 41).

Часть сосудов «замурованы» в волокнистую соединительную ткань с некоторой деформацией стенок и формированием мелких межуточных зон фиброза. Капсула почек тонкая.

В почках отмечались признаки тубулоинтерстициального компонента (ТИК) слабой степени выраженности. Следовательно, в группе с небольшим стажем работы (1 – 5 лет) в условиях УПП имелись признаки паренхиматозно-стромальных изменений, которые были незначительно выражены на уровне высокоспециализированных элементов нефроэпителия и умеренно выражены на уровне сосудов и стромального компонента.

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

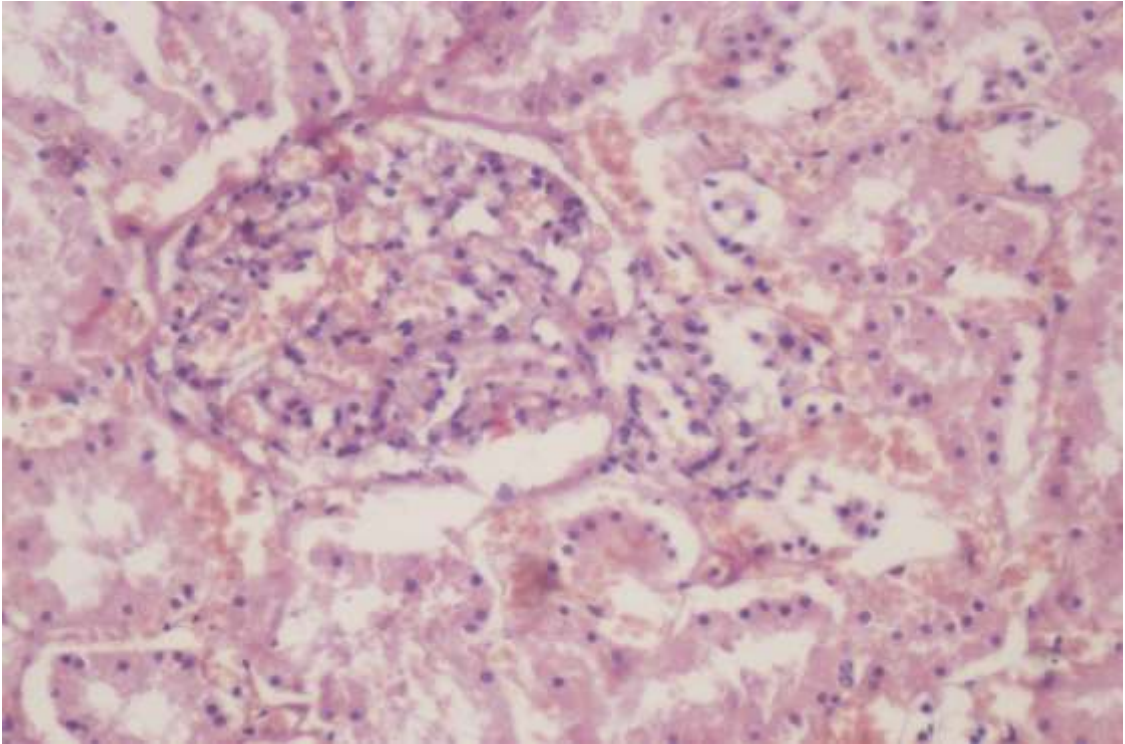


Рис. 34. Кортикoвое вещество почки шахтера со стажем работы 5 лет. Увеличение объема клубочка, расширение и утолщение капсулы Шумлянского-Боумена. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 200.

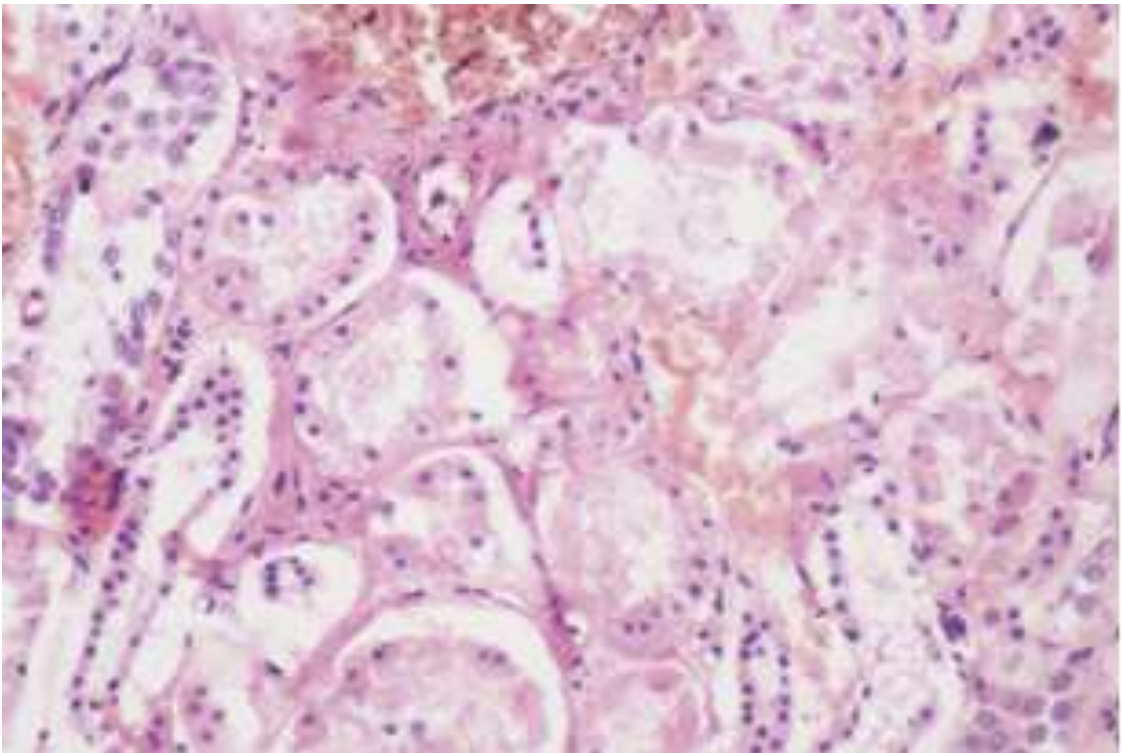


Рис. 35. Кортикoвое вещество почки шахтера со стажем работы 5 лет. Дистрофические изменения нефроэпителия, полнокровие сосудов микроциркуляции, геморрагии. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 200.

Таблица 40 – Морфометрический анализ нефроцитов и клубочков почек у шахтеров 1-й группы (стаж работы – 1 – 5 лет)

Группа	Площадь клубочка, мкм ²			Площадь нефроцита, мкм ²		
	М±σ	Ме (25%; 75%)	U-крит. Ман- на-Уитни, p	М±σ	Ме (25%; 75%)	U-крит. Ман- на-Уитни, p
1-я группа шахте- ров	49018,03±14722,64	47926,8 (35304,62; 58937,4)	U=-4,71 p=0,001	202,83±69,94	186,15 (152,79; 231,23)	U=-10,28 p=0,001
Контрольная груп- па	29218,3±5531,32	28662,41 (25121,17; 32580,51)	-	114,59±28,02	112,03 (97,12; 132,3)	-

Таблица 41 – Значения переменных стенок сосудов почек у шахтеров 1-й группы (стаж работы – 1 – 5 лет)

Группа	Толщина сосудов, мкм			Площадь эндотелиоцитов сосуда, мкм ²			Толщина периваскулярного фиброза, мкм		
	M±σ	Me (25%; 75%)	U-крит. Манна-Уитни, p	M±σ	Me (25%; 75%)	U-крит. Манна-Уитни, p	M±σ	Me (25%; 75%)	U-крит. Манна-Уитни, p
Сосуды диаметром до 50 мкм									
1-я группа шахтеров	9,16±3,13	9,18 (7,15; 11,13)	U=-9,52 p=0,001	63,9±26,77	59,17 (44,97; 83,3)	U=-4,30 p=0,001	14,76±8,0 3	12,27 (9,1; 18,36)	U=-6,60 p=0,001
Контрольная группа	4,42±1,29	4,26 (3,54; 4,89)	-	13,18±3,01	12,87 (10,6; 16,18)	-	6,8±2,76	6,88 (4,46; 8,78)	-
Сосуды диаметром от 50 до 100 мкм (артериолы)									
1-я группа шахтеров	12,66±4,0 6	11,76 (9,82; 14,85)	U=-7,08 p=0,001	64,65±20,9 8	64,14 (49,13; 79,36)	U=-3,6 p=0,001	15,58±7,1 2	13,93 (10,57; 19,63)	U=-6,44 p=0,001
Контрольная группа	6,77±2,59	6,73 (4,67; 8,19)	-	12,67±0,52	12,56 (12,39; 13,04)	-	6,81±1,47	6,3 (5,88; 7,62)	-
Сосуды диаметром от 100 до 250 мкм (артерии)									
1-я группа шахтеров	17,36±6,5 1	16,76 (13,76; 22,25)	U=-12,13 p=0,001	92,43±26,2 5	89,3 (74,5; 112,73)	U=-3,87 p=0,001	19,34±8,9 9	17,92 (14,15; 23,26)	U=-12,59 p=0,001
Контрольная группа	6,84±3,28	6,29 (4,73; 7,97)	-	16,86±4,67	17,66 (13,84; 21,81)	-	5,94±2,69	5,35 (4,22; 7,43)	-

Микроструктура почек при увеличении стажа работы до 6 – 11 лет была изменена в большей степени. Клубочки практически сохраняли одинаковые размеры, их площадь была увеличена относительно контрольных значений ($U=-6,2$, $p=0,001$) (табл. 42). 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 аутопсийного материала (рис. 36). Мезангиальные клетки четко визуализировались в части капиллярных петель, отмечалось незначительное увеличение их количества и объема. Капсула клубочков утолщена, частично гиалинизирована. Структура капсулы однородная, гомогенная.

Канальцы с диффузными дистрофическими изменениями нефроэпителия, в основном в дистальном отделе, часть эпителиоцитов канальцев в состоянии зернистой дистрофии и некробиоза (рис. 37). Площадь клеток нефроэпителия значительно превышала значения контрольной группы (см. табл. 42). Если сравнивать данный показатель с 1-й группой шахтеров, то средние цифры также будут отличаться в сторону увеличения. Изменение объемного показателя главной структурной единицы почки может свидетельствовать об имеющихся место функциональных нарушениях субкомпенсированного характера.

Наряду с паренхиматозными сдвигами в микроструктуре почек имело место и изменение стромальных элементов. Стенки сосудов крупного калибра резко утолщены за счет гипертрофии гладкомышечных клеток и выраженного периваскулярного фиброза (табл. 43). Часть сосудов «замурованы» в волокнистую соединительную ткань с частичной деформацией стенок и формированием очаговых зон фиброза.

В сосудах разного калибра обращало на себя внимание увеличение количественных показателей эндотелиоцитов. В группе шахтеров 6 – 11 лет показатели клеток эндотелия в сосудах различного калибра статистически значимо превышали контрольные значения (см. табл. 43). 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.

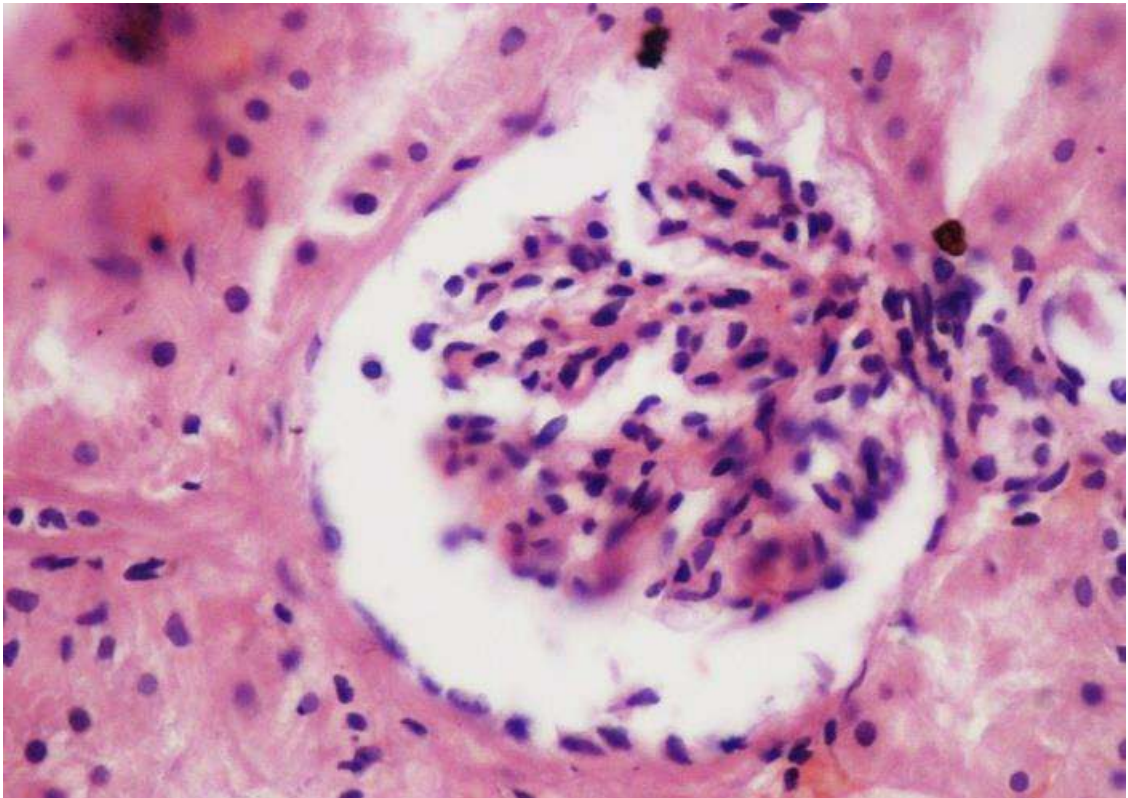


Рис. 36. Почки шахтера со стажем работы 10 лет. Расширение просвета капсулы Шумлянского Боумена, утолщение капсулы клубочка. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 400.

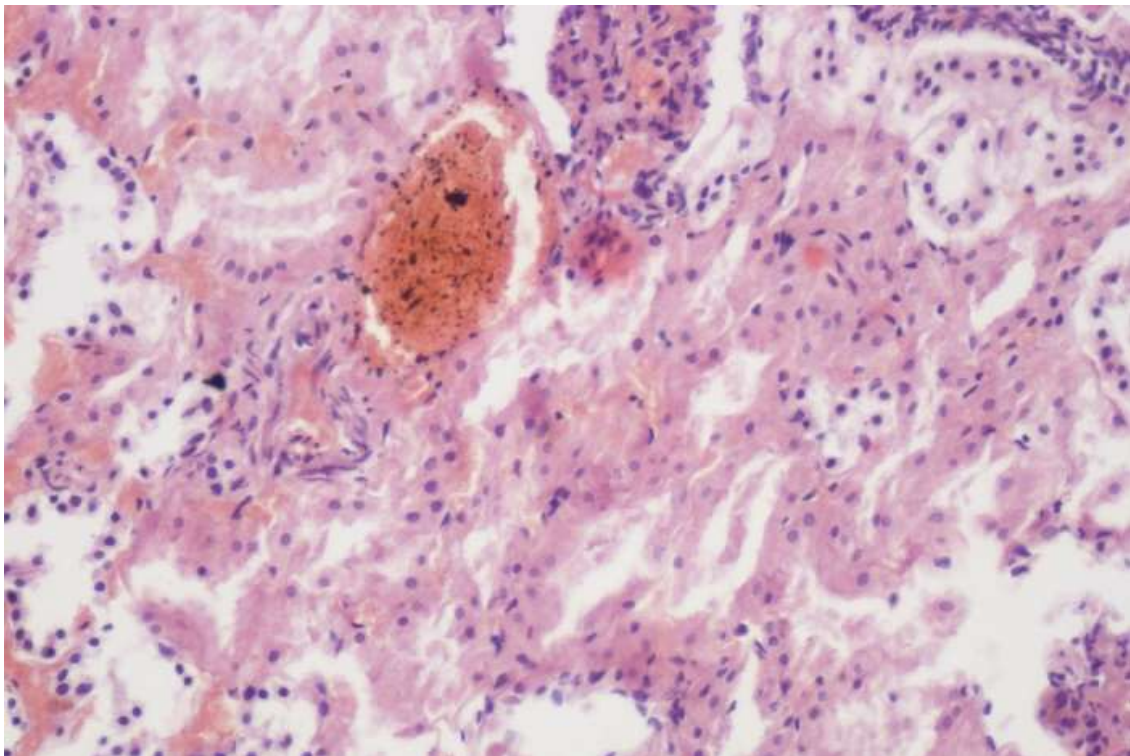


Рис. 37. Почки шахтера со стажем работы 11 лет. Дистрофические и некробиотические изменения нефроэпителия почечных канальцев. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 400.

Таблица 42 – Морфометрический анализ нефроцитов и клубочков почек у шахтеров 2-й группы (стаж работы – 6 – 11 лет)

Группа	Площадь клубочка, мкм ²			Площадь нефроцита, мкм ²		
	M±σ	Me (25%; 75%)	U-крит. Манна-Уитни, p	M±σ	Me (25%;75%)	U-крит. Манна-Уитни, p
2-я группа шахтеров	63837,97±12527,11	62616,3 (54962,18; 71398,29)	U=-6,2 p=0,001	313,63±105,53	324,58 (241,76; 379,05)	U=-10,56 p=0,001
Контрольная группа	29218,3±5531,32	28662,41 (25121,17; 32580,51)	-	114,59±28,02	112,03 (97,12; 132,3)	-

Таблица 43 – Значения переменных стенок сосудов почек у шахтеров 2-й группы (стаж работы – 6 – 11 лет)

Группа	Толщина сосудов, мкм			Площадь эндотелиоцитов сосуда, мкм ²			Толщина периваскулярного фиброза, мкм		
	M±σ	Me (25%; 75%)	U-крит. Манна-Уитни, p	M±σ	Me (25%; 75%)	U-крит. Манна-Уитни, p	M±σ	Me (25%; 75%)	U-крит. Манна-Уитни, p
Сосуды диаметром до 50 мкм									
2-я группа шахтеров	11,54±2,93	11,19 (9,45; 13,33)	U=-11,13 p=0,001	56,96±23,54	55,95 (41,8; 70,32)	U=-3,96 p=0,001	16,99±7,2	15,21 (12,05; 20,27)	U=-8,23 p=0,001
Контрольная группа	4,42±1,29	4,26 (3,54; 4,89)	-	13,18±3,01	12,87 (10,6; 16,18)	-	6,8±2,76	6,88 (4,46; 8,78)	-
Сосуды диаметром от 50 до 100 мкм (артериолы)									
2-я группа шахтеров	11,13±3,31	11,27 (8,14; 13,78)	U=-5,23 p=0,001	39,99±13,89	46,91 (25,2; 52,24)	U=-3,18 p=0,001	16,3±7,7	4,34 (11,27; 18,48)	U=-5,61 p=0,001
Контрольная группа	6,77±2,59	6,73 (4,67; 8,19)	-	12,67±0,52	12,56 (12,39; 13,04)	-	6,81±1,47	6,3 (5,88; 7,62)	-
Сосуды диаметром от 100 до 250 мкм (артерии)									
2-я группа шахтеров	18,21±5,82	17,08 (14,18; 21,9)	U=-15,03 p=0,001	59,84±38,47	43,51 (33,24; 77,04)	U=-3,99 p=0,001	21,93±9,32	18,77 (15,34; 26,92)	U=-14,62 p=0,001
Контрольная группа	6,84±3,28	6,29 (4,73; 7,97)	-	16,86±4,67	17,66 (13,84; 21,81)	-	5,94±2,69	5,35 (4,22; 7,43)	-

Отмечался умеренный периваскулярный склероз почечных сосудов. 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; их площадь увеличена менее значительно, чем во 2-й группе шахтеров ($U=-2,2$, $p=0,027$), но больше относительно контрольной группы (табл. 44). Стенки капиллярных петель умеренно утолщены, просветы капсул Шумлянско-Боумана расширены (рис. 38). Мезангиальные клетки четко визуализировались; в части капиллярных петель отмечалось незначительное увеличение количества клеток мезангиума. Капсула клубочков несколько утолщена, на отдельных участках гиалинизированная.

Часть сосудов почек частично деформирована. В стенках сосудов имеются тонкие и более толстые коллагеновые прослойки, суживающие просветы сосудов. Сосуды от 50 до 250 мкм более утолщены 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 (табл. 45). Площадь эндотелиальных клеток превышала таковую в группе контроля в 2,9 раз.

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 (++) . Отмечались разной степени выраженности дистрофические изменения нефроэпителия (типа зернистой дистрофии) (рис. 39), а также очаговые некробиотические изменения, которых 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 ($r_s=0,627$, $p=0,039$).

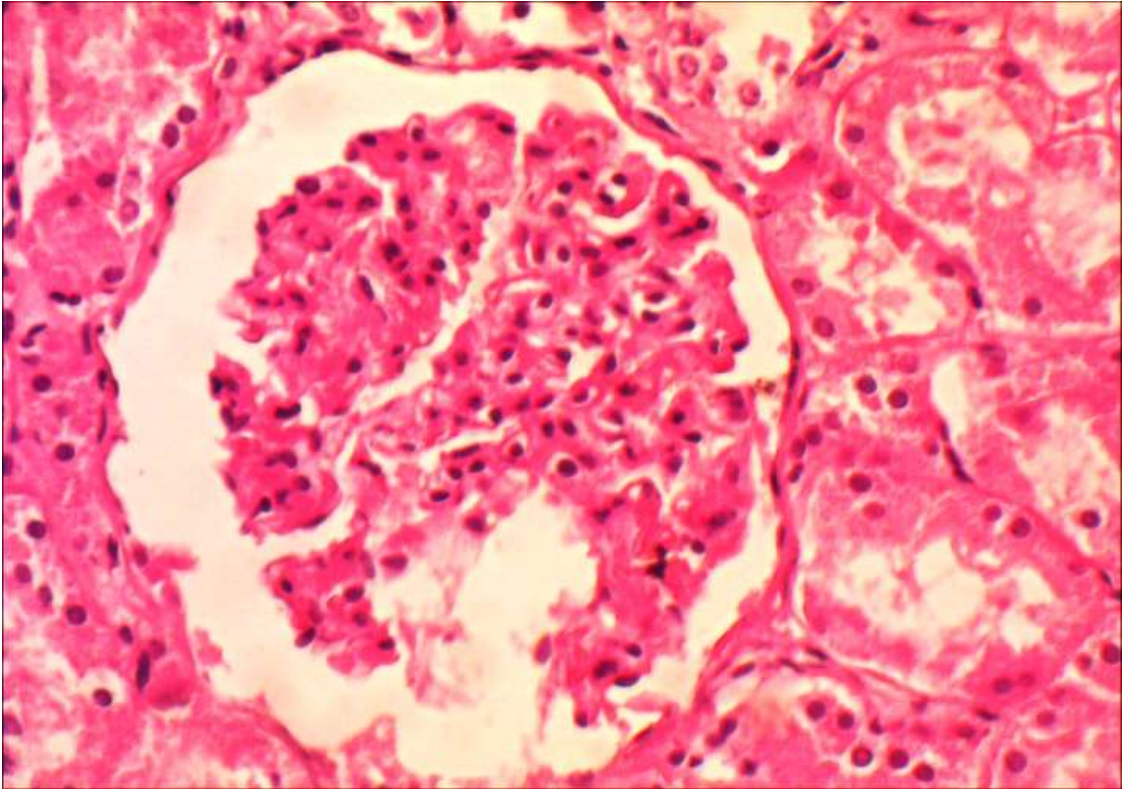


Рис. 38. Почка шахтера со стажем работы 15 лет. Проплиферации клеток мезангиума, утолщение и склероз капсулы Шумлянского Боумена. Окраска гематоксилином и эозином Ув. 400.

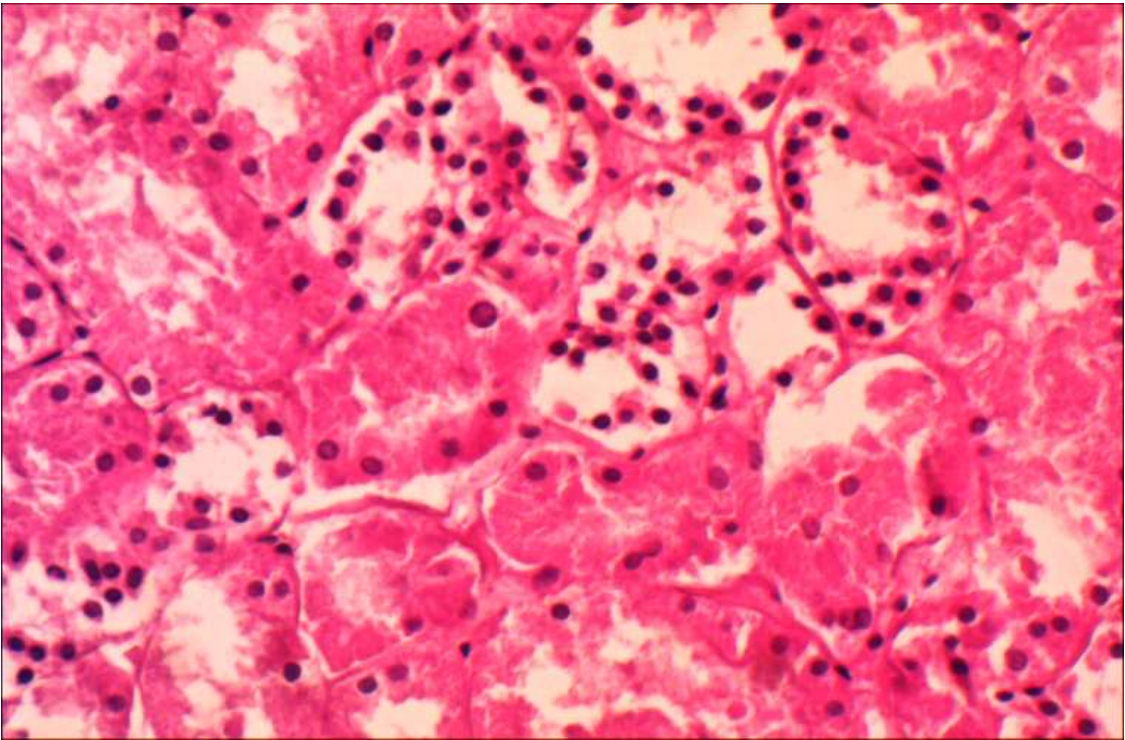


Рис. 39. Почка шахтера со стажем работы 17 лет. Выраженные дистрофические и некробиотические изменения канальцевого нефроэпителия. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 400.

Таблица 44 – Морфометрический анализ нефроцитов и клубочков почек у шахтеров 3-й группы (стаж работы – 12-20 лет)

Группа	Площадь клубочка, мкм ²			Площадь нефроцита, мкм ²		
	M±σ	Me (25%; 75%)	U-крит. Манна-Уитни, p	M±σ	Me (25%;75%)	U-крит. Манна-Уитни, p
3-я группа шахтеров	60789,22±21681,18	53818,91 (45250,71; 73288,94)	U=-5,83 p=0,001	326,91±141,83	355,46 (234,31; 418,92)	U=-8,50 p=0,001
Контрольная группа	29218,3±5531,32	28662,41 (25121,17; 32580,51)	-	114,59±28,02	112,03 (97,12; 132,3)	-

Таблица 45 – Значения переменных стенок сосудов почек у шахтеров 3-й группы (стаж работы – 12 – 20 лет)

Группа	Толщина сосудов, мкм			Площадь эндотелиоцитов сосуда, мкм ²			Толщина периваскулярного фиброза, мкм		
	M±σ	Me (25%; 75%)	U-крит. Манна-Уитни, p	M±σ	Me (25%; 75%)	U-крит. Манна-Уитни, p	M±σ	Me (25%; 75%)	U-крит. Манна-Уитни, p
Сосуды диаметром до 50 мкм									
3-я группа шахтеров	11,65±5,43	10,35 (7,62; 14,24)	U=-9,69 p=0,001	38,71±10,65	35,74 (31,29; 50,25)	U=-3,7 p=0,001	16,28±7,61	13,77 (11,15; 18,5)	U=-7,90 p=0,001
Контрольная группа	4,42±1,29	4,26 (3,54; 4,89)	-	13,18±3,01	12,87 (10,6; 16,18)	-	6,8±2,76	6,88 (4,46; 8,78)	-
Сосуды диаметром от 50 до 100 мкм (артериолы)									
3-я группа шахтеров	13,38±3,61	14,19 (11,18; 16,09)	U=-6,67 p=0,001	40,14±9,87	37,09 (30,77; 47,29)	U=-3,32 p=0,001	17,61±5,45	17,04 (13,6; 20,93)	U=-7,06 p=0,001
Контрольная группа	6,77±2,59	6,73 (4,67; 8,19)	-	12,67±0,52	12,56 (12,39; 13,04)	-	6,81±1,47	6,3 (5,88; 7,62)	-
Сосуды диаметром от 100 до 250 мкм (артерии)									
3-я группа шахтеров	24,99±12,24	22,03 (18,66; 26,74)	U=-13,76 p=0,001	54,85±5,81	52,8 (49,99; 59,93)	U=-3,49 p=0,001	30,14±11,79	26,28 (21,6; 39,32)	U=-13,32 p=0,001
Контрольная группа	6,84±3,28	6,29 (4,73; 7,97)	-	16,86±4,67	17,66 (13,84; 21,81)	-	5,94±2,69	5,35 (4,22; 7,43)	-

Выявлена значимая умеренная прямая корреляционная связь между площадью нефроцита и площадью клубочка ($r_s=0,310$, $p=0,032$).

У шахтеров со стажем работы более 20 лет (4-й группы) площадь клубочков почек была незначительно уменьшена относительно контрольных значений ($U=-3,74$, $p=0,001$) (табл. 46). В почках встречались немногочисленные склерозированные клубочки. В строме почки отмечалось наличие диффузно-очагового фиброза межканальцевого пространства (рис. 40). Канальцы характеризовались выраженными дистрофическими (по типу зернистой дистрофии) и некробиотическими изменениями нефроэпителия (рис. 41). Площадь нефроэпителия увеличена в 3 раза по сравнению с показателями контрольной группы ($U=-5,04$, $p=0,001$) (см. табл. 46). В части клеток нефроэпителия встречались признаки кариорексиса.

Сосуды всех калибров почек были с резко утолщенными стенками за счет гипертрофии медиального слоя и фиброза сосудистой стенки (табл. 47). Относительно предыдущей группы статистически значимо были утолщены сосуды диаметром от 50 до 100 мкм ($U=-4,6$, $p=0,001$).

В периваскулярных пространствах сосудов почки регистрировался выраженный склероз. Относительно предыдущей группы толщина фиброза статистически значимо была меньше в сосудах до 50 мкм ($U=-6,4$, $p=0,001$) и от 100 до 250 мкм ($U=-5,7$, $p=0,001$).

Часть сосудов была частично деформирована фибропластическими изменениями, с периваскулярными фиброзными муфтами. Во внутренней оболочке сосудов отмечалось увеличение объема клеток эндотелия, которые выступали в просветы сосудов, имели выраженную конденсацию хроматина, в сосудах до 100 мкм – и предыдущей группы ($U=-2,1$, $p=0,037$; $U=-2,7$, $p=0,007$).

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

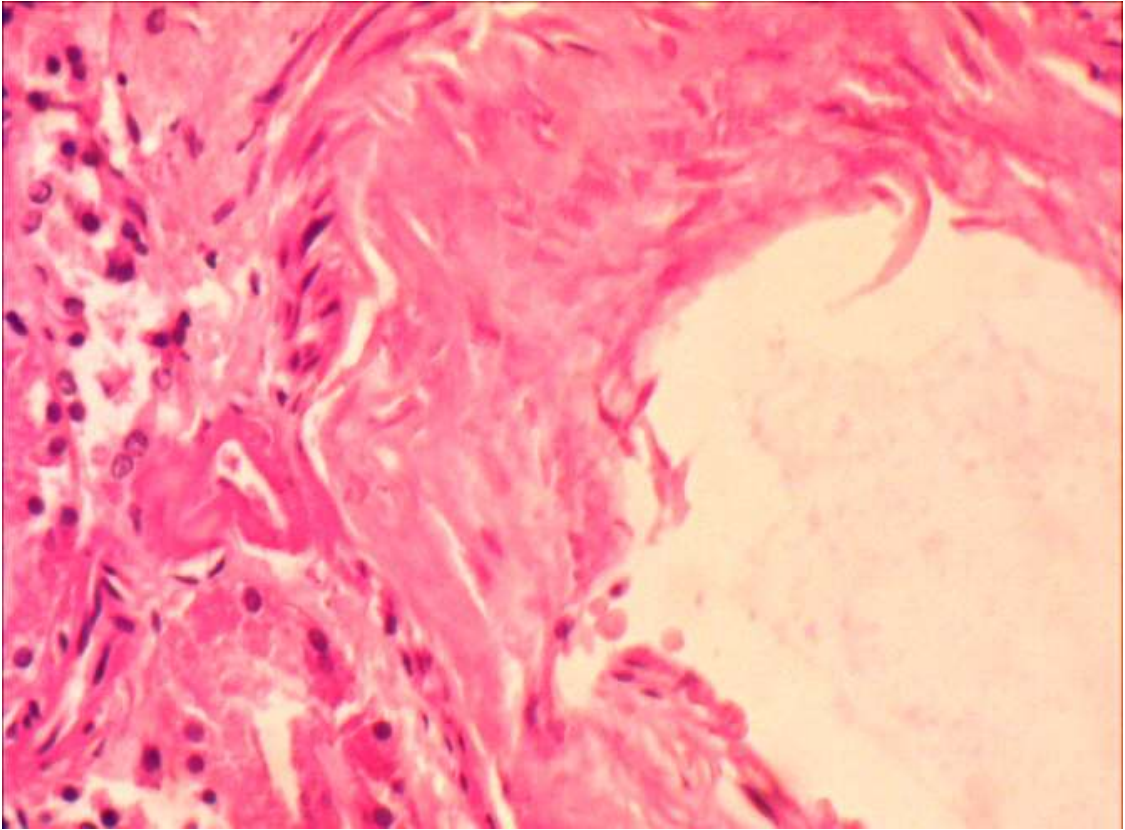


Рис. 40. Почка шахтера со стажем работы более 20 лет. Очаговый склероз стромы почек, склероз сосудов почек. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 400.

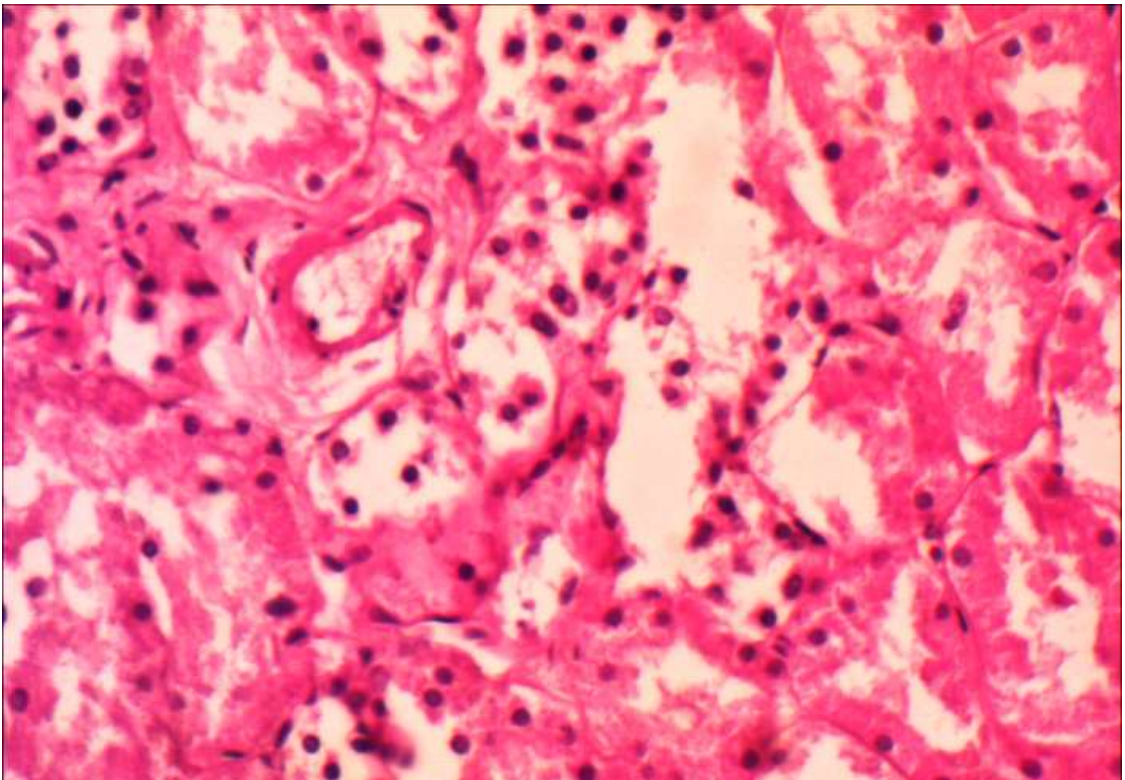


Рис. 41. Почка шахтера со стажем работы более 20 лет. Выраженные дистрофические и некробиотические изменения нефроэпителия; признаки тубулоинтерстициального компонента почек. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 200.

Таблица 46 – Морфометрический анализ нефроцитов и клубочков почек у шахтеров 4-й группы (стаж работы – более 20 лет)

Группа	Площадь клубочка, мкм ²			Площадь нефроцита, мкм ²		
	M±σ	Me (25%; 75%)	U-крит. Манна-Уитни, р	M±σ	Me (25%;75%)	U-крит. Манна-Уитни, р
4-я группа шахтеров	63048,46±10161,13	63126,33 (54081,62; 70274,04)	U=-3,74 p=0,001	405,21±48,62	402,16 (363,31; 445,86)	U=-5,04 p=0,001
Контрольная группа (45 – 55 лет)	63521,21±8395,64	64676,17 (53770,31; 70738,28)		132,37±34,26	133,33 (109,9; 153,26)	-

Таблица 47 – Значения переменных стенок сосудов почек у шахтеров 4-й группы (стаж работы – более 20 лет)

Группа	Толщина сосудов, мкм			Площадь эндотелиоцитов сосуда, мкм ²			Толщина периваскулярного фиброза, мкм		
	M±σ	Me (25%; 75%)	U-крит. Манна-Уитни, p	M±σ	Me (25%; 75%)	U-крит. Манна-Уитни, p	M±σ	Me (25%; 75%)	U-крит. Манна-Уитни, p
Сосуды диаметром до 50 мкм									
4-я группа шахтеров	10,0±6,02	7,68 (6,91; 9,35)	U=-8,53 p=0,001	48,52±11,14	44,33 (40,86; 60,38)	U=-3,36 p=0,001	10,63±6,2	8,29 (6,76; 11,04)	U=-2,66 p=0,008
Контрольная группа (45 – 55 лет)	4,54±1,38	4,36 (4,14; 4,58)	-	12,18±2,91	13,14 (10,3; 15,98)	-	6,55±2,66	6,77 (4,86; 8,68)	-
Сосуды диаметром от 50 до 100 мкм (артериолы)									
4-я группа шахтеров	21,63±3,18	21,9 (20,23; 23,84)	U=-4,69 p=0,001	59,59±6,68	59,69 (53,62; 65,64)	U=-2,88 p=0,004	14,62±1,67	14,34 (13,42; 16,21)	U=-4,44 p=0,001
Контрольная группа (45 – 55 лет)	5,31±1,95	5,04 (3,85; 6,36)		20,61±7,04	19,53 (15,43; 24,67)		7,47±2,06	7,18 (5,82; 8,67)	-
Сосуды диаметром от 100 до 250 мкм (артерии)									
4-я группа шахтеров	2,3±3,69	22,13 (19,22; 24,55)	U=-8,66 p=0,001	58,69±19,98	59,19 (40,04; 77,09)	U=-3,00 p=0,003	17,16±5,6	15,5 (11,59; 22,07)	U=-8,09 p=0,001
Контрольная группа (45 – 55 лет)	5,31±1,95	5,04 (3,85; 6,36)		20,61±7,04	19,53 (15,43; 24,67)		7,47±2,06	7,18 (5,82; 8,67)	-

3.6. Патоморфологические изменения головного мозга у шахтеров в различных стажевых группах

Воздействие УПП у шахтеров сопровождается всегда поражением органов-мишеней. Результаты исследования более чем 200 случаев аутопсийного материала шахтеров с большим стажем работы с причиной смерти по МКБ-10, отнесенной в IX класс к шифрам (I 60.0-I67.2), могут говорить об имеющихся место морфологических нарушениях в головном мозге. Из литературных данных известно, что система микроциркуляции головного мозга является одной из тех важных составляющих, на состояние которой влияют любые патологические процессы, в том числе производственные факторы, включая тяжелые условия труда шахтеров. При оценке микроциркуляции головного мозга важно учитывать как нейрогенный, так и миогенный (локальный) характер морфологических изменений сосудов.

За основу патоморфологических изменений головного мозга как органа, регулирующего практически все функции внутренних органов, были взяты сосуды различного калибра.

Сосуды мелкого калибра в головном мозге шахтеров 1-й группы были с расширенными просветами и четкими признаками неравномерно выраженного полнокровия. Часть сосудов имела утолщенные стенки относительно контрольной группы за счет плазморрагий (табл. 48) ($U=-6,37$, $p=0,001$).

Следует отметить, что во всех генерациях сосудов головного мозга регистрировались изменения клеток эндотелия. Эти клетки характеризовались увеличением размеров ($U=-3,13$, $p=0,002$; $U=-3,42$, $p=0,001$; $U=-3,5$, $p=0,001$) (см. табл. 48), изменением формы и увеличением контрастности ядер внутренней выстилки.

Ядра эндотелиальных клеток выступали в просвет сосудов, характеризовались гиперхромией и появлением фенестрированных пространств между клетками. В периваскулярных зонах отмечалось наличие четко выраженного отека (рис. 42).

В части нервных клеток встречались признаки дегенеративных изменений в виде нейронофагии и слабовыраженного очагового глиоза (рис. 43). В мягкой мозговой оболочке отмечалось полнокровие сосудов с мелкими перивазальными кровоизлияниями, четкие признаки отека оболочки.

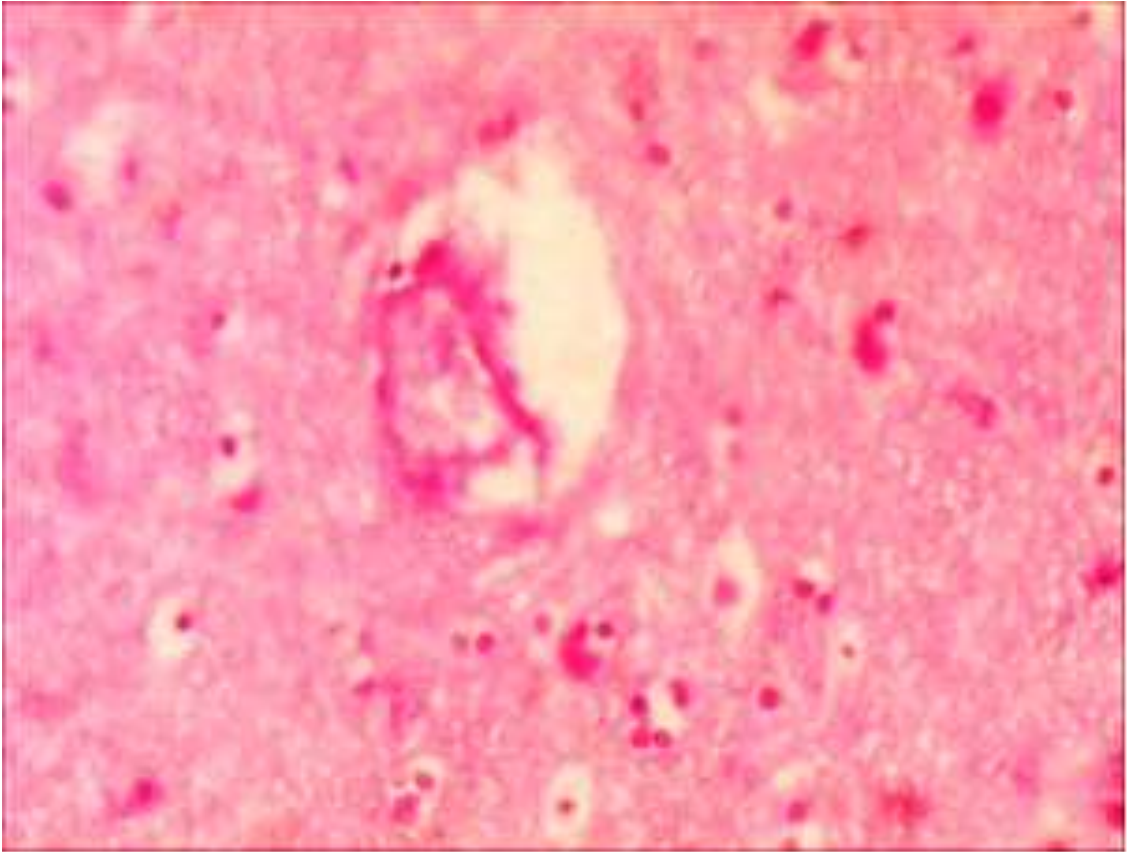


Рис. 42. Головной мозг шахтера со стажем работы 5 лет. Выраженный периваскулярный отек; диффузные изменения нейронов, очаговый глиоз. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 400.

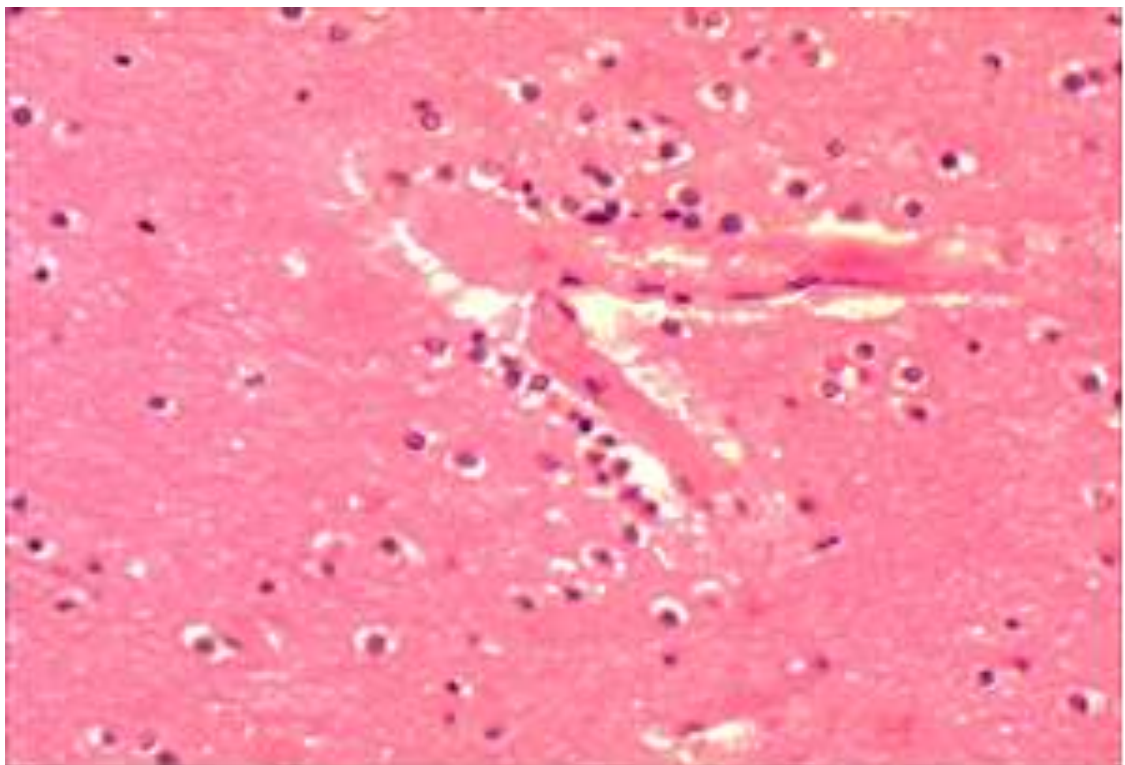


Рис. 43. Головной мозг шахтера со стажем работы 5 лет. Проплиферация глиальных астроцитов, очаговые выпадения нейронов. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 400.

Таблица 48 – Значения переменных стенок сосудов головного мозга шахтеров 1-й группы (стаж работы – 1 – 5 лет)

Группа	Толщина сосуда, мкм			Площадь эндотелиоцитов сосуда, мкм ²		
	M±σ	Me (25%; 75%)	U-крит. Манна-Уитни, p	M±σ	Me (25%; 75%)	U-крит. Манна-Уитни, p
Сосуды диаметром до 50 мкм						
1-я группа шахтеров	5,0±2,01	4,71 (3,65; 6,22)	U=-6,37 p=0,001	49,55±20,96	51,87 (39,63; 56,8)	U=-3,13 p=0,002
Контрольная группа	2,83±0,99	2,81 (2,19; 3,55)	-	3,16±1,93	2,74 (1,31; 4,98)	-
Сосуды диаметром от 50 до 100 мкм (артериолы)						
1-я группа шахтеров	6,9±1,87	6,81 (5,6; 7,86)	U=-10,15 p=0,001	96,17±47,6	83,09 (61,33; 129,71)	U=-3,42 p=0,001
Контрольная группа	3,34±1,4	3,25 (2,41; 4,32)	-	5,79±3,59	4,81 (3,58; 7,3)	-
Сосуды диаметром от 100 до 250 мкм (артерии)						
1-я группа шахтеров	9,47±3,23	8,62 (6,83; 11,16)	U=-10,7 p=0,001	51,69±25,19	46,7 (32,88; 62,89)	U=-3,5 p=0,001
Контрольная группа	3,36±1,21	3,45 (2,5; 4,18)	-	8,22±8,31	4,08 (3,08; 10,58)	-

В головном мозге шахтеров со стажем работы 6 – 11 лет отмечались четко выраженные признаки перипеллюлярного и периваскулярного отека, достигающим до умеренной степени (рис. 44). Сосуды характеризовались расширенными просветами, были полнокровными. Большая часть сосудов была с утолщенными стенками как относительно контрольной группы (табл. 49), 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 плазморрагии.

Количественные показатели клеток эндотелия несколько уменьшались, но статистически значимо превышали контрольные значения (см. табл. 49), что может свидетельствовать об активности клеток эндотелия. Во всех генерациях сосудов центральной нервной системы отмечались четкие признаки изменения клеток эндотелия, увеличение их объема, гиперхромия ядер.

Ядра эндотелиальных клеток выступали в просвет сосудов, характеризовались гиперхромией; отмечалось появление «свободных» пространств между клетками эндотелиальной выстилки.

В части нервных клеток встречались признаки дегенеративных изменений, регистрировались нейронофагия и очаговый глиоз (рис. 45), а также перипеллюлярный отек. Встречались зоны «выпадения» нейронов. В мягкой мозговой оболочке отмечалось резкое полнокровие сосудов с признаками отека оболочки головного мозга.

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 ($U=-9,23$, $p=0,001$; $U=-9,9$, $p=0,001$; $U=-9,26$, $p=0,001$) (табл. 50). 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.

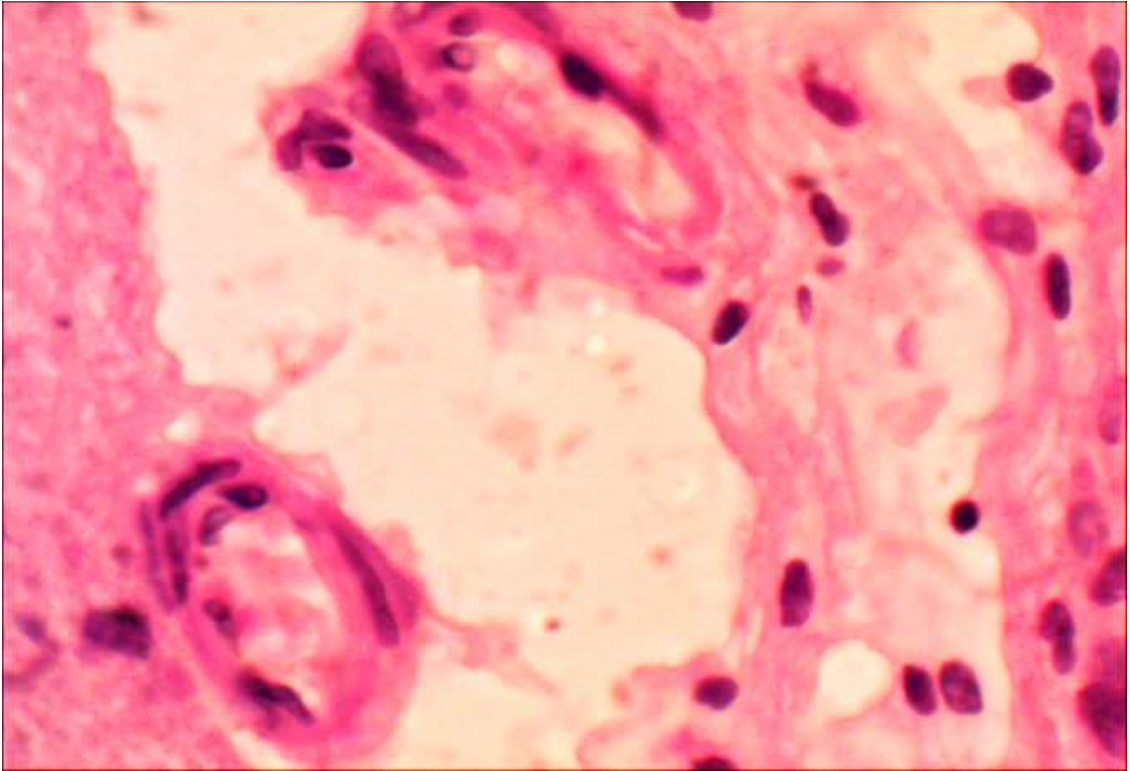


Рис. 44. Головной мозг шахтера со стажем работы 10 лет. Выраженный периваскулярный отек. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 100.

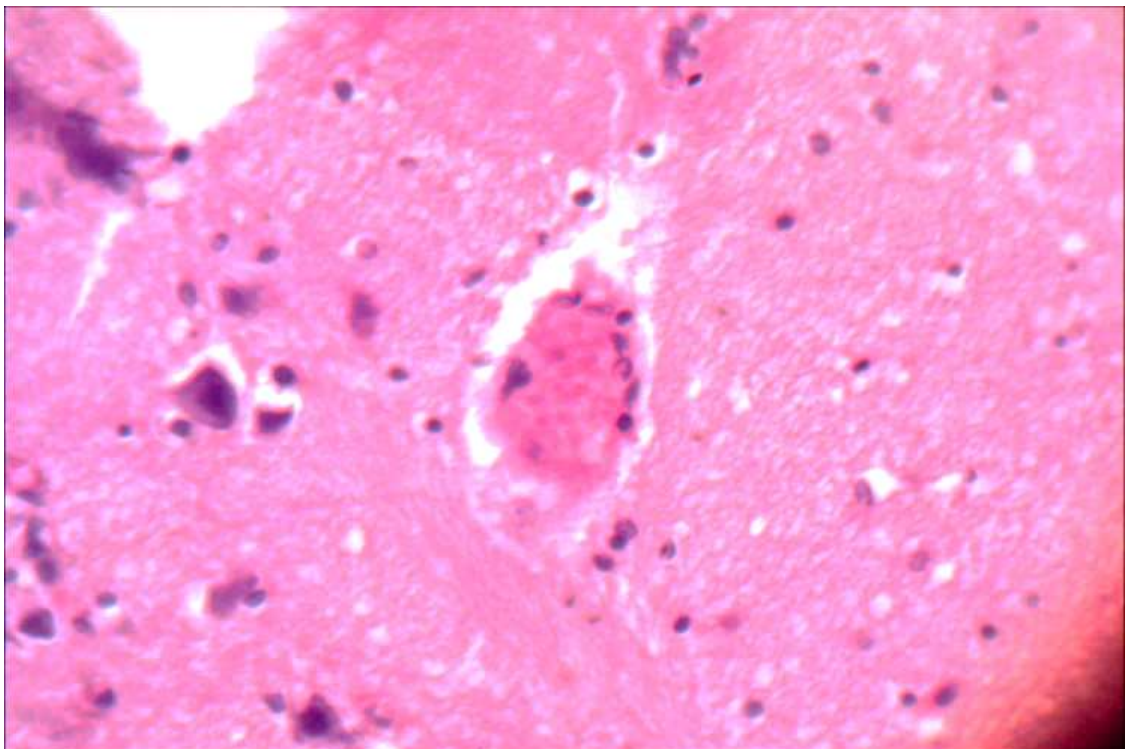


Рис. 45. Головной мозг шахтера со стажем работы 11 лет. Плазморрагии из сосудов, очаговый глиоз, признаки нейрофагии. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 400.

Таблица 49 – Значения переменных стенок сосудов головного мозгу шахтеров 2-й группы (стаж работы –6 – 11 лет)

Группа	Толщины сосуда, мкм			Площадь эндотелиоцитов сосуда, мкм ²		
	M±σ	Me (25%; 75%)	U-крит. Манна-Уитни, p	M±σ	Me (25%; 75%)	U-крит. Манна-Уитни, p
Сосуды диаметром до 50 мкм						
2-я группа шахтеров	6,77±1,87	6,63 (5,31; 8,43)	U=-9,29 p=0,001	38,29±7,75	38,33 (32,16; 39,71)	U=-3,61 p=0,001
Контрольная группа	2,83±0,99	2,81 (2,19; 3,55)	-	3,16±1,93	2,74 (1,31; 4,98)	-
Сосуды диаметром от 50 до 100 мкм (артериолы)						
2-я группа шахтеров	8,0±2,01	7,6 (6,42; 9,3)	U=-10,20 p=0,001	56,82±14,61	57,39 (48,27; 66,32)	U=-3,42 p=0,001
Контрольная группа	3,34±1,4	3,25 (2,41; 4,32)	-	5,79±3,59	4,81 (3,58; 7,3)	-
Сосуды диаметром от 100 до 250 мкм (артерии)						
2-я группа шахтеров	9,8±4,38	8,65 (6,95; 11,12)	U=-12,04 p=0,001	35,72±13,1	32,26 (25,6; 43,19)	U=-3,81 p=0,001
Контрольная группа	3,36±1,21	3,45 (2,5; 4,18)	-	8,22±8,31	4,08 (3,08; 10,58)	-

Таблица 50 – Значения переменных стенок сосудов головного мозга у шахтеров 3-й группы (стаж работы – 12 – 20 лет)

Группа	Толщина сосуда, мкм			Площадь эндотелиоцитов сосуда, мкм ²		
	M±σ	Me (25%; 75%)	U-крит. Манна-Уитни, p	M±σ	Me (25%; 75%)	U-крит. Манна-Уитни, p
Сосуды диаметром до 50 мкм						
3-я группа шахтеров	6,54±2,16	6,34 (4,95; 8,08)	U=-9,23 p=0,001	32,03±10,15	28,9 (26,37; 32,2)	U=-3,24 p=0,001
Контрольная группа	2,83±0,99	2,81 (2,19; 3,55)	-	3,16±1,93	2,74 (1,31; 4,98)	-
Сосуды диаметром от 50 до 100 мкм (артериолы)						
3-я группа шахтеров	7,92±4,8	6,6 (5,24; 9,01)	U=-9,9 p=0,001	42,01±5,81	39,97 (37,44; 48,13)	U=-3,24 p=0,001
Контрольная группа	3,34±1,4	3,25 (2,41; 4,32)	-	5,79±3,59	4,81 (3,58; 7,3)	-
Сосуды диаметром от 100 до 250 мкм (артерии)						
3-я группа шахтеров	7,4±2,87	6,29 (5,19; 9,45)	U=-9,26 p=0,001	31,6±12,3	39,46 (17,58; 41,19)	U=-3,35 p=0,001
Контрольная группа	3,36±1,21	3,45 (2,5; 4,18)	-	8,22±8,31	4,08 (3,08; 10,58)	-

Таблица 51 – Значения переменных стенок сосудов головного мозгу шахтеров у 4-й группы (стаж работы более 20 лет)

Группа	Толщина сосудов, мкм			Площадь эндотелиоцитов сосуда, мкм ²		
	M±σ	Me (25%; 75%)	U-крит. Манна-Уитни, p	M±σ	Me (25%; 75%)	U-крит. Манна-Уитни, p
Сосуды диаметром до 50 мкм						
4-я группа шахтеров	6,65±2,14	6,05 (5,21; 7,36)	U=-9,69 p=0,001	37,91±6,54	37,47 (33,28; 41,73)	U=-3,55 p=0,001
Контрольная группа	2,83±0,99	2,81 (2,19; 3,55)	-	3,16±1,93	2,74 (1,31; 4,98)	-
Сосуды диаметром от 50 до 100 мкм (артериолы)						
4-я группа шахтеров	7,31±1,75	7,18 (5,93; 8,83)	U=-10,41 p=0,001	28,19±4,82	26,02 (24,89; 32,23)	U=-3,33 p=0,001
Контрольная группа	3,34±1,4	3,25 (2,41; 4,32)	-	5,79±3,59	4,81 (3,58; 7,3)	-
Сосуды диаметром от 100 до 250 мкм (артерии)						
4-я группа шахтеров	15,58±4,16	14,71 (12,05; 19,97)	U=-6,87 p=0,001	28,23±2,68	27,93 (25,98; 30,84)	U=-3,08 p=0,002
Контрольная группа	3,36±1,21	3,45 (2,5; 4,18)	-	8,22±8,31	4,08 (3,08; 10,58)	-

Регистрировался периваскулярный и перицеллюлярный отек, местами выраженный (рис. 46, 47). 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 в просвет сосудов ядрами (см. рис. 47). Некоторые ядра были гиперхромными, что свидетельствовало о повышенной функциональной нагрузке.

Нервные клетки были частично сгруппированы на отдельных участках. В части клеток отмечались умеренно выраженные дистрофические и некробиотические изменения (выраженная гиперхромия пирамидных нейронов), отмечался перицеллюлярный отек (см. рис. 46). Ядра отдельных клеток были пикнотичными либо имели признаки рексиса. Со стороны стромальных, астроцитарных элементов головного мозга встречались признаки очагового глиоза с тесно прилежащими клетками астроглии. 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 (табл. 51). 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 глиоза. Ядра клеток пикнотичные, некоторые – с признаками рексиса (рис. 48). 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 ($U=-2,3$, $p=0,021$) (см. табл. 51).

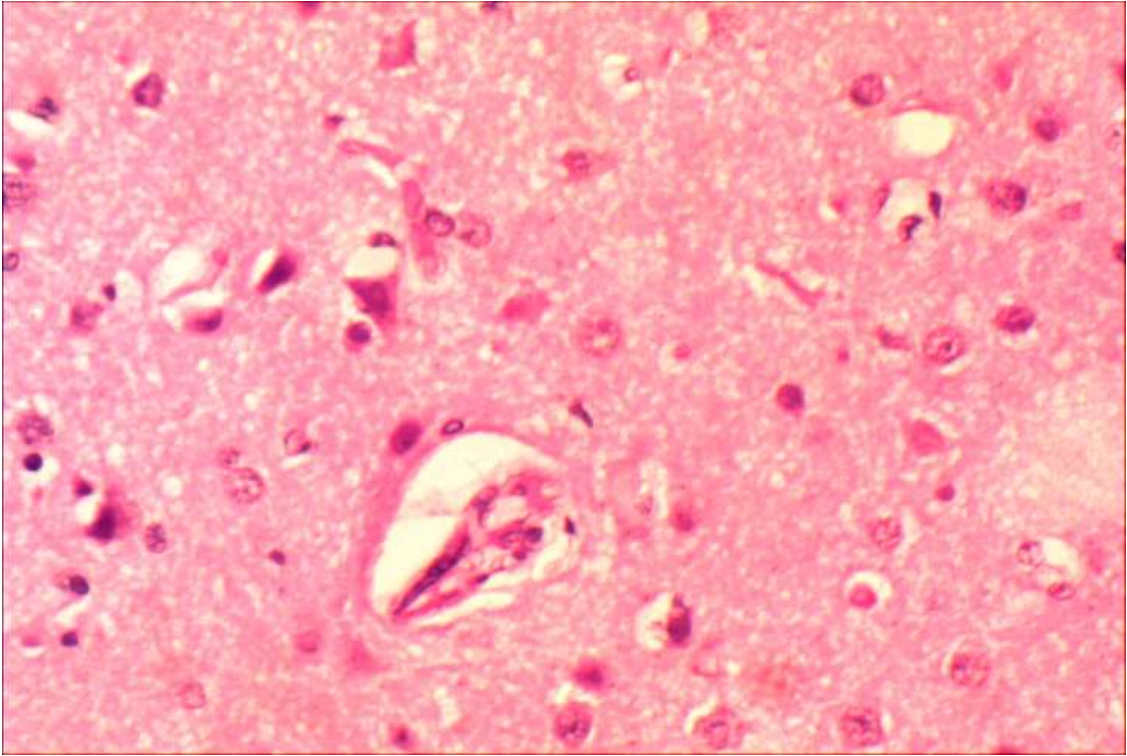


Рис. 46. Головной мозг шахтера со стажем работы 18 лет. Перичеллюлярный и периваскулярный отек; гиперхромия пирамидных нейронов, увеличение количества астроцитов. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 400.

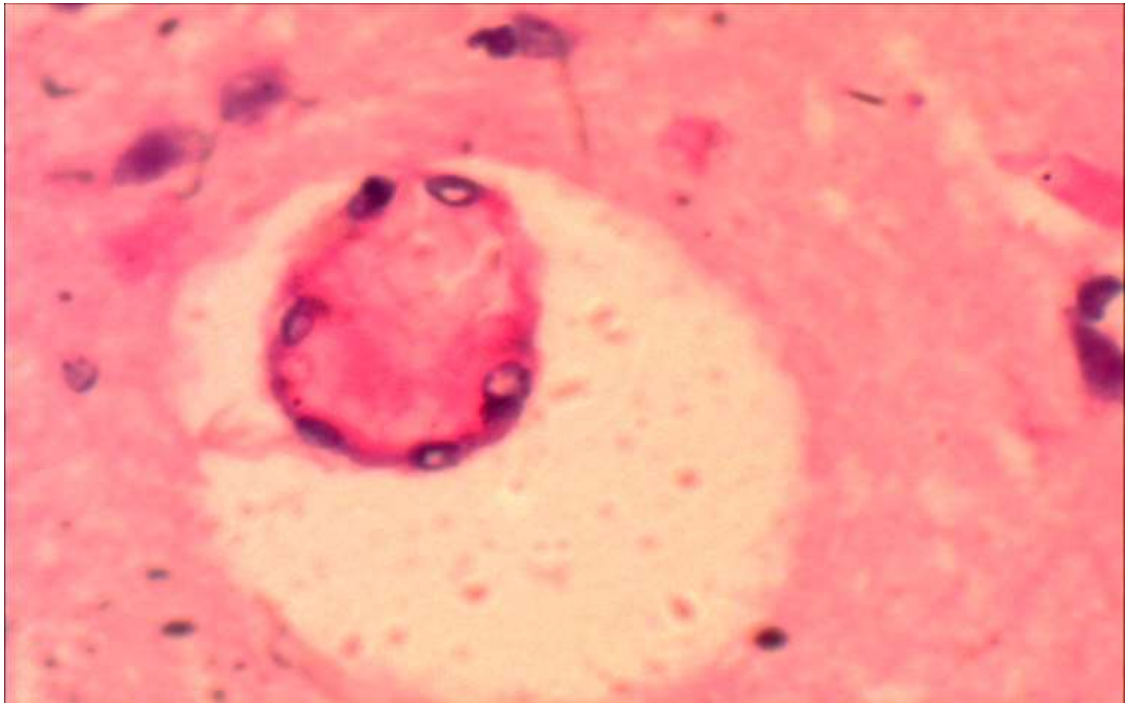


Рис. 47. Головной мозг шахтера со стажем работы 20 лет. Периваскулярный отек; увеличение объема клеток эндотелия (эндотелиоз) сосудов головного мозга. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 1000.

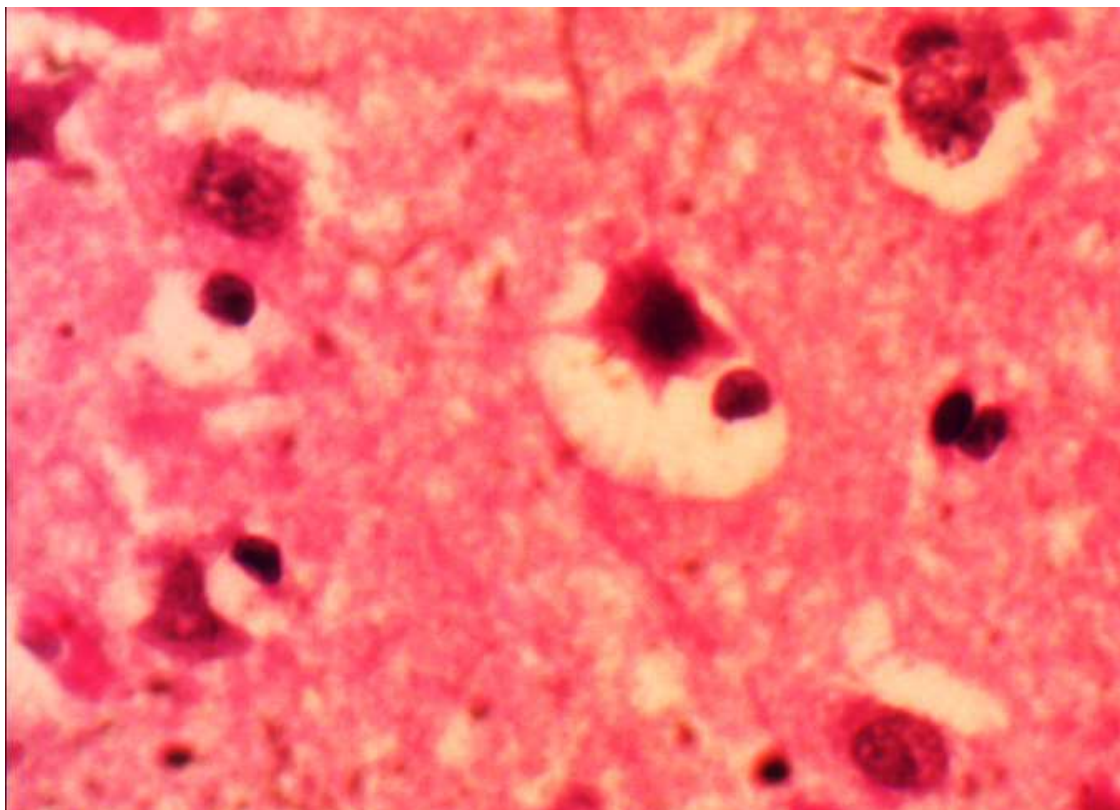


Рис. 48. Головной мозг шахтера со стажем работы более 20 лет. Перичеллюлярный отек, рексис ядер астроцитов. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 400.

Мягкая мозговая оболочка головного мозга была отечной с резко полнокровными сосудами.

3.7. Резюме

Результаты проведенного исследования различных стажевых групп шахтеров позволяют выделить основные изменения дыхательной системы: утолщение и склероз МАП, формирование зон ателектазов с наличием пылевых гранул на поздних стадиях. В бронхах происходит уменьшение толщины эпителиальной выстилки с выраженной складчатостью последней, утолщением базальной мембраны и собственно мышечной пластинки, гипертрофией бронхиальных желез и резко выраженной гипертрофией мышечного слоя бронхов, выраженным диффузным перибронхиальным фиброзом. Установленные патоморфологические изменения были диффузными и регистрировались на протяжении всего трахеобронхиального дерева.

Выраженные изменения в сосудах легких сопровождаются признаками компенсаторно-приспособительных реакций без признаков воспаления. Вы-

раженная гипертрофия гладкомышечной ткани медиального слоя сосудов ассоциирована с гемодинамическими нарушениями в малом круге. Доминирующими факторами, определяющими просвет артерий, являются гипертрофия гладкомышечной ткани и изменение толщины эндотелия сосудов. Периартериальный фиброз достаточно выраженный, но не сопровождается вазообструкцией.

Изменения сосудов в легких захватывают артериальный и венозный отделы. Вены визуально изменены незначительно. Отсутствие выраженных изменений вен можно связать с относительно низким гидростатическим давлением в последних. Наличие перивенулярного фиброза может указывать на содружественность поражения вен и артерий при воздействии УПП.

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.

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.

По мере увеличения стажа работы шахтеров патоморфологические изменения почек характеризовались 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.

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).

Глава 4. МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ ВНУТРЕННИХ ОРГАНОВ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ АНТРАКОСИЛИКОЗЕ

4.1. Морфологические изменения бронхолегочной системы в динамике угольно-породного воздействия

Гистологические исследования бронхолегочной системы при воздействии УПП на экспериментальных животных выявили изменения их морфологии различной степени выраженности в зависимости от длительности 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 бронхом была выстлана высоким призматическим эпителием. В подслизистом слое имелись признаки отека и невыраженная лимфоплазмоцитарная инфильтрация с примесью макрофагов. В отдельных бронхах отмечалось скопления клеток иммуннокомпетентной 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 среди клеточных скоплений появлялись немногочисленные гистиоидные элементы, наблюдались признаки формирования единичных клеточных гранул. Также имело место утолщение МАП, очаги дистелектазов и ателектазов (рис. 49), часть паренхимы легочной ткани была с очагами викарной эмфиземы.

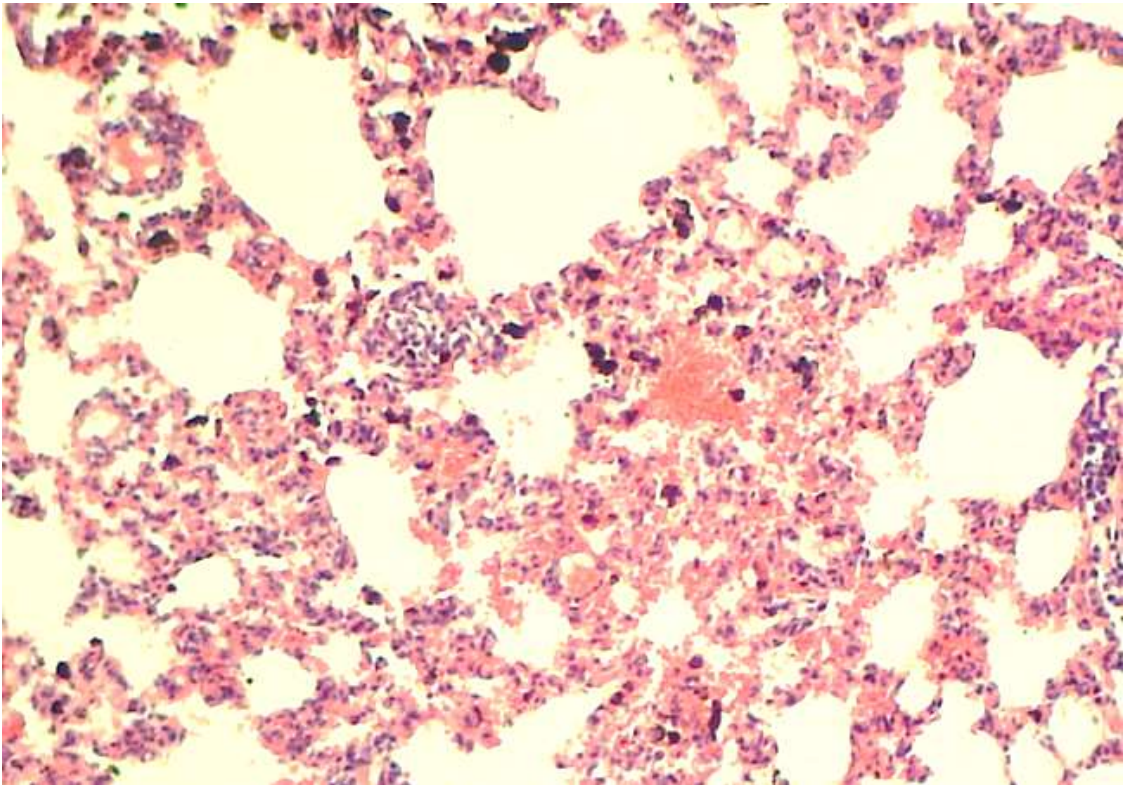


Рис. 49. Утолщение межальвеолярных перегородок с формированием дистелектазов, клеточные гранулы, частицы УПП через 3 нед эксперимента. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 100.

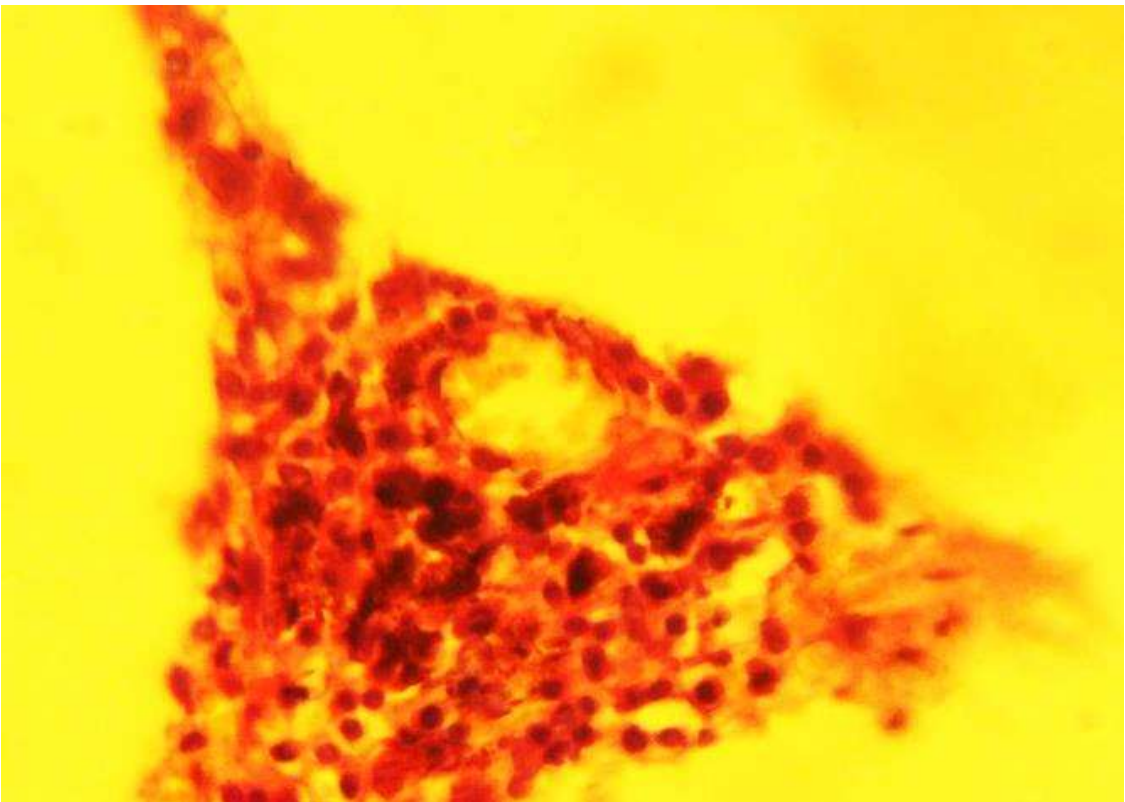


Рис. 50. Формирование пылевой гранулы в легких чере 6 нед воздействия УПП. Окраска пикрофуксином по ван Гизону. Ув. 400.

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. Мышечная пластинка была представлена гипертрофированными мышечными волокнами с фрагментацией части волокон за счет лимфоплазмоцитарной инфильтрации. 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 ткани присутствовали частицы УПП, которые формировали крупные и средние скопления с четкими признаками формирования пылевых гранулем (рис. 50). Отмечались обширные участки дистелектазов, в отдельных участках легких 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 этапе исследования. В бронхах и перибронхиальных пространствах развивались прогрессирующие фибропластические изменения. Плевра была значительно утолщена, мезотелиальные клетки увеличены в объеме. В субплевральных зонах наблюдались лимфоплазмоцитарные элементы и скопление пылевых частиц.

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 гранулем.

Бронхи с четкими признаками формирования субатрофических изменений. Базальная мембрана бронхов значительно утолщена, извитая с дегенеративными изменениями. В перибронхиальных зонах прогрессировали признаки фиброза. Плевра значительно утолщена, гиалинизирована.

Через 12 нед экспериментальной затравки в дыхательной системе формировалась картина выраженного пневмокониоза: в легких наблюдались значительное утолщение МАП за счет пролиферативной активности гистиоцитарных элементов и скопления УПП. Формировались многочисленные гранулемы; наблюдалось диффузные склеротические изменения. Крупные бронхи были расширенными, слизистая оболочка их была уплощена с атрофическими изменениями (рис. 51). В слизистой оболочке отмечалась интрозпитиальная лимфоплазмоцитарная инфильтрация с примесью эозинофилов. Базальная мембрана была утолщена, на отдельных участках наблюдались признаки дегенеративных изменений с фрагментацией мембраны.

Мышечные волокна бронхов резко гипертрофированные, частично фрагментированы за счет фиброза. В перибронхиальных зонах имелись выраженные фибропластические изменения (рис. 52). Плевра значительно была утолщена, частично разволокнена, субплеврально отмечалась умеренная лимфоцитарная инфильтрация, а также значительные отложения пыли.

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

С целью объективности диагностики пневмокониотического процесса проведено сравнение морфологических данных, полученных при затравке УПП лабораторных животных, с гистологическими исследованиями аутопсийного материала погибших шахтеров. Степень выраженности морфологических изменений в исследуемых группах оценивали полуколичественным методом по балльной системе: 0 баллов – отсутствие изменений, 1 балл – минимальные, 2 балла – умеренно выраженные и 3 балла – выраженные изменения (табл. 52).

Полученные клинико-анатомические и экспериментальные данные выявили, что 3-недельная экспериментальная угольно-породная затравка может быть экстраполирована на стаж работы в шахте приблизительно до 3 лет; затравка до 6 нед – на стаж от 5 до 10 лет; 12-недельная затравка – на стаж свыше 10 – 15 лет. Однотипность морфологических изменений экспериментального и клинического материала свидетельствует о корректности выбранной модели.

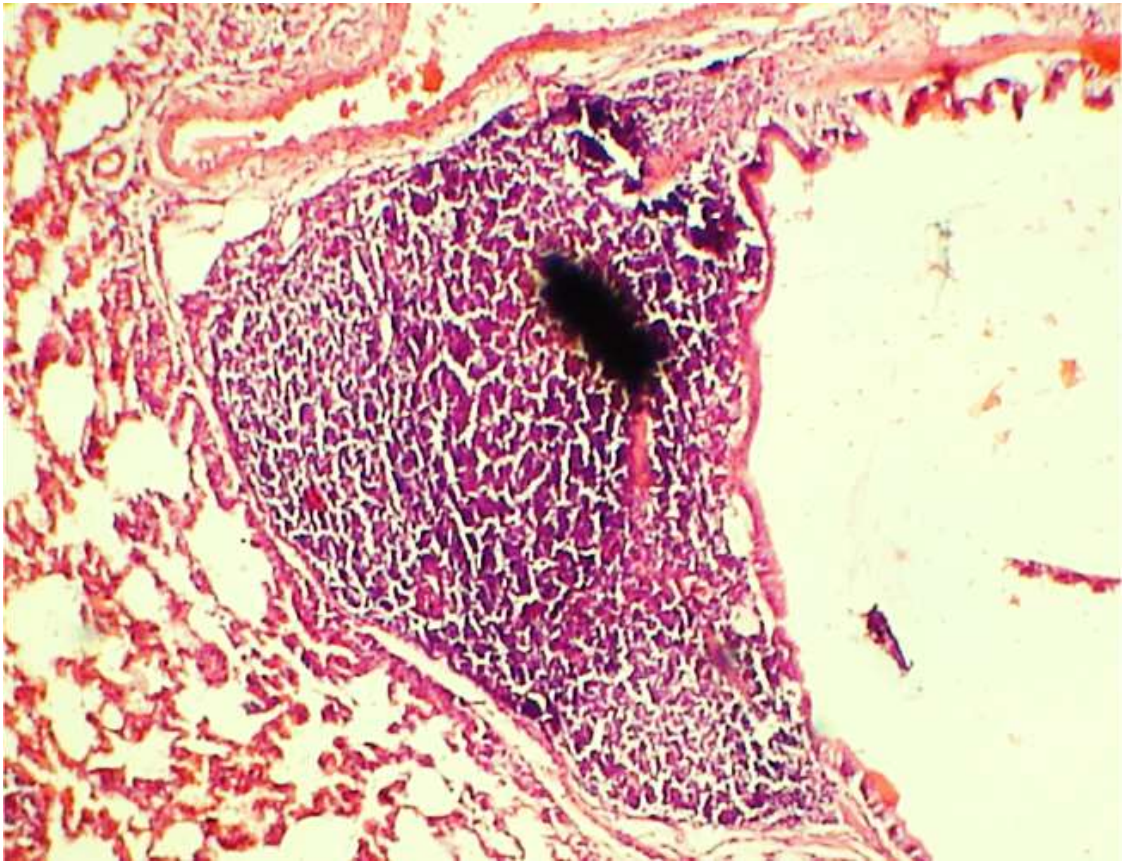


Рис. 51. Лимфоплазмоцитарная инфильтрация стенки бронха, атрофия слизистой оболочки, фрагментация мышечной пластинки через 12 нед эксперимента. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 200.

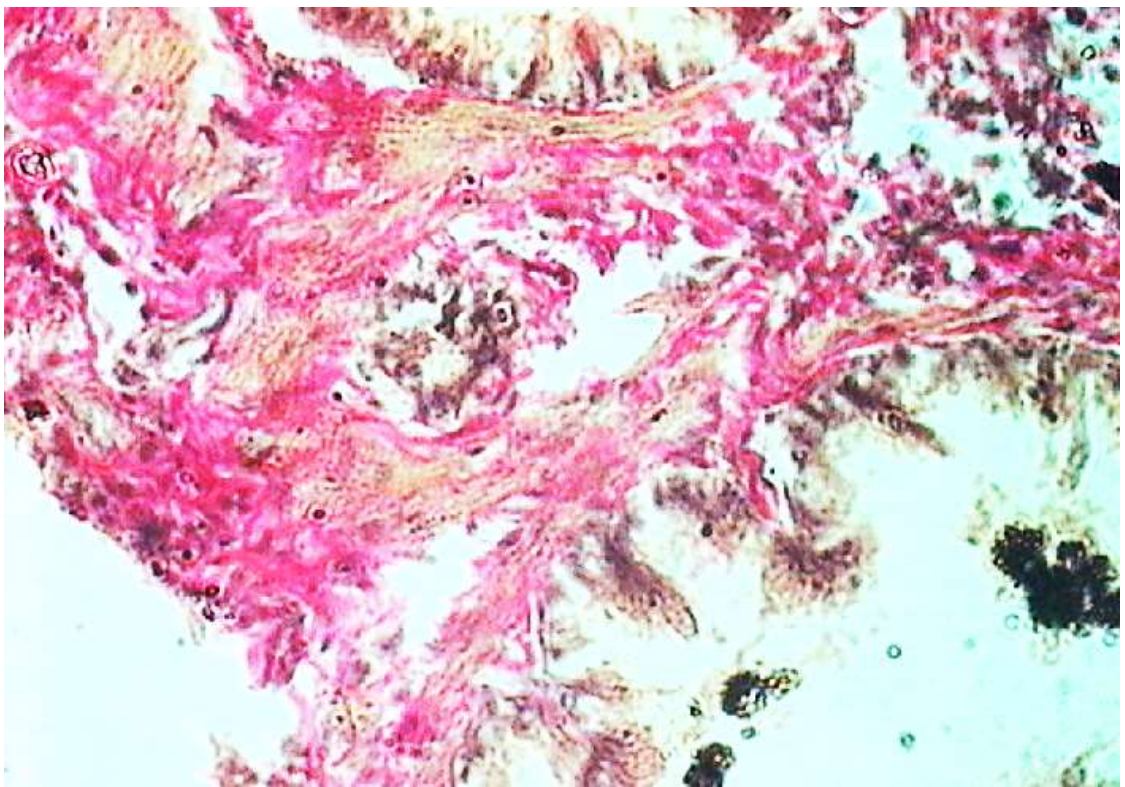


Рис. 52. Перибронхиальный фиброз через 12 нед эксперимента. Окраска пикрофуксином по ван Гизону. Ув. 400.

Таблица 52 – Сравнительный анализ структурных изменений бронхолегочной системы при воздействии угольно-породной пыли (по данным аутопсийного и экспериментального исследований)

Продолжительность воздействия УПП	Морфологические изменения бронхолегочной системы экспериментальных животных	Стаж работы в условиях запыленной атмосферы	Морфологические изменения бронхолегочной системы шахтеров
3 недели	<p>В респираторной части легких сформированы очаги дистелектазов (1 балл) и эмфизематозно-расширенных альвеол (1 балл)</p> <p>В просвете альвеол, а также в межальвеолярных перегородках – скопления макрофагов и частиц угольной пыли с фагоцитозом последних (1 балл).</p> <p>В паренхиме наблюдаются очаговые скопления макрофагальных и гистиоцитарных элементов, начальные стадии формирования клеточных гранулем.</p> <p>Бронхиальный эпителий респираторного типа, незначительно уплощен в отдельных полях зрения за счет слабовыраженной лимфоплазмочитарной инфильтрации стенки бронха и дистрофических изменений.</p> <p>Мышечный слой представлен извитыми мышечными волокнами с незначительным утолщением (1 балл).</p> <p>В сосудах легких отмечается полнокровие, незначительное утолщение стенки за счет слабовыраженной гипертрофии гладкомышечного компонента и незначительного набухания эндо-</p>	до 3 лет	<p>В легочной ткани многие альвеолы в состоянии дистелектаза (1 балл), часть эмфизематозно расширены (1 балл)</p> <p>В просвете альвеол и в межальвеолярных перегородках – фагоцитоз макрофагами частиц угольной пыли (1 балл). Типичных гранулем не выявлено.</p> <p>В бронхах слизистая представлена призматическим эпителием респираторного типа (0 баллов).</p> <p>В части бронхов встречаются начальные признаки утолщения отдельных гладкомышечных волокон (1 балл).</p> <p>В сосудах легочного типа резко выраженных изменений не обнаружено. Имеется морфологическая картина пол-</p>

	<p>телиоцитов (1 балл).</p> <p>В периваскулярном и перибронхиальном пространствах – лимфоплазмочитарные инфильтраты со скоплениями частиц угольной пыли (1 балл).</p> <p>Плевра немного утолщена, разволокнена с небольшим количеством лимфоидных элементов и угольных частиц (1 балл).</p>		<p>нокровия и слабовыраженного эндотелиоза, что приводит к незначительному утолщению стенки сосудов (1 балл).</p> <p>Перибронхиально и периваскулярно – частицы угольной пыли (1 балл).</p> <p>Наблюдалось незначительное утолщение плевры, заключавшей мелкоочаговые скопления пыли (1 балл).</p>
	Общее количество баллов: 7		Общее количество баллов: 7
6 недель	<p>В ткани легких альвеолы различных размеров, встречается умеренное количество зон ателектазов и дистелектазов (2 балла).</p> <p>В просветах большинства альвеол и межальвеолярных перегородках - макрофаги, скопления угольной пыли в виде крупных и средних конгломератов с признаками формирования клеточных гранулем, незначительное разрастание соединительной ткани (2 балла).</p> <p>Утолщение межальвеолярных перегородок (2 балла).</p> <p>Слизистая бронхов уплощена, с дистрофическими и субатрофическими изменениями эпителия, инфильтрирована лимфоплазмочитарными элементами (2 балла), базальная мембрана утолщена, извилиста (2 балла). Мышечные волокна несколько утолщены, фрагментированы (2 балла).</p> <p>В подэпителиальных зонах - лимфоплазмочитарная инфильтрация.</p> <p>В перибронхиальных зонах – скопления лимфоплазмочитарных элементов, УПП и коллагеновых волокон (1 балл).</p> <p>Стенки сосудов утолщены за счет гипертрофии гладкомышечного компонента (2 балла) и клеток эндотелия (1 балл).</p> <p>В периваскулярных зонах – скопления лимфоплазмочитарных элементов, макрофагов, УПП и коллагеновых волокон (2 балла).</p>	5-10 лет	<p>В легочной ткани – зоны ателектазов и дистелектазов (2 балла).</p> <p>В просвете альвеол и межальвеолярных перегородках - значительные скопления угольной пыли и макрофагов. Отсутствие гранулем. Умеренно выраженная коллагенизация межальвеолярных перегородок (2 балла).</p> <p>Утолщение межальвеолярных перегородок (2 балла).</p> <p>В бронхах – развитие начинающейся субатрофии эпителия (2 балла), утолщение базальной мембраны (2 балла) и собственной пластинки, гладкомышечного компонента (2 балла).</p> <p>В стенке бронхов не выявлено нейтрофильной, макро- и кониофагальной инфильтрации, отложений частиц пыли.</p> <p>Отмечался перибронхиальный склероз со скоплениями угольной пыли (1 балл).</p> <p>В легочных сосудах – гипертрофия гладкомышечного компонента (2 балла), эндотелий несколько утолщен (1 балл).</p> <p>Отмечался периваскулярный фиброз. В стенке артерий в зоне периартериального склероза и за ним – отложения частиц пыли и кониофагов (2 балла).</p>

	Плевра утолщена, инфильтрирована небольшим количеством лимфоидных элементов и частицами угольной пыли (2 балла).		Значительное утолщение плевры с массивными пылевыми отложениями (2 балла).
	Общее количество баллов: 20		Общее количество баллов: 20
12 недель	<p>В легочной ткани – уменьшение респираторной поверхности, очаги ателектазов и дистелектазов (3 балла), межальвеолярные перегородки утолщены за счет пролиферативной активности лимфогистиоцитарных элементов, фиброза, а также скопления угольных частиц (3 балла).</p> <p>В просвете альвеол также наблюдаются скопления кониофагов. Формирование мелких и средних гранулем (2 балла).</p> <p>Слизистая бронхов субатрофического и атрофического типа (3 балла), базальная мембрана и собственная пластинка утолщена (3 балла), местами не прослеживается, мышечные волокна гипертрофированы (3 балла), фрагментированы, с явлениями фиброза (2 балла).</p> <p>В перибронхиальных зонах – выраженные фибропластические изменения. Толщина фиброза сопоставима с толщиной стенки бронха (3 балла).</p> <p>Сосуды резко утолщены за счет гипертрофии гладкомышечного компонента (3 балла) и эндотелиоза (3 балла), выраженный периваскулярный склероз (3 балла).</p> <p>Плевра утолщена (3 балла), частично разволокнена, субплеврально отмечаются лимфоцитарная инфильтрация и отложения значительного количества частиц угольной пыли (3 балла).</p>	более 10 лет	<p>В легочной ткани большинство альвеол в состоянии дис- и ателектаза (3 балла), межальвеолярные перегородки значительно утолщены за счет фиброза и скопления частиц угольной пыли (3 балла).</p> <p>В просвете сохранных, дис – и ателектазных зон – наличие кониофагов (2 балла).</p> <p>В бронхах – субатрофия эпителия различной степени выраженности (3 балла), утолщение базальной мембраны и собственной пластинки (3 балла), гладкомышечных элементов (3 балла). Внутримышечный склероз и склероз собственной пластинки (2 балла).</p> <p>Развитие выраженного перибронхиального склероза. Перибронхиальный склероз включал отложения пылевых частиц и кониофагов (3 балла).</p> <p>В сосудах – резко выраженная гипертрофия гладкомышечного компонента (3 балла), эндотелий утолщен, клетки его набухшие (3 балла), муфтообразный периваскулярный фиброз (3 балла). В отдельных полях зрения зоны склероза формировали крупные участки с вовлечением сосудов и бронхов.</p> <p>Плевра утолщена (3 балла), со значительными пылевыми отложениями и значительным количеством кониофагов (3 балла).</p>
	Общее количество баллов: 37		Общее количество баллов: 37

4.2. Морфологические изменения сердца в динамике угольно-породного воздействия

Гистологическая структура сердца при исследовании контрольной группы животных полностью соответствовала норме.

Через 1 нед эксперимента в сердце животных опытной группы отмечались начальные, минимальные дистрофические изменения мышечных волокон. Часть волокон нерезко увеличена в объеме с четкой поперечной исчерченностью. Ядра кардиомиоцитов располагались в центральных участках кардиомиоцитов. Отмечались полнокровие сосудов и межмышечный отек.

Через 3 нед затравки УПП усиливались дистрофические изменения кардиомиоцитов, наблюдался очагово-диффузный лизис саркоплазмы. В межмышечных пространствах наблюдались очаги лимфоидных элементов.

Через 6 нед в сердце развалились гипертрофические изменения кардиомиоцитов. Цитоплазма части мышечных волокон имела насыщенный базофильный цвет, в некоторых волокнах встречались зернистые конгломераты, что могло говорить о белковой дистрофии. Ядра кардиомиоцитов были нормохромными, в некоторых обнаруживались внутриклеточные включения базофильного характера. 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 регистрировались дистрофические изменения кардиомиоцитов, миоцитоллизис, наблюдалась фрагментация отдельных мышечных волокон. Ядра кардиомиоцитов имели вытянутую форму, характеризовались гиперхромией; некоторые клетки были с признаками апоптоза. Отмечался умеренно выраженный периваскулярный склероз с распространением его на интерстициальную ткань (рис. 53).

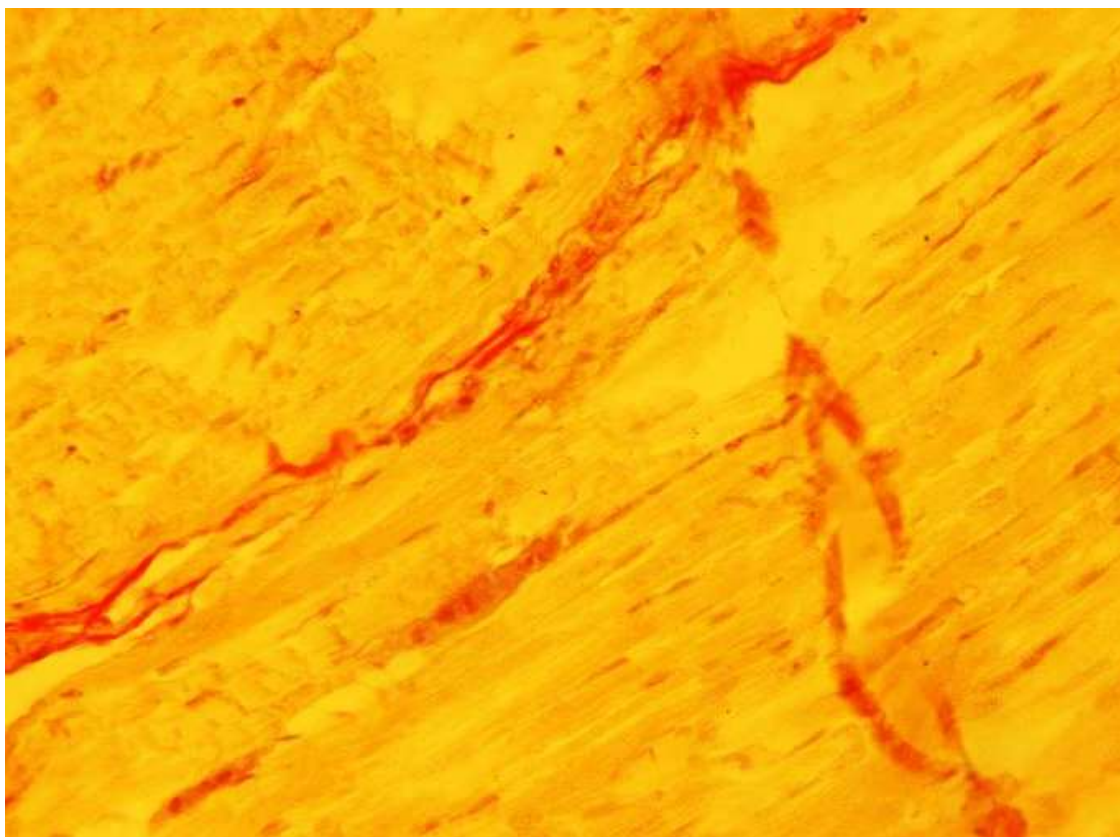


Рис. 53. Миокард крысы через 12 нед эксперимента. Периваскулярный и интерстициальный склероз. Окраска пикрофуксином по ван Гизону. Ув. 200.

4.3. Морфологические изменения сосудов органов в динамике угольно-породного воздействия

Контрольная группа экспериментальных животных характеризовалась нормальной гистологической структурой сосудов во всех органах и системах, выраженных морфологических признаков расстройства кровообращения не отмечалось.

Гемодинамическая система легких. Через 1 нед эксперимента в легких отмечалось выраженное полнокровие сосудов различного калибра. Эндотелиоциты сосудов были несколько увеличены в объеме, с гиперхромными ядрами. Базальная мембрана четко прослеживалась отмечалась ее извилистость в отдельных сегментах сосудов, медиальный слой был представлен нормальными гладкомышечными клетками. В стенке сосудов наблюдалась скудная лимфоцитарная инфильтрация. В части сосудов развивался периваскулярный отек.

Через 3 нед затравки УПП в сосудах легких сохранялись морфологических признаков расстройств кровообращения. Сосуды были утолщенные за

счет выраженной гипертрофии гладкомышечной ткани, перикалибровки сосудов, гипертрофии эндотелиоцитов. В периваскулярных зонах имелись признаки начинающегося фиброза с немногочисленными отложениями частиц УПП.

Через 6 нед отмечались значительные морфологические изменения сосудов: эндотелий был увеличен в объеме, гладкомышечные клетки были гипертрофированными, стенки сосудов были резко утолщены. В периваскулярных пространствах имелись фибропластические изменения.

Через 9 нед затравки изменения эндотелия прогрессировали, выявлялись клетки с пикнотичными ядрами, увеличенные в размерах. В периваскулярных пространствах выявлялись признаки фибропластической трансформации.

Через 12 нед манифестировали резко выраженные патоморфологические изменения. Стенки сосудов были утолщены за счет гипертрофии гладкомышечных клеток меди и изменений эндотелия (клетки были увеличены в размерах с пикнотичными ядрами, некоторые клетки имели неправильную форму, вытянуты, выступали в просвет, частично слущивались). Отмечался стаз крови и сладж эритроцитов. В периваскулярных зонах имелась лимфогистиоцитарно-макрофагальная очаговая инфильтрация, склеротические изменения, в отдельных сосудах наблюдался гиалиноз стенки.

Гемодинамическая система сердца. Через 1 нед эксперимента в сосудах микроциркуляторного русла сердца отмечались признаки нарушения кровообращения. Сосуды артериального типа были незначительно утолщенные. Эндотелиальные клетки частично гипертрофированы с относительной гиперхромией большей части ядер. Гипертрофические изменения захватывали клетки медиального слоя сосудов, размеры их были увеличены, ядра гиперхромные. Отмечалось нарушение полярности расположения эндотелиоцитов к клеткам адвентиции. Имелись признаки стаза и сладжа крови. Периваскулярные зоны были отечными.

Через 3 нед воздействия УПП нарастали нарушения кровообращения в системе сосудов микроциркуляторного русла. Отмечался сладжи эритроцитов. Эндотелиоциты были увеличены в размерах, с признаками дистрофических изменений. В медиальном слое наблюдались признаки вакуольной дистрофии гладкомышечных клеток. В периваскулярных зонах имелись фибро-

пластические изменения с немногочисленными клетки лимфоидного типа.

Через 6 нед эксперимента стенки сосудов были значительно утолщены; имелись признаки эндотелиоза (увеличивалось количество дистрофических клеток). Медиальный слой был заметно утолщен. В периваскулярных зонах имелись явления склероза.

Через 9 нед воздействия УПП изменения в гемодинамической системе сердца прогрессировали. Через 12 нед сосуды имели утолщенные стенки за счет склеротических изменений, а также усиления гипертрофии гладкомышечных клеток и эндотелиоза (клетки были увеличены в объеме, гиперхромные). В периваскулярных пространствах появлялась фиброзная ткань и очаговая лимфоцитарная инфильтрация.

Сосудистая система головного мозга и мягкой мозговой оболочки.

1-я неделя эксперимента в ткани головного мозга и оболочках характеризовалась как стадия выраженного полнокровия сосудов головного мозга и сосудов мягкой мозговой оболочки. В просвете сосудов выявлялись немногочисленные лимфоцитарные элементы. Сосуды были утолщенными, гиалинизированными с явлением плазматического пропитывания. В периваскулярных пространствах отмечался отек.

Через 3 нед эксперимента в сосудах отмечалось нарастание признаков нарушения кровообращения с явлениями стаза эритроцитов. Гипертрофия стенок сосудов была выраженной, имелся гиалиноз. Эндотелиальные клетки были набухшими, с резко гиперхромными ядрами, выступали в просвет сосудов. Имелся выраженный периваскулярный отек.

Через 6 нед эксперимента выраженность сосудистых расстройств сохранялась. В периваскулярных пространствах имелись мелкие кровоизлияния, а также инфильтрация лимфоидными элементами. Сосуды мягкой мозговой оболочки были утолщены с признаками плазморрагии. Эндотелий сосудов был набухший, выступал в просвет сосудов, с гиперхромией или гипохромией отдельных ядер.

Через 9 нед эксперимента с УПП усиливался периваскулярный отек и изменения эндотелиоцитов. Эндотелиальные клетки были с пикнотичными ядрами, увеличивались в размерах. Через 12 нед эксперимента наблюдалось неравномерно выраженное полнокровие сосудов. Сосуды оболочки были с утолщенными стенками, с признаками плазморрагии, выраженными дистро-

фическими изменениями эндотелиоцитов.

Сосудистая система печени. В сосудах печени через 1 нед эксперимента отмечался гиалиноз сосудистой стенки. Сосуды были утолщены в связи с гипертрофией гладкомышечных стенок. В периваскулярных зонах формировались минимальные склеротические изменения. В сосудах венозного типа (центральные вены) отмечались признаки резкого расширения и полнокровия с немногочисленными лимфоцитарными элементами.

Через 3 нед эксперимента с УПП в сосудах прогрессировал гиалиноз, гипертрофия гладкомышечных клеток и изменения эндотелия. В периваскулярных пространствах появлялась лимфоцитарная слабо выраженная инфильтрация.

Через 6 нед эксперимента изменения в сосудах портальных трактов носили прогрессирующий характер. Изменения эндотелия приобретали выраженный характер. Имелись признаки гипертрофии части эндотелиоцитов с гиперхромией ядер. В периваскулярных зонах регистрировался фиброз на фоне воспалительной инфильтрации. Изменения в венах были аналогичны таковым на предыдущем сроке исследования.

Через 9 нед эксперимента с УПП изменения в сосудах прогрессировали, эндотелиоциты увеличивались в размерах имели гиперхромные ядра, которые выступали в просветы сосудов. Через 12 нед эксперимента с УПП отмечалось полнокровие сосудов венозного типа с начальными признаками «заболачивания» части портальных трактов. Сосуды были с резким утолщением стенок за счет гиалинизирования, гипертрофии гладкомышечных клеток и признаков эндотелиоза. Эндотелиальные клетки были удлинённые, частично слущивались в просвет сосудов, отдельные были гипертрофированы, встречались клетки с вакуольной дистрофией. В некоторых сосудах имелись признаки инфильтрации стенок лимфоидными элементами. В периваскулярных пространствах имелся фиброз и лимфоцитарная инфильтрация.

Сосудистая система почек. Через 1 нед эксперимента отмечались минимальные расстройства кровообращения в виде полнокровия сосудов почек, включая капиллярные петли клубочков. Сосуды почек имели несколько утолщенные стенки за счет гипертрофии медиального слоя.

Через 3 нед эксперимента в сосудах почек имелись признаки морфологического изменения клеток эндотелия. Медиальный слой был с четкими

признаками гипертрофии гладкомышечных клеток. В периваскулярных пространствах отмечались отек и умеренная лимфоцитарная инфильтрация.

Через 6 нед эксперимента с УПП сосуды почек были резко утолщены за счет перикалибровки сосудов и гипертрофии медиального слоя сосудистой стенки. В периваскулярных пространствах имелся незначительный фиброз.

Через 9 нед эксперимента с УПП во всех сосудах почек имелись признаки выраженного эндотелиоза – наблюдались клетки с пикнотичными ядрами, увеличенными в объемах, часть клеток имели неправильную форму. Клетки гладкомышечного слоя были гипертрофированы значительно, часть клеток с признаками вакуольной дистрофии. В периваскулярных зонах имелся склероз, а также воспалительная инфильтрация.

Через 12 нед эксперимента с УПП сосуды почки были значительно утолщены за счет гипертрофических изменений и эндотелиоза. В периваскулярной зоне сосудов почек прогрессировали фибропластические изменения. В сосудах имелись признаки гиалиноза.

4.4. 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 перицеллюлярного отека и дистрофии. Клетки Пуркинье располагались небольшими группами симметрично астроцитарным элементам, не имели признаков поражения. В мягкой мозговой оболочке имелся невыраженный отек.

Через 3 нед эксперимента с УПП 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 гипохромны, отмечались выраженные признаки перицеллюлярного отека и начальные явления нейро-

нофагии. 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 Пуркинье носили выраженные дистрофические изменения со сморщиванием цитоплазмы и крупными зонами выпадения последних. В мягкой мозговой оболочке наблюдалась очаговая лимфоцитарная инфильтрация.

4.5. 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 пролиферация клеток макрофагальной системы. В портальных трактах наблюдались слабовыраженные фибропластические изменения; сосды были полнокровными. Балочное и дольковое строение печени было сохранено, однако, несмотря на это, имелись признаки повышения функциональной активности паренхиматозных элементов, которые проявлялись увеличением размеров ядер, просветлением последних с конденсацией хроматина. Гепатоциты имели признаки зернистой дистрофии слабо выраженного характера (рис. 54).

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

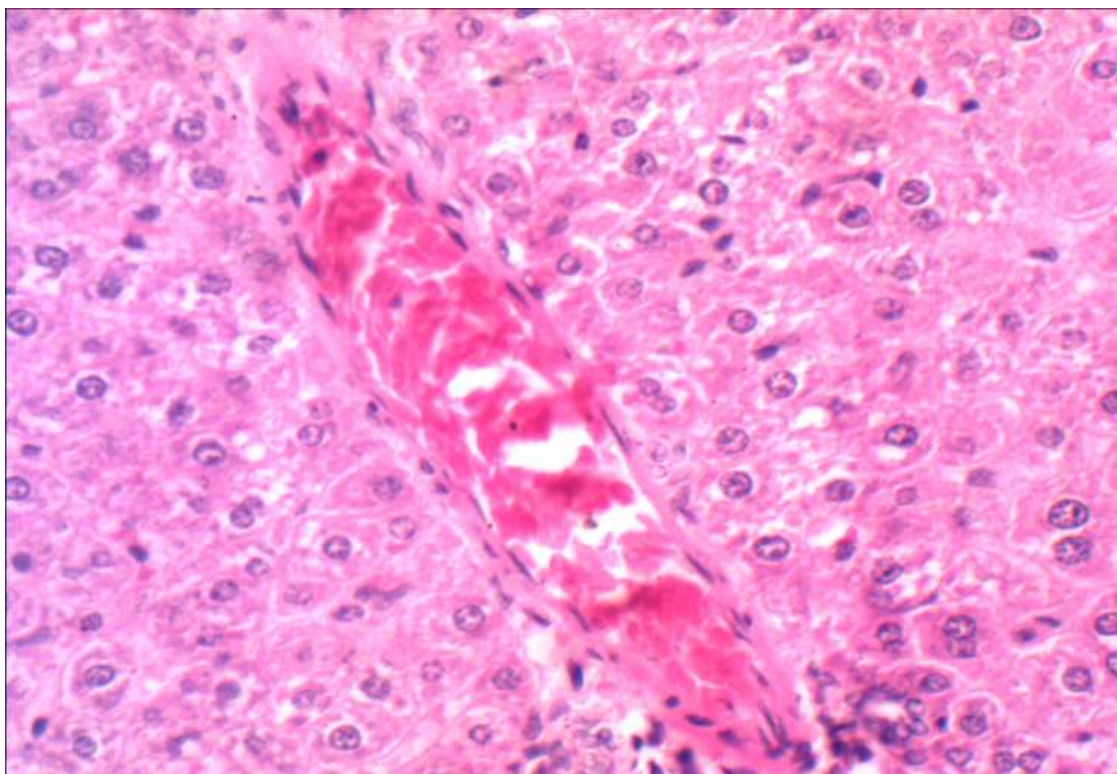


Рис. 54. Дистрофические изменения в печени крыс через 1 нед после затравки УПП. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 400.

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 паренхиматозных клетках появлялись признаки полиморфизма ядер, элементы пикноза, кариорексиса и кариолизиса. Портальные тракты увеличивались в объеме за счет инфильтрации и фиброза, сближались 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 в виде гепатоцитов с двумя ядрами. Портальные тракты были сближены друг с другом, с признаками умеренно выраженной воспалительной инфильтрации, не выходящей за пределы тер-

минальной 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.

4.6. Морфологические изменения почек в динамике угольно-породного воздействия

При исследовании почек у 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 $\times 20$ было от 14 до 16 шт. Капсула Шумлянско-Боумена была без патологических изменений. Канальцы проксимального и дистального типов были с минимальными дистрофическими изменениями белкового характера. Нефроэпителий имел форму от кубического до призматического типа с мелкими базально расположенными ядрами. В просвете части канальце имелся белковый экссудат.

Через 3 нед эксперимента с УПП в некоторых клубочках имелись признаки пролиферации клеток мезангиума сосудистого клубочка с увеличением последних. Канальцы 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 по-

чек прогрессировали. Базальная мембрана некоторых канальцев четко не прослеживалась за счет дистрофических изменений. В клетках нефроэпителия отдельных зон почек имелся пикноз и рексис ядер. Пролиферация мезангиальных клеток клубочков была более выраженной. В строме почек имелись мелкие участки нефросклероза с очаговой лимфоцитарной инфильтрацией. Отмечался также периваскулярный склероз и гиалиноз стенок сосудов (рис. 55).

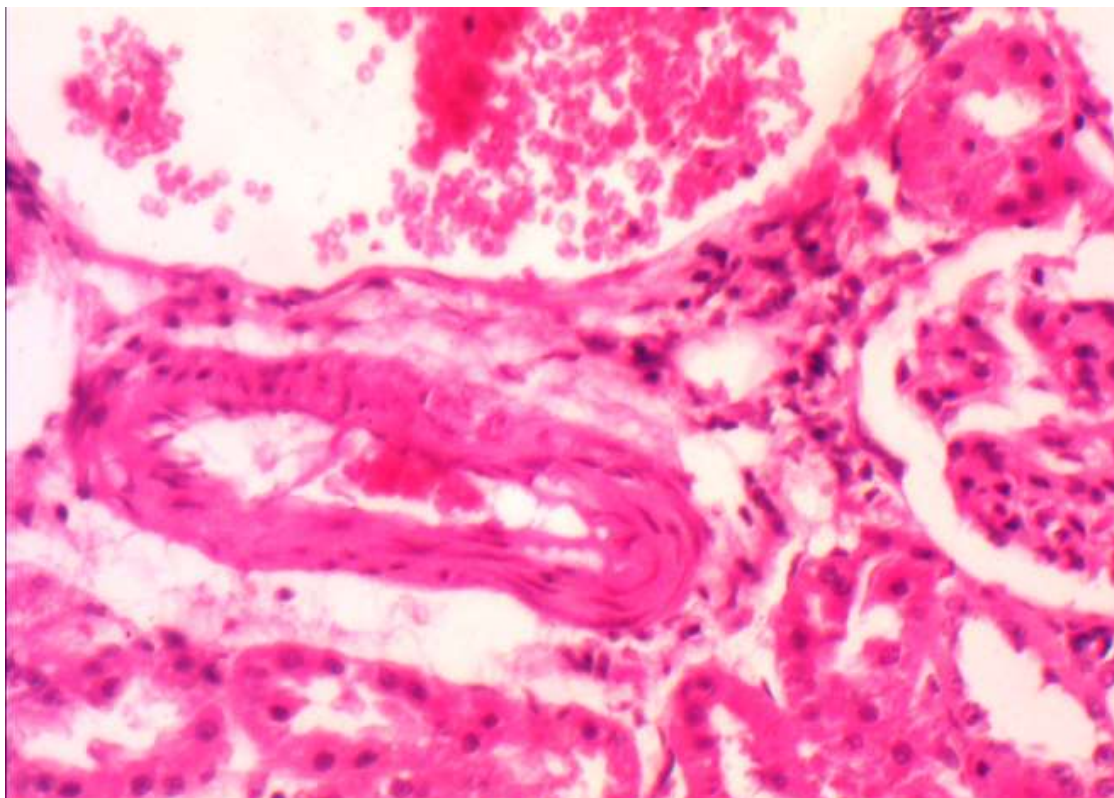


Рис. 55. Склероз и гиалиноз в сосудах почек крыс через 9 нед после затравки УПП. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 400.

Через 12 нед эксперимента с УПП клубочки были частично деформированы, несколько увеличены в размерах за счет пролиферации мезангиальных элементов. Канальцы характеризовались выраженными дистрофическими изменениями. В строме имелись участки нефросклероза и слабо выраженная очаговая лимфоплазмоцитарная инфильтрация.

Таким образом, воздействие УПП приводит к выраженному повреждению бронхолегочной системы, которое сопровождалось микроциркуляторными расстройствами, приводящими к развитию дистрофических и некробиотических изменений, ведущую роль в развитии последних играет прогрессирующая дисфункция эндотелиальной системы организма. Гемодина-

мические изменения, нарушения кровообращения в жизненно важных органах приводят к их ишемии, оказывают генерализованный повреждающий эффект на все органы и ткани.

4.7. Резюме

Длительное вдыхание УПП крысами сопровождалось системными реакциями организма, о чем свидетельствовали патологические изменения всех исследованных внутренних органов различной степени выраженности с зависимостью от длительности экспозиции:

В альвеолах легких животных через 1 нед присутствовали скопления пылевых частиц, значительное количество макрофагов, единичные гемосидерофаги, лимфоциты и эозинофилы. Через 3 нед отмечалась выраженная макрофагальная реакция с формированием единичных клеточных гранулем. Шестая и 9-я нед характеризовались скоплениями большого количества пылевых частиц с формированием относительно крупных клеточных гранулем. Через 12 нед имели место диффузные склеротические изменения, развившиеся на фоне многочисленных гранулем.

Вдыхание УПП в эксперименте приводило к развитию дистрофии кардиомиоцитов через 3 нед, а через 6 нед – к их гипертрофии. Через 9 нед в сердечной мышце наблюдалась фрагментация волокон, усиление поперечной исчерченности, миолиз, глыбчатый распад части волокон. Отмечались умеренно выраженный диффузный кардиосклероз и лимфоцитарная инфильтрация. Спустя 12 нед регистрировался диффузный мелкосетчатый кардиосклероз.

Через 1 нед эксперимента в головном мозге отмечались незначительные явления перипеллюлярного отека и дистрофии нейронов. Через 3 нед регистрировалась гиперхромия ядер отдельных нейронов. При продолжении воздействия изменения прогрессировали: усиливался перипеллюлярный отек и дистрофия, нарастали явления пикноза ядер нейронов, нейронофагии и очагового глиоза.

В печени через 1 нед эксперимента наблюдалась слабо выраженная зернистая дистрофия гепатоцитов и фибропластические изменения портальных трактов. Через 3 нед возрастала численность клеток Купфера, нарастали

изменения гепатоцитов вплоть до баллонной дистрофии, развивался фиброз с лимфоплазмоцитарной инфильтрацией портальных трактов. Через 6 нед в макрофагальной системе печени выявлялись мелкие частицы угольной пыли, прогрессировали явления портального фиброза. При более продолжительном вдыхании УПП увеличивалось количество дистрофически измененных гепатоцитов, особенно с баллонными изменениями цитоплазмы, появлялись мелкие очаги асептического некроза, состоящие из клеточного детрита, а также бесструктурных оксифильных масс с лимфо-лейкоцитарными элементами, разрасталась фиброзная ткани по ходу портальных сосудов.

Пылевое воздействие только в течение 6 нед приводило к выраженным дистрофическим изменениям зернистого характера в эпителии проксимальных канальцев почки крыс, что сопровождалось разрастанием рыхлой соединительной ткани. Дальнейшее вдыхание угольно-породной пыли вызывало усугубление дистрофических изменений эпителиоцитов канальцев, пролиферацию мезангиальных клеток клубочков с формированием мелких участков нефросклероза с очаговой лимфоцитарной инфильтрацией.

Длительное воздействие УПП на экспериментальных животных вызывало ремоделирование сосудов в разных органах, которое выражалось в гипертрофии гладкомышечных клеток и, как следствие, утолщении меди, развитии периваскулярного фиброза.

Следует отметить, что начиная с 9-й недели во внутренних органах наблюдалась диффузная и/или мелкоочаговая макрофагально-лимфоплазмоцитарная инфильтрация, редко с примесью зернистых лейкоцитов, что свидетельствовало о невоспалительной природе выявляемых патологических изменений паренхиматозных клеток и сосудов.

Таким образом, результаты патоморфологического и экспериментального исследования внутренних органов человека и животных свидетельствуют о системных и однотипных структурных изменениях, вызванных воздействием УПП. К ведущим патоморфологическим изменениям можно отнести выраженное ремоделирование сосудов внутренних органов, которое заключается в гипертрофии гладкомышечных клеток и, как следствие, утолщении меди, развитии периваскулярного фиброза.

Глава 5. 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. 53). НАМ-56+ клетки обнаруживались в диффузно узловых преимущественно периваскулярных скоплениях, а также свободно лежащими 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 53 – Результаты полуколичественной оценки содержания НАМ-56+ 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	+	++	++	+++	+++	++++

Для доказательства количественного и качественного различий макрофагального воспаления при антракосиликозе от других патологических процессов нами была применена отдельная морфометрия макрофагов в группе шахтеров и контрольной группе с выраженным бактериальным воспалительным процессом неспецифического характера.

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 хромоген-позитивного материала (НАМ-56), а также максимальный объем макрофагов были характерной особенностью для работников угольной промышленности.

Полученные результаты свидетельствуют о выраженной макрофагальной реакции на ранних этапах воздействия УПП с постепенным снижением по мере увеличения сроков пылевого воздействия и замещением этих реакций на склеротические изменения.

При повышении стажа до 6 – 12 лет изменения характеризовались умеренно выраженным фиброзом в перибронхиальных зонах и периваскулярных областях с четким отложением пылевых частиц и умеренно выраженной макрофагальной реакцией. Следует отметить определенную активность макрофагального воспаления в периваскулярных пространствах. Макрофагальная реакция в перибронхиальных и периваскулярных зонах в этой группе была умеренной (по результатам НАМ-56). Преимущественная локализация в периваскулярных и перибронхиальных пространствах отчетливо прослеживалась в легких при стаже 20 и более лет.

При исследовании гладкомышечных клеток дыхательной системы в группах шахтеров со стажем 1 – 5 лет отмечалась умеренная их гипертрофия. Десмин-, актин- и виментин-позитивные клетки выявлялись в норме в мышечных слоях бронхов, артерий и артериол малого и большого кругов кровообращения. Прокрашивание мышечных элементов было интенсивным. В группе шахтеров первых лет профессиональной деятельности экспрессия таких белков выявлялась преимущественно в топографических «регионах» обычной локализации, несмотря на фибропластические изменения в стенках артерий со склеротическими изменениями, а также за пределами последних (табл. 54). Гладкомышечные клетки были организованы в пучки, в них хорошо различались ядра.

Таблица 54 – Иммуногистохимические маркеры легочного гистиона на ранних сроках пылевого воздействия (стаж 1 – 5 лет)

Элементы гистиона	Цитокератины (СК-7, СК-8, СК-18, СК-20)	bcl-2	Е и N – кадгерины	Антитела к коллагену III типа	Антитела ЕМА для определения коллагенизации мышечной ткани	Макрофагальный антиген HAM56	Ki-67	Виментин, десмин, актин	CD34 и CD31
Эпителий бронхов	++++	-	++++	-	-	-	-	-	-
Базальная мембрана бронхов	-	-	-	++++	-	-	-	-	-
Гладкомышечная ткань стенки бронхов	-	-	++	+	+	-	-	++++	-
Межальвеолярные перегородки (МАП)	-	-	+	-	-	+++	-	-	+
Эндотелий сосудов легких	+	-	++	-	-	-	-	-	++++
Гладкомышечная ткань сосудов	-	-	-	-	+	-	-	++++	-
Перицитарные элементы сосудов	-	-	-	-	+	-	-	-	-
Зоны склероза	-	-	-	+	+	+	-	-	-

Следует отметить, что с нарастанием стажа работы развивалась гипертрофия гладкомышечных клеток, но с обязательной положительной экспрессией десмина, актина и виментина. Межклеточные контакты в мышечной ткани определялись по экспрессии N-кадгерина, интенсивность которой практически не изменялась в различных стажевых группах. Воспаления и других патологических изменений не обнаружено.

Базальные мембраны были утолщенными при окраске на коллаген IV типа, определялись признаки равномерной окраски хромогеном без признаков изменений и деструкции последней.

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 (рис. 56, 57). У шахтеров со стажем работы 1 – 5 лет виментин практически не экспрессировался в слизистой оболочке бронхов (см. табл. 54). Межклеточные контакты равномерно окрашены хромогеном при использовании антител к ЕМА и SMA, клетки четко визуализировались.

Эндотелиальная выстилка представлена несколько увеличенными клетками с четкой экспрессией эндотелиальных антигенов (CD34 и CD31). На ранних этапах пневмокониоза экспрессия носила равномерный характер со стороны эндотелиальных клеток с равномерной окраской цитоплазмы клеток внутреннего слоя сосудов и отсутствием экспрессии за пределами сосудов. Следует указать, что в исследуемых образцах ткани исключались элементы воспалительной инфильтрации острого и хронического характера, аутоиммунные процессы, а также элементы повреждения сосудистой стенки.

В периваскулярных зонах наблюдались начальные признаки фиброза с немногочисленными макрофагами, дающими положительную реакцию на НАМ-56. При исследовании пролиферативного потенциала (Ki-67) и процессов апоптоза в эпителиальных клетках и эндотелии получены отрицательные результаты.

В группах шахтеров со стажем 6 – 11 лет отмечались начальные признаки дезорганизации коллагеновой основы базальной мембраны бронхов. Волокна истончались, имели признаки «глыбчатого» распада и фрагментирования. В волокнистой основе соединительнотканых волокон отмечались хромоген-положительные зернистые структуры.

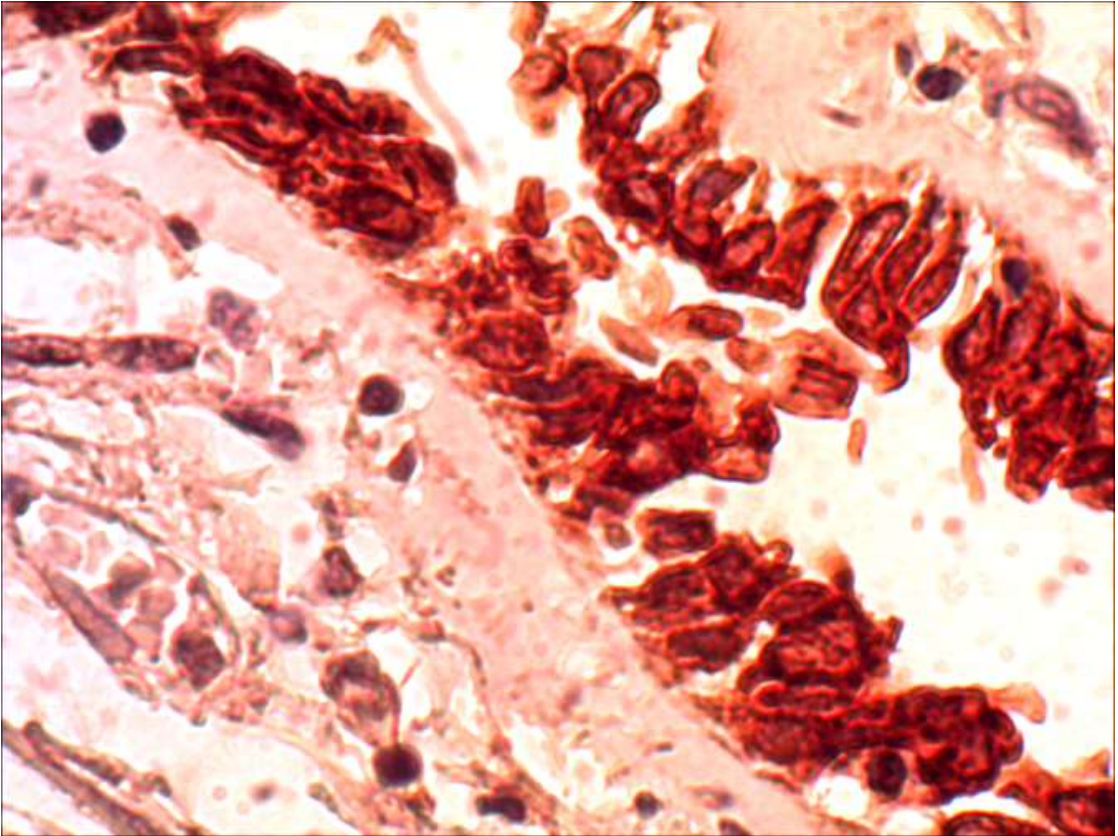


Рис. 56. Выраженная экспрессия цитокератина в субатрофичном эпителиальной слое у шахтеров со стажем работы 6 – 11 лет. Иммуногистохимическое исследование. Ув. 400.

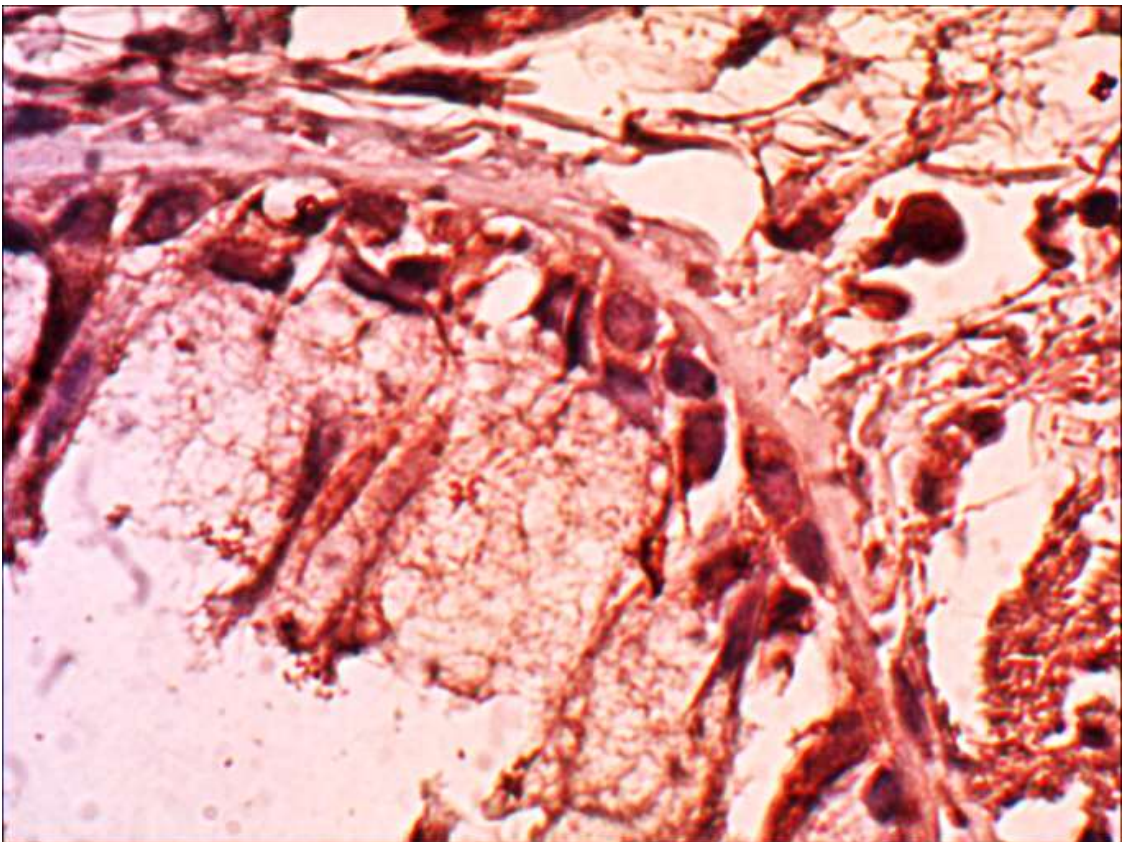


Рис. 57. Слабовыраженная цитоплазматическая экспрессия цитокератина в эпителии бронхов шахтеров при стаже работы 11 – 15 лет. Иммуногистохимическое исследование. Ув. 1000.

В ряде случаев отмечалась дезорганизация коллагенового каркаса с изменением количественных и качественных характеристик базальной мембраны. В дальнейшем с увеличением стажа до 20 лет в отдельных зонах бронхов имелись фенестры с клеточными элементами в просветах. Экспрессия коллагена III типа была умеренной (табл. 55). При работе более 20 лет в условиях УПП коллагеновые волокна гомогенизировались, несколько утолщались, детекция антител имела нечеткие характеристики.

В легких с увеличением стажа работы в подземных условиях отмечалось умеренно выраженное и значительно выраженное разрастание фиброзной ткани в мышечных дериватах сосудов и бронхов.

В указанном периоде мы наблюдали расширение участков зон склероза во внутренних органах, которые содержали новообразованные миофибробласты. Подтверждением этих данных было выявление в этих клетках экспрессии актина, десмина и виментина; такие клетки располагались в зонах склеротических изменений за пределами участков нормальной мышечной ткани.

Вероятнее всего в артериях, в отличие от бронхов, имело место интрамуральное прохождение пыли. В целом можно сказать, что преимущественная периартериальная локализация пылевых частиц встречалась чаще перибронхиальной. В то же время стенки артерий, так же как и стенки бронхов, не содержали ни нейтрофильной, ни макрофагальной инфильтрации, то есть отсутствовали признаки воспаления и признаки васкулита.

В группах шахтеров с большим стажем работы (начиная с 12 лет) в слизистой оболочке бронхов отмечалось постоянное увеличение экспрессии виментина (рис. 58, 59). 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 (рис. 60, 61).

В крупных долевых бронхах легкого экспрессия виментина была умеренной практически во всех стажевых группах с незначительным увеличением в ранних стажевых группах. При этом имелось определенное снижение окрашивания цитоплазматических рецепторных зон (EMA и SMA) в проекции фенотипически измененных клеточных сообществ с положительной реакцией на виментин и десмин.

Таблица 55 – Иммуногистохимические маркеры легочного гистиона при стаже 12 – 20 лет

Элементы гистиона	Цитокератины (СК-7, СК-8, СК-18, СК-20)	bcl-2	Е и N – кадгеринны	Антитела к коллагену III типа	Антитела ЕМА для определения коллагенизации мышечной ткани	Макрофагальный антиген НАМ56	Ki-67	Виментин, десмин, актин	CD34 и CD31
Эпителий бронхов	+++	-	++	-	-	-	-	-	-
Базальная мембрана бронхов	++	-	-	++	-	-	-	-	-
Гладкомышечная ткань стенки бронхов	-	-	+	++	++	-	-	++++	-
Межальвеолярные перегородки (МАП)	-	-	+	-	-	+++	-	-	+
Эндотелий сосудов легких	+	-	++	-	-	-	-	-	++++
Гладкомышечная ткань сосудов	-	-	-	-	+	-	-	++++	-
Перицитарные элементы сосудов	++	-	-	-	+	-	-	-	-
Зоны склероза	++	-	-	+	+	+	-	-	-

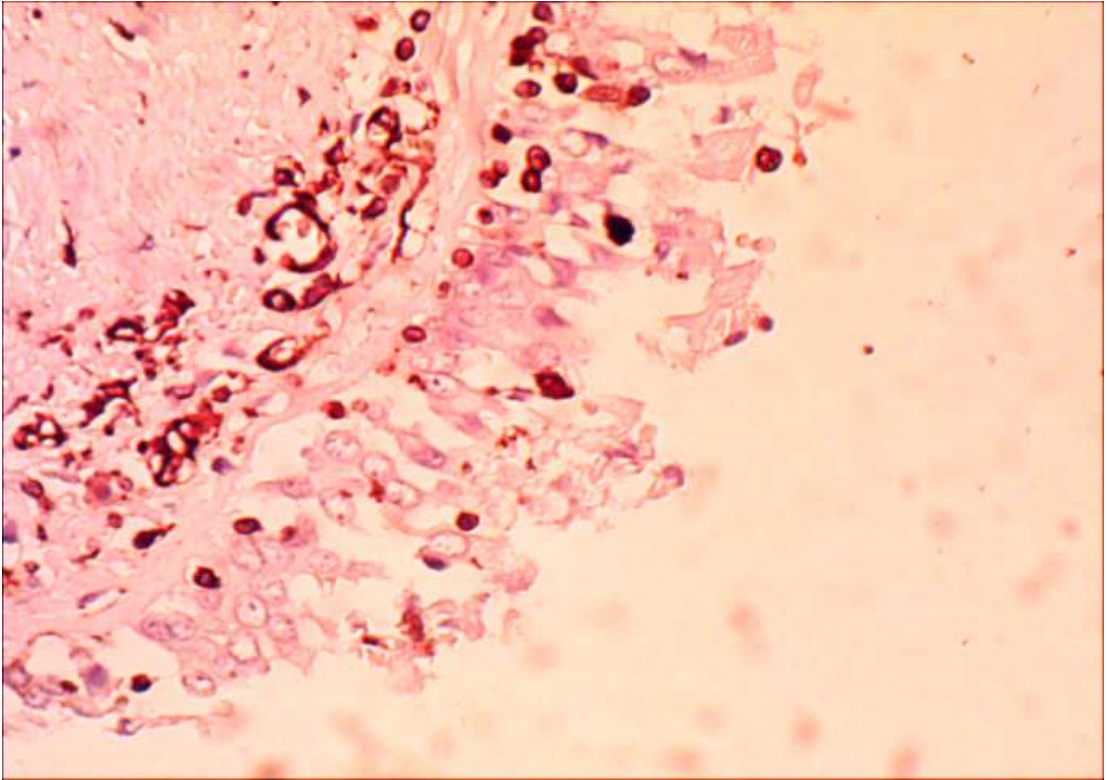


Рис. 58. Слабовыраженная экспрессия виментина в ранние стажевые сроки (6 – 11 лет) у шахтеров в слизистой оболочке бронхов. Иммуногистохимическое исследование Ув x40.

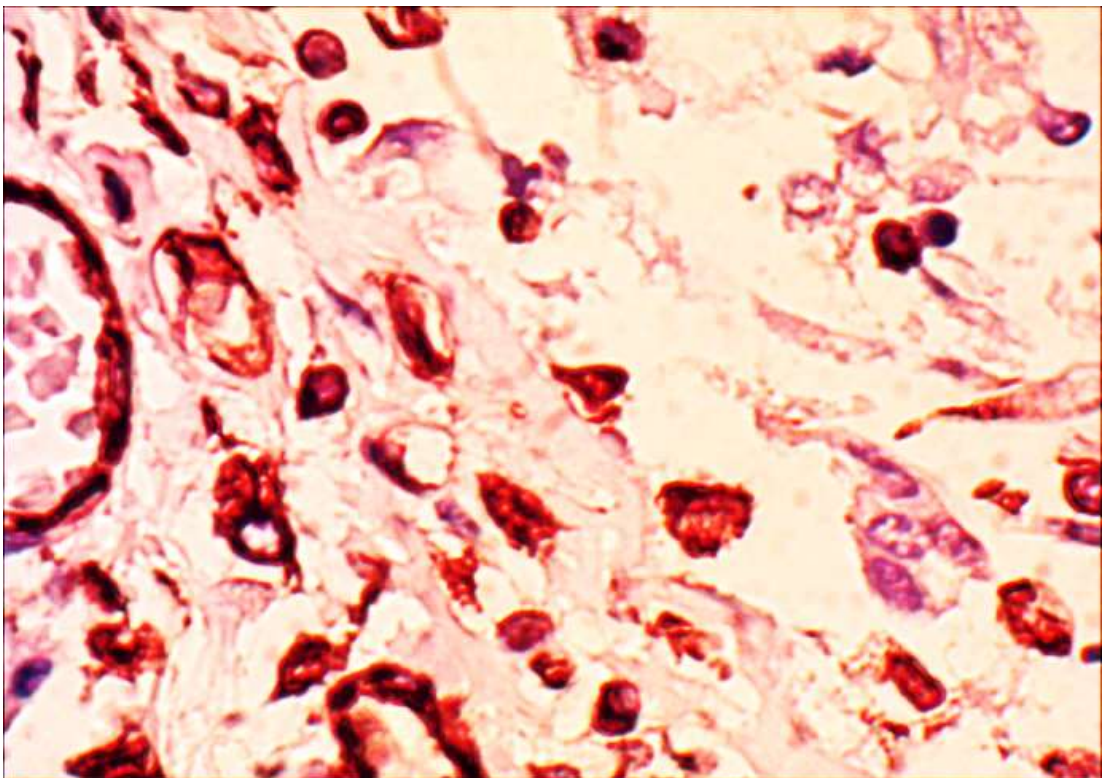


Рис. 59. Экспрессия виментина в проекции базальной мембраны бронхов, положительная детекция виментина в клетках атрофичной слизистой бронхов, экспрессия в мышечных элементах сосудов бронхов (стаж работы 15 – 20 лет). Иммуногистохимическое исследование Ув x 40.

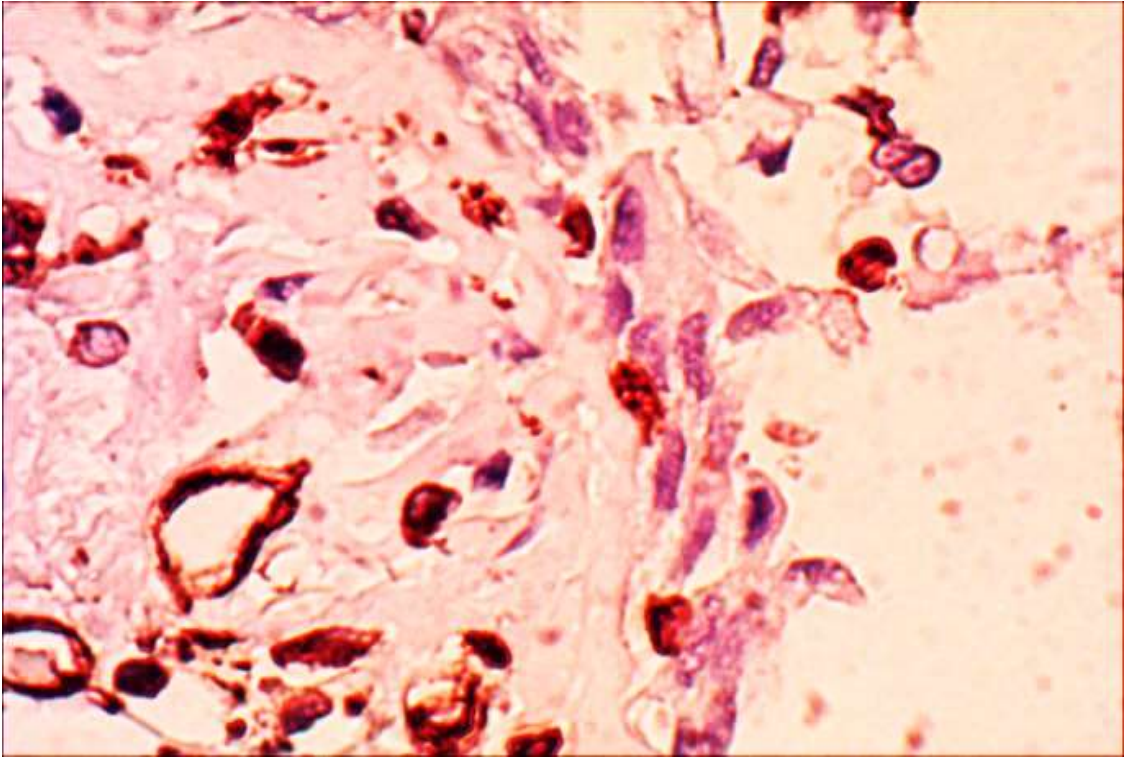


Рис. 60. Умеренная экспрессия виментина в бронхах центральных отделах легких. Иммуногистохимическое исследование. Ув. 400.

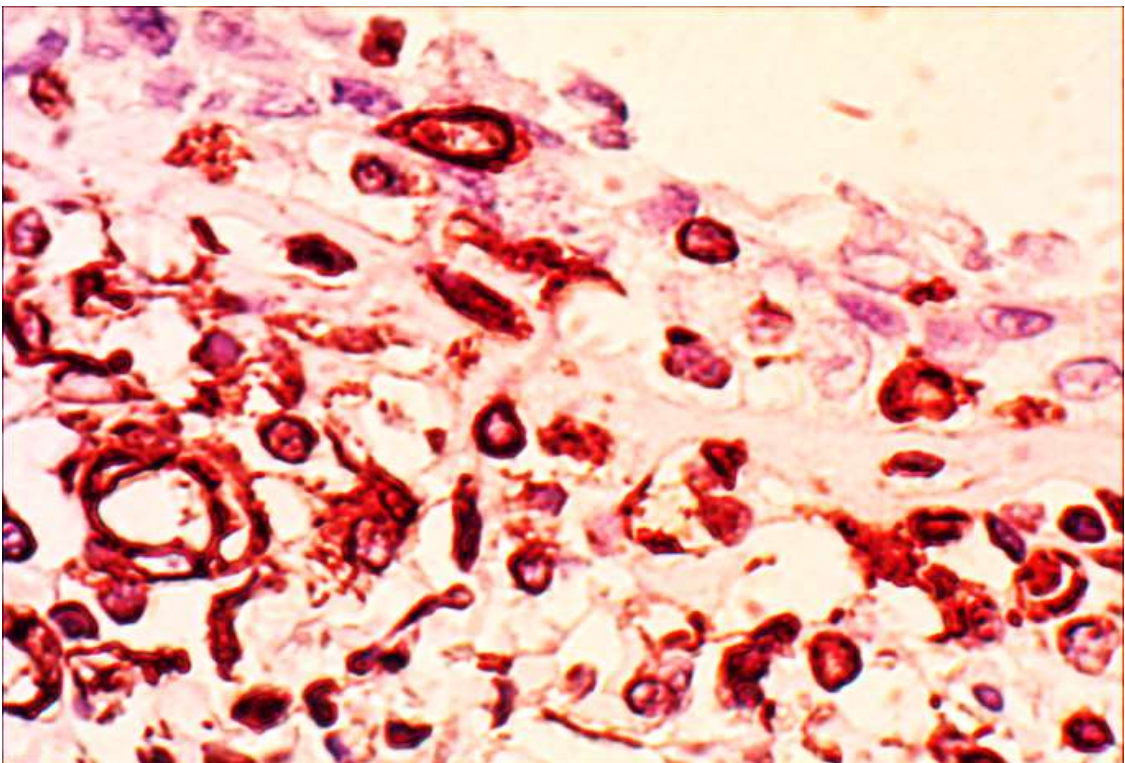


Рис. 61. Выраженная экспрессия виментина в эпителии бронхов дистального отдела легких. Иммуногистохимическое исследование. Ув. 400.

Базальная мембрана имела фестончатый извитой вид, на отдельных участках имелись признаки фенестрирования с деградацией коллагеновой основы, отмечались дезорганизация с фрагментацией гомогенного вещества коллагеновой основы. При окраске на коллаген IV типа отмечалась неравномерная экспрессия (+ и ++) на разных уровнях трахеобронхиального дерева.

Характерной особенностью большого стажа пылевого воздействия было наличие типичного резко выраженного периваскулярного склероза. В зонах склероза, выходящих за пределы сосудистого гистиона, четко определялись отдельные клетки, а также группы клеток с положительной экспрессией CD-31 и CD-34, которые часто имели вытянутую форму (рис. 62, 63). По ходу бронхов и сосудов такие клетки были в немногочисленны без формирования фолликулярных структур, характерных для иммунологических реакций.

В группах шахтеров со стажем работы более 20 лет отмечались прогрессирующие склеротические изменения. В стенках бронхов и периваскулярных пространствах количество макрофагов было закономерно снижено на фоне крупных зон склероза и гиалиноза. Выраженные гипертрофические изменения гладкомышечных клеток сочетались с частичной деформацией стенок безхрящевых бронхов, отшнуровкой элементов слизистой оболочки в зонах склероза и признаками выраженной фрагментарной гипертрофии ГМК. В стенках крупных бронхов имелись признаки замещения части мышечных волокон соединительнотканью элементами (положительная реакция к ЕМА).

Гладкомышечные клетки четко прослеживались в медиальном слое сосудов различной генерации. Отмечалась гипертрофия клеток эндотелия сосудистой стенки и признаками периваскулярного фиброза. При этом следует отметить, что экспрессия CD-31 и CD-34 выявлялась не только во внутреннем слое, но и за пределами сосудистой стенки.

У шахтеров не только в периваскулярной зоне, но и в респираторной ткани легких выявлялись диффузно расположенные клеточные скопления, состоящие из гистиоцитарных элементов различного вида и формы с примесью макрофагов, немногочисленных эозинофилов, скоплений пылевых частиц и сетчатыми структурами коллагеновых и эластических волокон. Данные элементы не характерны для нормальных легких. В условиях повышенной запыленности данные структуры можно охарактеризовать как нетипичные пылевые гранулемы.

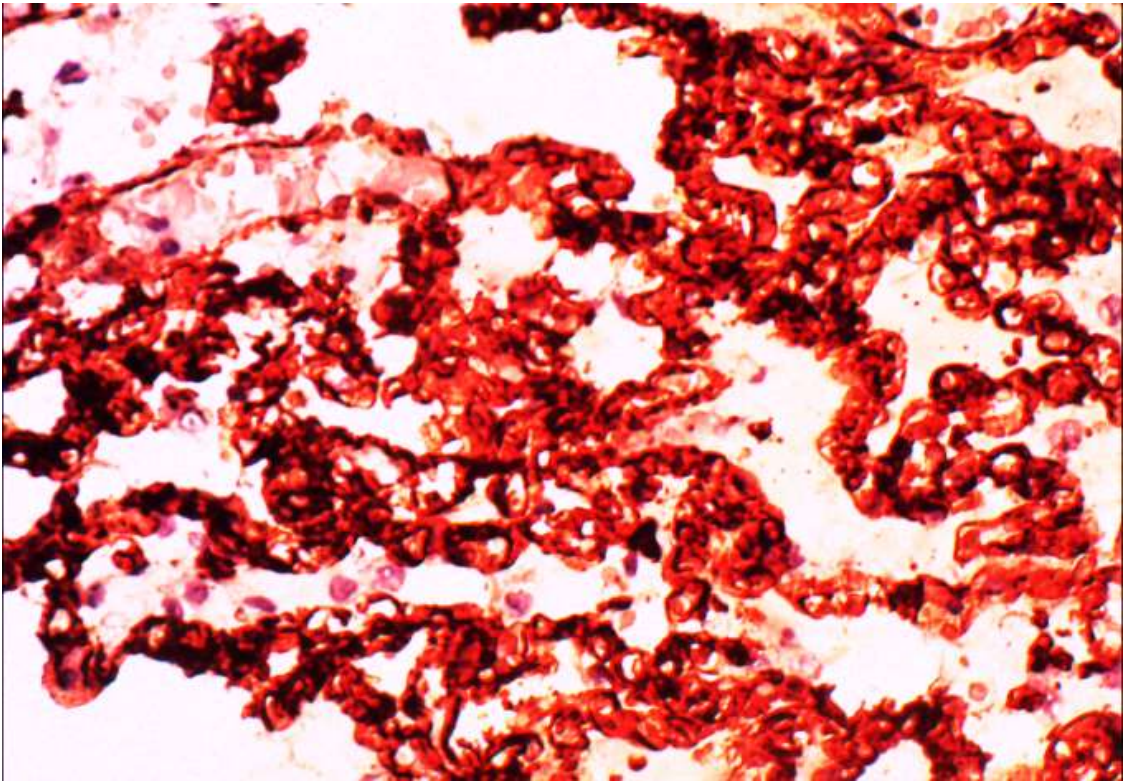


Рис. 62. Выраженная экспрессия CD 31 в паренхиме легкого шахтера из группы со стажем 1 – 5 лет. Иммуногистохимическое исследование. Ув. 400.

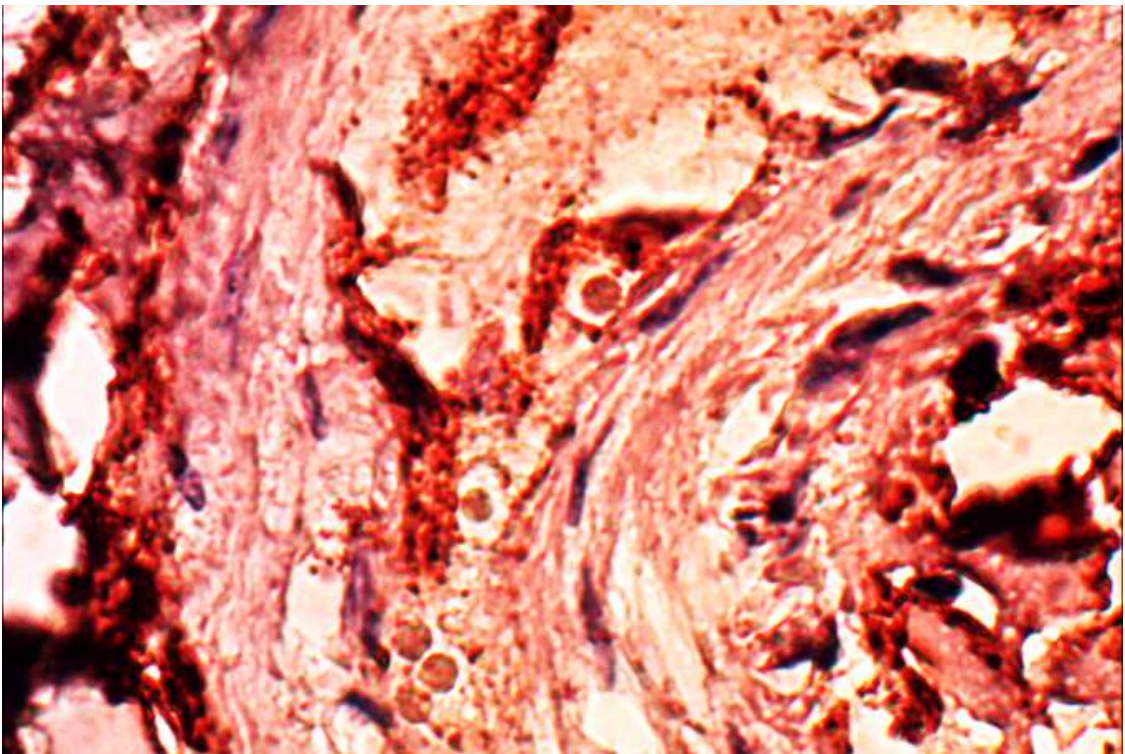


Рис. 63. Экспрессия CD 31 в стенке сосуда легкого у шахтера при стаже работы 20 лет. Иммуногистохимическое исследование. Ув. 400.

Зарегистрирована слабая экспрессия белка Ki-67 в очагах метаплазии бронхиального эпителия (рис. 64).

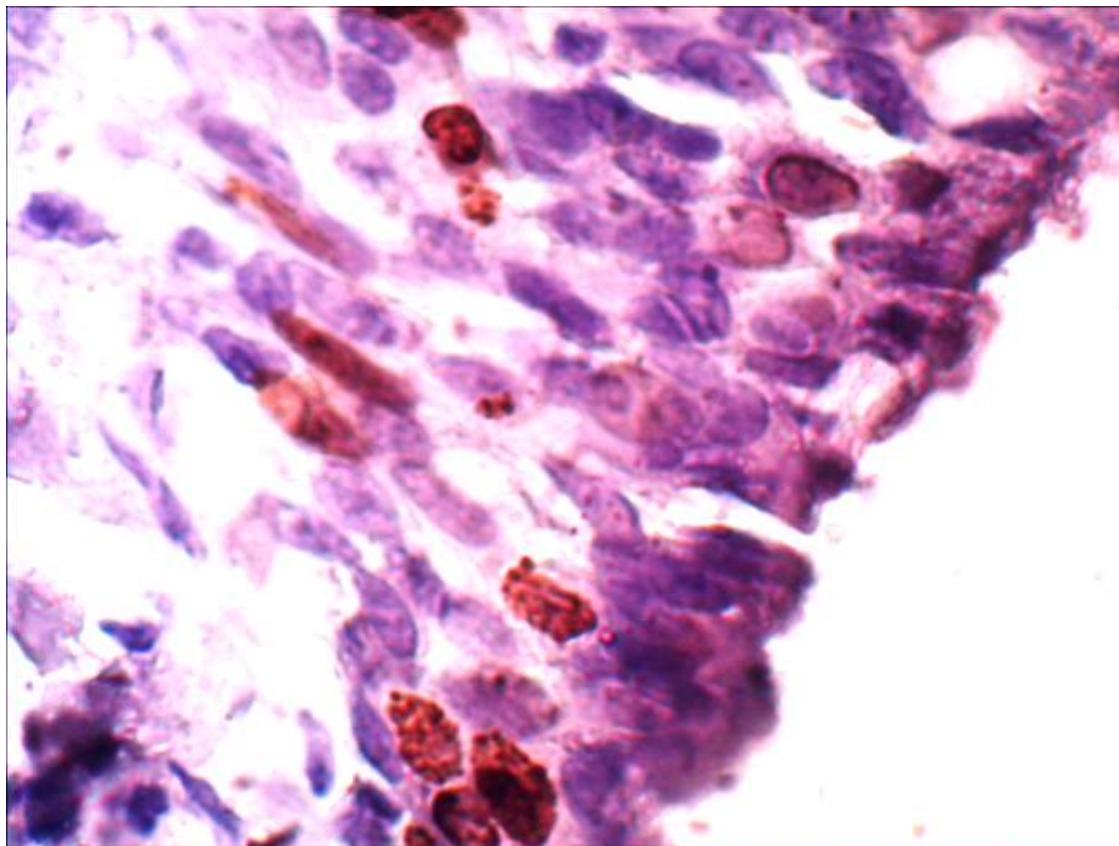


Рис. 64. Экспрессия Ki-67 в очагах метаплазии эпителия в слизистой оболочке бронха шахтера со стажем работы более 20 лет. Иммуногистохимическое исследование. Ув. 1000.

Иммуногистохимическое исследование, проведенное на аутопсийном материале и в условиях эксперимента, выявило определенные особенности в распределении макрофагов, эпителиальных клеток, эндотелиальных и мышечных элементов, фибробластов с определенной экспрессией различных антигенов (виментина, десмина и актина, определяемых по связыванию с соответствующими моноклональными антителами), которые могут быть представлены в качестве дополнительных механизмов формирования пневмокониоза. На основании этих данных также возможно делать заключение о тяжести патологического процесса: выявление 10 – 20% клеток мезенхимального происхождения в бронхиальном эпителии соответствует пылевому бронхиту легкой степени тяжести, от 21-30% – пылевому бронхиту умеренной степени тяжести, от 31% и выше – пылевому бронхиту тяжелой степени тяжести.

Глава 6. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Для изучения морфологических структурных изменений во внутренних органах у работников угольной промышленности в течение 15 лет нами была накоплена и создана оригинальная база данных, включающая различный стаж работы в подземных условиях. База данных была зарегистрирована в Государственной федеральной службе по интеллектуальной собственности за номером № 2019620436, заявка № 2019620268 от 28 февраля 2019 года. На основе полученных данных были проведены расширенные патоморфологические, гистологические, цитологические, иммуногистохимические исследования.

С помощью морфометрического анализа изучены различные структурные элементы внутренних органов (легких, сердца, печени, почек, головного мозга) с оценкой объема паренхиматозных и стромальных структур. Полученные данные в группе контроля соответствовали литературным данным, что говорило о правильно выбранной тактике и методике нашего исследования и полной состоятельности сравнительных морфометрических параметров (Автандилов Г.Г., 1998, 2002).

Выявленные объемные пылевые скопления в дыхательной системе в образцах шахтеров, несомненно, свидетельствуют об пневмокониозе. Содержание в образцах тканей включений двуокиси кремния (метод озоления по П.П.Движкову) подтверждало смешанный характер пылевой патологии с преобладанием УПП.

Отсутствие воспалительных изменений при пневмокониозе фиксировалось по гистологическим изменениям, а также дополнительно подтверждалось иммуногистохимическим исследованием. Установлено, что макрофаги пылевых частиц имели тенденцию к диффузному распространению не только в легких, но и в других внутренних органах. Следует подчеркнуть, что банального первичного воспаления при воздействии УПП, а именно лейкоцитарной инфильтрации, в исследуемом материале не обнаружено. При значительном стаже работы в условиях воздействия УПП на фоне выраженных дистрофических и компенсаторно-приспособительных процессов в печени, почках отмечались признаки иммунореактивных процессов либо грубая перестройка соединительнотканного каркаса.

Преимущественные изменения в дыхательной системе характеризовались диффузными формами и распределением пыли. Однако следует констатировать значительное поражение плевры. Поражение плевры согласуется с литературными данными о пневмокониозе, в частности, о лимфатическом ангиите как одном из современных механизмов развития пневмокониоза (Лощилов Ю.А., 1999, 2007, 2008).

Распространенность и диффузное распределение пылевых частиц формируют так называемые гранулемы пылевого генеза с морфометрическими константами, лежащими за пределами современных методов рентгенологического исследования. Гранулемы и очаговые клеточные скопления при УПП имели в среднем площади в пределах $157300,2 \text{ мкм}^2$, что при преобразовании в сфероид составляло 0,41 мм в диаметре. Полученные данные подтверждаются клиническими исследованиями при пневмокониозе (Басанец А.В., 2007).

При исследовании формирования соединительной ткани во внутренних органах обнаружена стадийность развития фиброза (коллагеновые, эластические и ретикулиновые волокна). Их динамика и элементы дезорганизации составляли системный единый фибропластический механизм.

Патоморфологические изменения со стороны эпителиальной ткани в наших исследованиях обнаруживаются уже на ранних стадиях пневмокониоза. Экспрессия виментина, десмина, актина выявлена в 12% клеток слизистой оболочки трахеобронхиального дерева (от всего объема исследуемой эпителиальной ткани бронха); при стаже работы около 30 лет экспрессия виментина, десмина и актина в слизистой оболочке бронхов различного калибра выявлялась в 31 и 34% клеток. В целом отмечалась прогрессирующая экспрессия этих белков – от (+) в ранних стажевых группах до (+++) поздних стажевых группах шахтеров.

Исходя из полученных данных, можно с достоверностью утверждать, что изолированных форм пылевого поражения бронхов, плевры клеток эндотелия и других внутренних органов нет и не может существовать. Пневмокониотические изменения во внутренних органах в сочетании с поражением сосудов малого и большого круга кровообращения являются облигатными системными маркерами для диагностики пылевой патологии на любой стадии ПК, которые должны быть использованы как диагностические критерии

оценки патологического процесса, как скрининговый метод определения пылевой патологии.

Возможность инверсии фенотипа эпителиальных и мезенхимальных клеток в условиях патологии показана в пульмонологии при изучении интерстициальных заболеваниях легких (Моногарова Н.Е., Василенко И.В., 2010; Пучинская М.В., 2015; Nieto M.A., 2009).

Взгляд на развитие идиопатических интерстициальных пневмоний с позиций фенотипических клеточных модификаций показал, что многообразие форм этой патологии по темпам прогрессии заболевания, выраженности фиброза, отсутствия ответной реакции на терапию, а также склонности к развитию опухолевых процессов зависит от глубины таких модификаций, которая определяется диапазоном репрессирующих и дерепрессирующих воздействий на генетический аппарат клетки (Пучинская М.В., 2015).

Вторым по значимости источником формирования фиброгенной ткани, по мнению других авторов (Майбородин И.В. и др., 2011), считается костный мозг, который потенциально может содержать весь набор гетерогенной популяции стволовых клеток как гемопоэтических, так и не гемопоэтических, начиная с ранних плюрипотентных до неспецифических. В наших работах было показано, что при ПК фибротические изменения имеют определенные особенности, которые не связаны с вовлечением костного мозга, а имеют характер местного фибропластического резерва. Проведенное исследование определенно позволило говорить о ряде объективных структурных и иммуногистохимических перестроек тканевых элементов, которые связаны с воздействием УПП и имеют корреляционные связи со стажем работы.

При исследовании фенотипически измененных клеток в наших исследованиях мы обратили внимание на такие морфологические константы, как форма и размер ядра, форма и размер клеток, цветность ядерного компонента, сохранность кариоплазмы и цитолеммы. В части клеток бронхов, легких, сосудов и в кардиомиоцитах при воздействии УПП мы отмечали увеличение ядерно-цитоплазматического индекса с гиперхромией ядерного компонента, неровность кариолеммы с подчеркнутой структурой ядрышек. Были четко зарегистрированы признаки положительной детекции актина и виментина (++) при малоизмененных показателях ядер и цитоплазмы. Однако эти «нормальные» структурные показатели сочетались с деструктивными изменения-

ми базальных мембран, проникновением клеток в коллагеновый слой. Подобные характеристики клеточных эпителиальных групп мы нашли в работе (Галишон П., Гертиг А., 2013).

Актуальность гистогенетических взаимоотношений между эпителием и стромой при патологии была показана еще В.Г.Гаршиным (1939). После работ А.Гаршина и А.А.Заварзина идея паренхиматозно-стромальных взаимодействий стала основой изучения закономерностей формирования адаптивно-компенсаторных реакций и общепатологических процессов (Казначеев В.П., Дзизинский А.А., 1975; Крыжановский Г.Н., 1978; Непомнящих Л.М., 1991). Обнаруженные при проведении исследований «кониотические» формирования соединительной ткани не только в участках скопления пылевых частиц в легких, но и диффузное развитие склероза и фиброза вне зон пылевой контаминации, а также развитие сосудистой патологии, атрофических, деструктивных и воспалительных процессов в других внутренних органах, может указывать на наличие истинного системного антракосиликотического процесса, а не о компенсаторных реакциях на попадание в легкие УПП.

В нашем исследовании выявлена выраженная коллагенизация межальвеолярных перегородок с частичным или полным замещением альвеолоцитов на зоны ателектазов, дистелектазов с последующим оформлением в склеротические участки. В бронхах на фоне субатрофических и атрофических изменений слизистой оболочки, деструктивных изменений базальных мембран, выраженных гипертрофических изменений гладкомышечной основы наблюдался прогрессирующий фиброз перибронхиальных зон.

Гемодинамическая система легких также претерпевала склеротические прогрессирующие трансформации в виде периваскулярных фиброзных изменений. Следует указать что в материале полностью отсутствовали признаки системного поствоспалительного васкулита, а также иммунные воспалительные реакции.

Профпатологический раздел медицины давно обратил внимание на существенные различия ПК, возникающего в условиях повышенной запылённости вдыхаемого воздуха, от банального поствоспалительного пневмосклероза. Поэтому частные формы пневмокониоза – «антракоз» (1837), «сидероз» (1867), «силикоз» (1870) – сразу приобретали весомую нозологическую обособленность. Довольно видные в пульмонологии ученые (Движков П.,

1965; Есипова И., 1975) не признавали ПК воспалительным заболеванием; другие, в унисон первым, называли его «склерозирующим мезенхиматозом» (Mosinger M., 1961).

В первой клинической работе по изучению интерстициальных заболеваний легких (Коган Е.А. и др., 2009) было показано, что в развитии пневмосклероза участвуют не только клетки воспалительного инфильтрата, но и местно образовавшиеся из миофибробласты апоптозно-резистентного фенотипа. Есть данные о невоспалительных фибротических изменениях в других органах, основанных на фенотипических модификациях (Моногарова Н.Е., Василенко И.В., 2010).

Одним из кардинальных свойств клеток мезенхимальной природы является продукция ими коллагенов, преимущественно I, III и IV типов, а также других компонентов внеклеточного матрикса, участвующих в межклеточных взаимодействиях как способе реализации мезенхимой своей морфогенетической функции. Однако для реализации своих функциональных свойств по выработке «стромальной» субстанции необходимо еще одно условие – это перенос клеток и клеточных сообществ за пределы эпителиального пласта. Но как известно естественной преградой для этих миграционных процессов выступает базальная мембрана, которая представлена непреодолимым для любых клеток слоем коллагена. Изменения базальной мембраны были единственным звеном в формировании склеротических изменений в легких и связаны с нарушением стромально-паренхиматозных взаимодействий.

Проведенные исследования базальной мембраны во всех стажевых группах шахтеров достоверно показали эти патологические изменения. В группе шахтеров с минимальной стажевой нагрузкой (1 – 5 лет) толщина базальной мембраны составляла $9,98 \pm 3,56$ мкм. При этом базальная мембрана характеризовалась равномерным, гомогенным прокрашиванием коллагеновой основы без существенных патологических изменений. В дальнейшем с увеличением стажа и с изменением стромально-паренхиматозных взаимоотношений изменялись и количественные показатели базальных мембран в сторону прогрессирующего уменьшения толщины (в группе со стажем 6 – 11 лет до $6,7 \pm 1,48$ мкм, в группе со стажем 12 – 20 лет – до $4,37 \pm 2,55$ мкм). Если говорить о степени изменений в дыхательной системе, затрагивающих и бронхи, и легкие, то именно в этот период проходили основные процессы

склероза с миграцией и фенотипической трансформацией эпителиоцитов.

При этом в базальной мембране отмечалось фенестрирование, которое обеспечивало трансбазальный переход за пределы эпителиальной ткани в периваскулярные и перибронхиальные пространства. В группе шахтеров со значительным стажем работы (более 25 лет) вновь отмечалось увеличение толщины базальной мембраны до значений, в два раза превышающих показатели более ранних стажевых групп ($13,63 \pm 4,93$ мкм).

Гипертрофические изменения гладкомышечных клеток в дыхательной системе ранее объяснялись наличием выраженной гипоксии. Согласиться с этим можно лишь частично. Наши исследования, начиная от 5-летнего стажа работы, исключали гипоксическую составляющую развития гипертрофии. Гипоксическая гипотеза легочной гипертензии объясняла гипертрофические изменения в гладкомышечных клетках как следствие сначала функциональных нарушений. Затем появлялись механизмы органической перестройки сосудистой стенки, приводящие к необратимым изменениям и склерозу. При этом все изменения в сосудистой стенке легких трактовали как компенсаторные, поскольку сниженный уровень кровообращения в суженных сосудах приводил к снижению газообмена и таким образом выравнивал перфузионно-вентиляционные соотношения, не давая развиться легочной гипертензии. Саму легочную гипертензию, которая приводила к реактивной перестройке сосудов с гемодинамическими последствиями, также связывали с компенсаторными механизмами. Однако следует отметить, что при трактовке компенсаторных реакций остаются невыясненными причинно-следственные переходы адаптации в явно выраженные патологические процессы.

Грубых препятствий в системе сосудов легких из-за УПП не определялось, поэтому широких оснований для рассмотрения пневмокониотических изменений как компенсаторных реакций тоже нет. Поэтому гипертрофические изменения в сосудах можно трактовать по аналогии с гладкомышечными клетками бронхов как нарушение стромально-паренхиматозных взаимодействий, развивающихся под влиянием *циркулирующих медиаторов кониотического процесса*. Ремоделирование сосудов дыхательной системы может быть подтверждено повышением давления в сосудах малого круга кровообращения с изменением правых отделов сердечной мышцы, которые выявляются при электро- и доплеро-эхокардиографических исследованиях.

При исследовании сосудов легких у шахтеров, так же как и в бронхах, отмечались изменения эндотелия, гладкомышечных клеток сосудистой стенки и периваскулярного фиброза. Нами описаны морфологические признаки фенестрации эндотелиального монослоя и при проведении иммуногистохимического исследования выявлены четкие маркеры клеток эндотелия за пределами сосудистого русла. Данный факт может подтверждать признаки нарушения единства эндотелиального барьера.

Экспрессия CD-31 и CD-34 определялась в периваскулярных пространствах среди адвентициальных элементов. В процессах фиброобразования, наряду с клетками эндотелия (+CD-31 и +CD-34), выявлялись признаки активности гладкомышечных клеток медиального слоя сосудов. На ранних стадиях пневмокониоза экспрессия носила равномерный характер с равномерной окраской цитоплазмы клеток внутреннего слоя сосудов и отсутствием экспрессии за пределами сосудов. Однако в последующем (стаж работы 12 – 20 и более 20 лет) четко выявлялись признаки этой экспрессии в периваскулярных пространствах с увеличением количества этих клеток (++)CD-31 и ++CD-34). Следует указать, что в исследуемых образцах ткани при этом исключались элементы воспалительной инфильтрации, а также травматизация сосудистой стенки.

Клинические данные о метаболической и пролиферативной активности эндотелиоцитов и элементов дыхательной системы позволили ряду авторов (Платонов А.В. и др., 2014) говорить о ведущей роли капилляра легочной ткани во взаимоотношениях между ними. Кровеносный капилляр является главным пусковым элементом, отвечающим за программную организацию субклеточных, клеточных и тканевых регенерационных и пролиферативных процессов, т.е. различных стромально-паренхиматозных взаимоотношений (Екимовских А.В. и др., 2013).

Наблюдаемые в наших исследованиях нарушения в сосудах микроциркуляторного русла с включением в эти процессы клеток эндотелия отмечались во всех внутренних органах. В целом, индуцируемые дисфункцией эндотелия склеротические процессы в легких приводят к ремоделированию сосудов малого круга кровообращения, неоангиогенезу и, как следствие, к прогрессированию фиброза с развитием в последующем легочной гипертензии.

Особо следует сказать о процессах, предваряющих или предопределя-

ющих основные склеротические изменения. К таким факторам можно отнести атрофические изменения слизистых оболочек или атрофические изменения эпителия. Изменения, которые можно проследить по всему трахеобронхиальному дереву – от хрящевых бронхов до терминальных бронхиол. Изменения бронхов заключались в развитии субатрофии на ранних стадиях и атрофии на поздних стадиях трудовой деятельности, потери складчатости слизистой оболочки, утолщении, а затем и истончении базальных мембран бронхов и собственно гладкомышечных клеток, гипертрофии слизистых желез и гипертрофии гладкомышечной ткани средней оболочки бронхов, явлениях перибронхиального фиброза. Полученные данные аутопсийных исследований согласуются с данными литературы по ПК (Движков П.П., 1965; Райхлин Н.Т., 1970; Штукин Э., 1985; Малашенко А.В., 2006).

Развитие многочисленных патоморфологических процессов в бронхах носило генерализованный характер с поражением всего бронхиального дерева по протяженности, а не отдельных его сегментов, как отмечается у отдельных авторов (Мишлишников В.В., Иванова И.С., 1996).

Атрофия эпителиального пласта слизистой оболочки бронхов, изменения базальной мембраны, а также отсутствие гнойного воспалительного процесса в стенке бронхиального дерева позволяют говорить о так называемой первичной атрофической бронхопатии в ответ на воздействие УПП.

Для выяснения причин развития атрофической составляющей при ПК можно предположить, что она связана с перестройкой микроциркуляторного русла бронхов. Атрофические изменения при этом находятся в прямой зависимости от редукции и перикалибровки сосудов микроциркуляции. Наши данные согласуются с данными литературы (Непомнящих Г.И., Непомнящих Л.М., 1997; Непомнящих Г.И., 2005), основанными на изучении хронических бронхитов. Описываемые в литературе признаки бронхиальной обструкции (Есипова И.К., Крючкова Г.С., 1975) чаще всего относили на счет гипертрофии гладкомышечных клеток терминальных отделов бронхов как компенсаторно-приспособительной реакции для увеличения проходимости воздушной струи на выдохе. Теоретически можно предположить, что скопление большого количества слизи в просветах бронхов могло повлиять на гладкомышечные клетки. Однако, как известно, пылевые бронхиты не характеризуются как бронхиты с продуктивной гиперреакцией слизистой оболочки. Клиниче-

ские данные по пылевым бронхитам, наоборот, протекают с клиникой скудных выделяемых из бронхов с отсутствием продуктивного кашля.

Сегодня можно констатировать, что существуют обстоятельства, которые не способствуют формированию единой концептуальной платформы, объединяющей все накопленные научные знания о ПК.

Следующим важным обстоятельством является клиническое изучение ПК, начиная со стадии его рентгенологической манифестации, то есть фактически с финала пневмокониотического процесса.

В отечественной литературе патоморфологические исследования клинического ПК на начальных его стадиях представлены в немногочисленных работах (Движков П.П., Эльяшев Л.И., 1960; Райхлин Н.Т., Шнайдман И.М., 1970; Седов К.Р. и др., 1973; Штукин Э., 1985; Петров М.А., Линцов А.Е., 1998; Малашенко А.В., 2006). Секционные судебно-медицинские экспертизы работавших шахтеров, погибших от случайных причин, однозначно не выявляют гистологические признаки ПК, которые остаются не диагностированными в большинстве случаев.

Наши данные по детальному изучению структурных вариаций ПК подтверждает практически полное отсутствие данной нозологии в клиническом и судебно-медицинском диагнозе, несмотря на выраженные аутопсийные морфологические изменения во внутренних органах.

Компьютерная томография высокого разрешения, хотя и увеличивает в среднем на 50% диагностику ПК по сравнению с рутинным рентгенологическим исследованием легких, но, тем не менее, все равно диагностирует ПК также на стадии развития склеротических изменений. Поэтому считающаяся в профпатологии патогномичность для ПК только рентгенологических признаков обеспечивает лишь диагностику его поздних стадий. Как известно из литературных источников, на шахтах с высоким содержанием свободного диоксида кремния в разрабатываемых горных породах определяется более короткий срок развития пылевых заболеваний – 15 лет. На отдельных предприятиях имеют место случаи диагностики легочной патологии при высокой запыленности на рабочих местах – у бурильщиков, проходчиков при стаже работы до 10 лет (Чеботарев А.Г., 2018).

Теоретические воззрения на развитие пневмокониотического процесса не всегда находили подтверждение и в наших исследованиях. Не нашли убе-

дительных данных положения о наличии лимфатического ангиита в легких. При этом имело место расширение части лимфатических сосудов в плевре с явлениями склероза, но без выраженных скоплений угольной пыли. Не всегда зоны склеротической ткани легких содержали пылевые включения, сосуды с выраженными изменениями стенок практически были свободны от пылевых частиц. Пылевые перилимфангииты также не были выявлены.

Таким образом, в наших исследованиях мы не получили четких доказательств о ведущей роли лимфатического ангиита в генезе ПК, предполагаемого в работах прошлых лет (Лоцилов, 2007). Хотя отрицать значение лимфодренажной системы нельзя в связи с поражением и резкими изменениями плевры как основного элемента удаления инородных частиц, в том числе и УПП. По нашим морфометрическим данным, развитие пылевого поражения с наличием мелкоочаговых пылевых гранул в легких отмечалось при любом стаже у шахтеров. Начало пневмокониотического процесса наблюдалось практически сразу с началом воздействия УПП на организм и прогрессировало по мере увеличения стажированности в связи с постоянным присутствием пылевого фактора. Наши данные согласуются с данными авторов, занимающихся пылевой патологией (Чеботарев А.Г., 2018).

Если говорить о нозологических единицах и классификациях, применяемых в современной литературе и МКБ-10 при низких концентрациях в ингалируемой пыли кристаллических частиц, прежде всего кварца, чаще всего развивается так называемый антракоз. При достаточно высоких концентрациях кристаллических частиц кварца (более 5 – 10%) развивается антракосиликоз (Суханов В.В. и др., 1981; Артамонова В.Г., Фишман Б.Б., 2001). Характерная черта для угольных предприятий Кузбасса – это интенсивное пылеобразование, которое наблюдается при буровзрывных и проходческих работах, где запыленность воздуха составляет от 260 до 1100 мг/м (т.е. превышает ПДК в сотни раз). При этом возникает закономерный вопрос. Какое влияние оказывает производственный фактор на заболеваемость и смертность шахтеров? Если с заболеваемостью дело обстоит более или менее понятно, эти данные нашли свое отражение в обзоре литературы, то вопрос о летальности от ПК остается нераскрытым.

Неизвестно о таких нозологических единицах, как J60, J62, J63, J63.8, J64 в структуре летальности в Кузбассе, т.е. заболеваний, связанных с пыле-

вым воздействием на организм профессионального генеца. Как известно, Кузбасс является основным угледобывающим регионом страны и многие районы Кемеровской области являются преимущественно шахтерскими градообразующими моногородами. Данное утверждение основано на собственном опыте работы, которое включает в себя обработку аутопсийного материала по Кемеровской области в течение более 15 лет. Анализ этих данных позволяет констатировать, что ПК угольщика полностью отсутствует в структуре как клинических, так и патологоанатомических диагнозов (основных, комбинированных). По сути дела, никакого влияния ПК не оказывает на татаногенез, даже при условии подземной работы свыше 20 – 30 лет.

Изменение внутренних органов при воздействии УПП указывает на наличие определенной стадийности в развитии ПК, которую мы проследили в наших исследованиях. Стадийность ПК также признается большинством исследователей. По мнению Б.Т.Величковского (2003), сдержанно относящегося к стадийному течению ПК, в течение довольно продолжительного времени (в пределах 10 – 15 лет) в организме происходит накопление массы пыли и нарастание оксидативного напряжения, которое стабилизируется прогрессирующим уровнем активности антиоксидантных систем организма. В дальнейшем после нарастания критической массы, превышающей объем антиоксидантной системы, состояние оксидативного равновесия перерастает в проявления оксидативного стресса, который запускает механизмы фибропластического процесса. Наши исследования с учетом различного стажа работы, а также клинические данные Ю.А.Лощилова (1998, 1999, 2007, 2008) о стадийном течении ПК согласуются с современными представлениями о ПК.

При исследовании многочисленных гистологических препаратов различных органов и систем обращает на себя внимание, что появление и развитие зон склероза происходит не только в местах скопления УПП, последние также диффузно развиваются в межальвеолярных перегородках, в периваскулярных и перибронхиальных пространствах, порталных трактах и межмышечных зонах сердечной мышцы, формируют очаги тубулоинтерстициального формирования соединительной ткани (ТИК). Выраженность склеротических изменений в данных структурных элементах может говорить о развитии системного пневмокониотического процесса, не только с позиции реактивного разрастания соединительной ткани, но и с позиции диагностиче-

ских критериев, отвечающих на вопрос специфичности фибропластических изменений в ответ на воздействие УПП.

Содружественные изменения сосудов внутренних органов, поражение бронхов в виде атрофии слизистой оболочки бронхиального дерева, дистрофические изменения паренхиматозных элементов печени, головного мозга, почек и сердца могут рассматриваться как системные процессы при воздействии УПП, при которых патоморфологические изменения в них являются начальными и специфическими проявлениями ПК.

Проведенные экспериментальные исследования при затравке животных УПП подтвердили предполагаемые системные поражения у шахтеров.

Говоря о системности изменений, следует указать, что патологический процесс имел характер поражения на тканевом, органоидном и организменном уровне, включая не только поражения систем, но и изменения подсистем отдельно выбранной структуры. В качестве наглядного примера системного изменения можно привести изменения гладкомышечных клеток. В наших исследованиях гладкомышечные клетки различных тканевых структур (бронхи, стенки сосудов артерий и вен разных органов и систем) были гипертрофированными. В литературе объяснением гипертрофических изменений гладкомышечных клеток были теоретические воззрения о связи гипертрофии с вторичной легочной гипертензией при заболеваниях легких.

В наших исследованиях гипертрофия гладкомышечных клеток не имела связи с гипоксией, которая подтверждается клиническими данными отсутствия выраженной дыхательной недостаточности у шахтеров. Рассматривать гипертрофию гладкомышечных клеток как компенсаторный механизм нельзя, т.к. никаких морфологических препятствий в гемодинамических отделах сосудистой системы не было выявлено.

В печени имелись четкие признаки дисметаболических повреждений паренхиматозных элементов с коллагенизацией портальных трактов от минимальной степени в ранних стажевых группах (1 – 5 лет) до предцирротических состояний в группах шахтеров со стажем более 20 лет. Следует подчеркнуть, что аналогичные данные были получены экспериментальным путем на животных с различными периодами затравки. При этом были полностью исключены токсические факторы воздействия на организм. Подтверждением последних было полное морфологическое отсутствие маркеров ви-

русного, токсического факторов.

В сердечной мышце также имелись признаки мелкосетчатого кардиосклероза некоронарогенного характера, выраженные гипертрофические и дистрофические изменения кардиомиоцитов, отложения липофусцина. При детальном исследовании периваскулярных очагов склерозирования обращал на себя внимание аналогичный характер изменений с другими внутренними органами и системами. В периваскулярных зонах отмечалась характерная, положительная детекция моноклональных антител к CD32, CD34. В медиальной оболочке сосудов отмечались прогрессирующие гипертрофические изменения.

В почках шахтеров также имелись изменения, которые характеризовались появлением склеротических поражений, которые с достоверностью можно отнести в разряд тубулоинтерстициальных поражений. По данным нашего исследования, опирающегося на клинический и экспериментальный материал, можно констатировать, что со стороны мезангиального матрикса клубочков и нефроэпителия имелись изменения, в виде мелкоочаговых зон склероза, ремодуляции сосудов почек с периваскулярными склеротическими участками. Объяснить гистогенетические механизмы данных изменений можно с позиций фенотипических модификаций. Почечные поражения при воздействии УПП в последнее время подчеркиваются многими авторами (Федорущенко Л.С. и др., 2006; Потеряева Е.Л. и др., 2007; Шпагина Л.А. и др., 2007; Плоткин В.Я. и др., 2001), что согласуется с нашими данными.

Предикторность именно тубулоинтерстициального фиброза в развитии и прогрессировании ХПН вне зависимости от нозологической принадлежности нефропатий (гломерулонефриты, сахарный диабет, гипертоническая болезнь, трансплантационная нефропатия) одни и те же. При нефропатиях условия микроокружения клетки (активные формы кислорода, биологически активные вещества, внеклеточный матрикс и т.п.) такие же, что и при эпителиально-мезенхимальном переходе (ЭМТ) – те же цитокины, особенно тромбоцитарный и трансформирующий факторы роста (PDGF и TGF- β 1), молекулы сигнальной трансдукции и регуляторы транскрипции. Иммуногистохимические маркеры ЭМТ и миофибробласты в зонах нефросклероза позволили с середины 1990-х годов говорить об эпителиально-мезенхимальном переходе как об одном из звеньев патогенеза нефросклероза (Hay E., Zuk A., 1995;

Hewitson T., Becker G., 1995; Strutz F., 1995).

Концепция эпителиально-мезенхимального перехода в развитии тубуло-интерстициального фиброза, озвученная в нефрологии 20 лет назад, разделяется далеко не всеми, о чем пишут П.Галишон и А.Гертиг (2013) Публикаций по эпителиально-мезенхимальному переходу в отечественной медицине относительно поражения почек явно недостаточно.

Однако следует указать, что сегодня патология почек при ПК пусть робко, но все же начинает освещаться и в профпатологической литературе с описанием случаев воздействия пылевого фактора на состояние мочевыделительной системы. По данным ряда авторов (Ибраева Л.К., 2004; Любченко П.Н., 2004; Кузьмина Л.П. и др., 2008; Chong S. et al., 2006, Цикаленко Е.А., 2019), встречаются изменения, которые затрагивают внутренние органы, подверженные воздействию промышленной пыли как барьерных тканей, функционирующих на границе раздела внутренней (организм человека) и внешней (производственной) сред, обеспечивающих нормальный гомеостаз организма. Полученные нами клинико-экспериментальные данные при изучении патологии почек, связанной с воздействием УПП, полностью согласуются с мнением некоторых авторов и могут подтверждать системность поражения при воздействии УПП (Любченко, П. Н., 2000; Ибраева Л.К., 2005).

Основополагающей научной концепцией для поиска общепатологических закономерностей, по мнению различных авторов (Гаршин В.Г., 1939; Заварзин А.А., 1953; Целлариус Ю.Г., 1964; Крыжановский Г.Н., 1978; Непомнящих Л.М., 1991), является идея стромально-паренхиматозных взаимодействий как объединяющий механизм развития и сохранения его на всех этапах эволюции и онтогенеза.

Выявленные у шахтеров морфологические проявления атрофической бронхопатии, системные гемодинамические нарушения в сосудах не только легких, но и внутренних органов, эндотелиальная дисфункция, отложения липофусцина в сердце, реактивные фибропластические изменения в почках, печени являются достоверным признаком системного процесса при ПК.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведено патологоанатомическое изучение внутренних органов погибших шахтеров с разным стажем подземной работы (100 случаев судебно-медицинских экспертиз шахтеров, 50 из которых погибло одновременно во время работы в шахте при техногенных катастрофах). В комплекс основных методов входили макроскопическое и микроскопическое изучение, морфометрический и иммуногистохимический анализ.

С целью объективности диагностики пневмокониотического процесса проведено сравнение морфологических данных, полученных при заправке УПП лабораторных животных, с гистологическими исследованиями аутопсийного материала погибших шахтеров. Степень выраженности морфологических изменений в экспериментальных группах оценивали полуколичественным методом по балльной системе: 0 баллов – отсутствие изменений, 1 балл – минимальные, 2 балла – умеренно выраженные и 3 балла – выраженные изменения

В легких шахтеров со стажем работы в подземных условиях 1 – 5 лет выявлены несколько расширенные альвеолярные ходы с небольшим утолщением межальвеолярных перегородок (МАП) по сравнению с контрольной группой. В респираторном отделе легких встречались мелкие зоны ателектазов и дистелектазов, часть альвеолярных ходов формировала мелкие эмфизематозно измененные сегменты незначительного размера. В бронхах различных генераций обнаруживались начальные изменения толщины слизистой оболочки и мышечного слоя, изменения базальной мембраны и подслизистого железистого аппарата. Выявлено утолщение стенок сосудов разного калибра за счет гипертрофии гладкомышечных клеток и увеличения площади эндотелиоцитов.

При повышении стажа в группе шахтеров 6 – 12 лет изменения характеризовались умеренно выраженным фиброзом в перибронхиальных зонах и периваскулярных областях с четким отложением пылевых частиц и умеренно выраженной макрофагальной реакцией.

В легких шахтеров со стажем работы 12 – 20 лет выявлялись пылевые гранулемы, которые имели мелкие и средние размеры, с диффузно-очаговым характером распространения. При проведении ежегодных медицинских профосмотров у большинства шахтеров данные структурные элементы не опре-

делялись. В более поздние сроки (более 20 лет работы, а у некоторых шахтеров и ранее) пылевые гранулемы носили характер сливных конгломератов относительно больших размеров (более 5 мкм) с преимущественным формированием так называемых «зрелых» гранулем, состоящих из сформированных резко утолщенных, тесно переплетающихся коллагеновых волокон без клеток и тканевых элементов бронхов и легких. В зонах сформированных пылевых гранулем практически всегда имелись лентовидные пылевые скопления, а также немногочисленные преимущественно мелкие сосуды с дегенеративными изменениями гладкомышечной ткани и клеток эндотелия.

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, состоящими из тесно переплетающихся коллагеновых волокон с множественными пылевыми частицами, формирующими крупные зоны с вихревыми расположениями последних. В стенках бронхов и периваскулярных пространствах количество макрофагов было закономерно снижено на фоне крупных зон склероза и гиалиноза. Выраженные гипертрофические изменения гладкомышечных клеток сочетались с частичной деформацией стенок безхрящевых бронхов, отшнуровкой элементов слизистой оболочки в зонах склероза.

В печени погибших шахтеров нами выявлены четкие признаки повреждений паренхиматозных элементов с коллагенизацией портальных трактов от минимальной степени в ранних стажевых группах (1 – 5 лет) до предцирротических состояний в группах шахтеров со стажем более 20 лет. Следует подчеркнуть, что аналогичные данные были получены экспериментальным путем на животных с различными периодами затравки. При этом были полностью исключены токсические факторы воздействия на организм. Подтверждением последних было полное морфологическое отсутствие маркеров вирусного, токсического факторов.

В сердечной мышце также имелись признаки мелкосетчатого кардиосклероза некоронарогенного характера, выраженные гипертрофические и дистрофические изменения кардиомиоцитов, отложения липофусцина. Липофусциновый компонент носил характер специфического – регистрировался

именно у шахтеров различных стажевых групп. У лиц до 60 лет отложения липофусцина в цитоплазме кардиомиоцитов не выявлены. При детальном исследовании периваскулярных очагов склерозирования обращал на себя внимание аналогичный характер изменений с другими внутренними органами и системами. В периваскулярных зонах отмечалась характерная, положительная детекция моноклональных антител к CD32, CD34. В медиальной оболочке сосудов отмечались прогрессирующие гипертрофические изменения.

В почках шахтеров также имелись изменения, которые характеризовались появлением склеротических поражений, которые с достоверностью можно отнести в разряд тубулоинтерстициальных поражений (ТИК). По данным нашего исследования, опирающегося на клинический и экспериментальный материал, можно констатировать, что со стороны мезангиального матрикса клубочков и нефроэпителия имелись изменения, в виде мелкоочаговых зон склероза, ремодуляции сосудов почек с периваскулярными склеротическими участками.

За основу патоморфологических изменений головного мозга как органа, регулирующего практически все функции внутренних органов, были взяты сосуды различного калибра с их гистиогенными составляющими (мышечный и эндотелиальный слой). Установлено, что по мере увеличения стажа подземной работы происходит утолщением стенок сосудов (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. Параллельно регистрируются умеренно выраженные дистрофические и некробиотические изменения нервных клеток, нейронофагия, очаговый глиоз и неравномерно выраженный периваскулярный отек.

Гистологические изменения бронхолегочной системы крыс при воздействии УПП характеризовались различной степенью выраженности в зависимости от длительности экспозиции. Через 1 нед в альвеолах легких присутствовали скопления пылевых частиц, значительное количество макрофагов, единичные гемосидерофаги, лимфоциты и эозинофилы. К 3-й неделе отмечалась выраженная макрофагальная реакция с формированием единичных клеточных гранул. Через 6-й нед выявлялись крупные и средние скопления пылевых частиц с образованием пылевых гранул. Через 9 нед выявлялись скопления большого количества пылевых частиц с формированием относи-

тельно крупных клеточных гранулам. Через 12 нед на фоне многочисленных гранул развивались диффузные склеротические изменения.

Вдыхание угольно-породной пыли в эксперименте приводило к развитию дистрофии кардиомиоцитов через 3 нед и их гипертрофии через 6 нед. На 9-й неделе в сердечной мышце регистрировались очаговые повреждения (фрагментация волокон, усиление поперечной исчерченности, миолиз, глыбчатый распад части волокон), между мышечными волокнами присутствовали тонкие коллагеновые волокна и лимфоцитарные инфильтраты. Спустя 12 нед развивался диффузный мелкосетчатый кардиосклероз.

Через 1 нед эксперимента в головном мозге выявлялись незначительный перицеллюлярный отек и дистрофия нейронов. Через 3 нед отмечалась гиперхромия ядер в отдельных нейронах. При продолжении воздействия изменения прогрессировали: усиливался перицеллюлярный отек и дистрофия, регистрировались нарастающие явления пикноза ядер нейронов, нейронофагии и очагового глиоза.

В печени через 1 нед эксперимента наблюдались слабо выраженные признаки зернистой дистрофии гепатоцитов и фибропластических изменений портальных трактов. Через 3 нед увеличивалась численность клеток Купфера, нарастали изменения гепатоцитов вплоть до баллонной дистрофии; регистрировался фиброз с лимфоплазмочитарной инфильтрацией портальных трактов. К 6-й неделе в макрофагальной системе печени выявлялись мелкие частицы угольной пыли, в отдельных гепатоцитах отмечались признаки пикноза, кариорексиса и кариолизиса; прогрессировали также явления портального фиброза. При более продолжительном вдыхании УПП возрастало количество дистрофически измененных гепатоцитов, особенно с баллонными изменениями цитоплазмы, появлялись мелкие очаги асептического некроза, состоящие из клеточного детрита, а также бесструктурных оксифильных масс с лимфо-лейкоцитарными элементами, увеличивалась площадь фиброзной ткани по ходу портальных сосудов.

Пылевое воздействие только в течение 6 нед приводило к выраженным дистрофическим изменениям зернистого характера в эпителии проксимальных канальцев почки крыс, что сопровождалось разрастанием рыхлой соединительной и фиброзной ткани с пролиферацией клеток фибропластического ряда. Дальнейшее вдыхание УПП приводило к усугублению дистрофических

изменений эпителиоцитов канальцев, пролиферации мезангиальных клеток клубочков с формированием мелких участков нефросклероза с очаговой лимфоцитарной инфильтрацией.

Полученные данные свидетельствуют о том, что длительное вдыхание УПП экспериментальными животными вызывает патоморфологические изменения всех исследованных внутренних органов, что свидетельствует о системных реакциях организма на такое воздействие.

Проведенный сравнительный анализ структурных изменений бронхолегочной системы при воздействии УПП, по данным аутопсийного и экспериментального исследований, позволил определить временные интервалы/периоды, в которые развиваются однотипные и сходные выраженности изменения основных структурных компартментов легких у шахтеров и экспериментальных животных. Установлено, что по характеру и выраженности структурных изменений бронхолегочной системы 12-недельная заправка крыс УПП соответствует стажу работы в подземных условиях, равному 10 годам и более.

На основании выявленных изменений можно считать обоснованным применение морфологического метода исследования для достоверной верификации и подтверждения правильного клинического диагноза ПК при прохождении медицинских осмотров с включением в методику исследования бронхоскопии с дальнейшей бронхобиопсией. Детальное исследование операционно-биопсийного материала даст значительные экономические выгоды, определит достоверные прогнозы болезни, инвалидизации и здоровья.

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, выраженный 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, нейрофагией, 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 21-30% – 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-лимфоплазмо-

цитарная 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 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 ЛИТЕРАТУРЫ

1. Авдеев С.Н. Современные подходы к диагностике и терапии легочной гипертензии у пациентов с хронической обструктивной болезнью лёгких // Пульмонология. – 2009. – № 1. – С. 90-101.
2. Автандилов Г.Г. Медицинская морфометрия: руководство. – М.: Медицина, 1990. – 384 с.
3. Автандилов Г.Г. Основы патологоанатомической практики: руководство. – М.: РМАПО, 1998. – 505 с.
4. Автандилов Г.Г. Основы количественной патологической анатомии. – М.: Медицина, 2002. – 240 с.
5. Агеев Ф.Т. Роль эндотелиальной дисфункции в развитии и прогрессировании сердечно-сосудистых заболеваний // Сердечная недостаточность. – 2003. – № 1. – С. 22-25.
6. Александрова Н.И., Напрасников С.Н., Деменков В.Р. Особенности болезней органов дыхания у шахтеров глубоких угольных шахт // Пульмонология. – 1992. – Приложение № 4. – С. 24.
7. Алексеева О.Г. Иммунология профессиональных хронических бронхолегочных заболеваний. – М.: Медицина, 1987. – 224 с.
8. Аманбекова А.У., Ибраев С.А. Диагностические критерии легочной гипертензии у больных с хроническим пылевым бронхитом // Медицина труда и промышленная экология. – 2003. – № 10. – С. 20-23.
9. Амбатьелло Л. Г., Чазова И.Е., Масенко В.П., Наконечников С.Н. Уровень некоторых маркеров эндотелиальной дисфункции у больных с дефектом межпредсердной перегородки, оперированных в возрасте старше 25 лет // Кардиология. – 2001. – № 8. – С. 38-42.
10. Арбузов С.И., Волостнов А.В., Машенькин В.С. Радиогеохимическая характеристика углей Северной Азии // Энергетик. – 2010. – № 3. – С. 2-8.
11. Арбузов С.И., Ершов В.В., Поцелуев А.А., Рихванов Л.П. Редкие элементы в углях Кузнецкого бассейна. – Кемерово: Комитет природных ресурсов по Кемеровской области, 1999 – 248 с.
12. Ардаматский Н.А. Хроническое неспецифическое заболевание легких как нозологическая единица // Терапевтический архив. – 1991. – № 12. – С. 128-130.

13. Артамонова В.Г., Фишман Б.Б. Новое в учении пылевой болезни при воздействии муллита // Медицинский академический журнал. – 2001. – Т. 1, № 1. – С. 99-106.
14. Артемьев В.Б. СУЭК – итоги 2017 года // Уголь. –2018. – № 3. – С. 4-13. doi: 10.18796/0041-5790-2018-3-4-13
15. Ахметжанова Б.Т., Песков В.Н., Базелюк Л.Т. Патоморфологические исследования легких, печени и почек у экспериментальных животных при совместном воздействии угольно-породной пыли и физической нагрузке // Медицина труда и промышленная экология. – 2005. – № 4. – С. 42-45.
16. Бабанов С.А., Будащ Д.С. Состояние гуморального иммунитета при хроническом пылевом бронхите и пневмокониозах от воздействия различных видов фиброгенной пыли // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. – 2016. – № 3. – С. 23-34.
17. Бабичев А.В. Роль эндотелия в механизмах гемостаза // Педиатрия. – 2013. – Т. IV, № 1. – С. 122-127.
18. Бабиченко И.И., Ковязин В.А. Новые методы иммуногистохимической диагностики опухолевого роста: учеб. пособие. – М.: РУДН, 2008. – 109 с.
19. Бабушкина Л.Г., Кацнельсон Б.А., Кислицина Н.С. О воздействии антиоксидантов на нарушение липидного обмена и фиброгенез в легочной ткани при экспериментальном силикозе // Вопросы медицинской химии. – 1981. – № 4. – С. 466-469.
20. Базелюк Л. Т. Метаболическая активность клеток кроветворной системы крыс при воздействии угольно-породной пыли и физической нагрузки // Токсикологический вестник. – 2008. – № 1. – С. 25-28.
21. Байманова А.М., Ахметжанова Б.Т. Оценка функции внешнего дыхания по петле поток-объем у рабочих вольфраммолибденового рудника // Медицина труда и промышленная экология. – 2001. – № 3. – С. 16-19.
22. Банин В.В. Роль перицитов в механизме новообразования сосудов регенерирующей соединительной ткани // Морфология. – 2004. – Т. 125, № 1. – С. 45-50.
23. Барон Л.И., Глатман Л.Б. Влияние параметров режима резания на интенсивность пылеобразования // Борьба с силикозом: Сб. науч. тр. – М.: Наука, 1964. – Т. VI. – С. 130-135.

24. Барышников А.Ю., Шишкин Ю.В. Иммунологические проблемы апоптоза. – М.: Эдиториал УРСС, 2002. – 320 с.

25. Басанец А.В. Компьютерная томография высокого разрешения для диагностики ранних стадий пневмокониоза от воздействия угольной пыли // Медицина труда и промышленная экология. – 2007. – № 4. – С. 22-30.

26. Батиевская В. Б. Динамика общей, профессиональной заболеваемости и производственного травматизма горняков Кузбасса под воздействием технологических изменений и технического переоснащения угольных разрезов // Медицина труда и промышленная экология. – 2019. – № 59 (4). – С. 242-247.

27. Бахарева А.Е., Бахарева Е.В., Фокина З.Н., Воронков М.Г. Первичные результаты лечения язвенного гингивита препаратом силимин // Структура и реакционная способность кремнийорганических соединений: Сб. мат. симп. – Иркутск, 1996. – С. 124.

28. Бахтияров Р.З., Забиров М.Р. Гипертоническая болезнь и эндотелиальная дисфункция // Вестник ОГУ. – 2004. – № 4. – С. 114-118.

29. Бачинский О.Н., Прибылов С.А., Бабкина В.И. и др. Воспалительный статус при ХОБЛ профессионального и непрофессионального генеза и в группах риска пылевой патологии // Профессия и здоровье: Сб. мат. конгресса. – М.: Графикон, 2008. – С. 260-262.

30. Белушкина Н.Н., Северин С.Е. Молекулярные основы патологии апоптоза // Архив патологии. – 2001. – № 1. – С. 51-59.

31. Бобрик, И.И. Развитие кровеносных и лимфатических сосудов / И И. Бобрик, Е.А.Шевченко, В.Г.Черкасов. – Киев: Здоровья, 1991. – 206 с.

32. Бобров С.В., Кузнецова Г.В., Люлина Н.В., Железняк М.С. Факторы риска и реабилитация рабочих с хронической обструктивной болезнью легких в условиях крупного промышленного предприятия // Медицина труда и промышленная экология. – 2008. – № 11. – С. 11-15.

33. Бурмистрова Т.Б. Роль рентгенологических исследований в диагностике профессиональных заболеваний // Всероссийский национальный конгресс по лучевой диагностике и терапии: Сб. мат. – М., 2008. – С. 47-48.

34. Бухтияров И.В., Чеботарёв А.Г. Гигиенические проблемы улучшения условий труда на горнодобывающих предприятиях // Горная Промышленность. – 2018. – № 5. – С. 33-35.

35. Бухтияров И.В., Чеботарёв А.Г., Прохоров В.А. Проблемы оздоровления условий труда, профилактики профессиональных заболеваний работников предприятий горно металлургического комплекса // Горная промышленность. – 2015. – № 6. – С. 14–17.

36. Василенко И.В., Брук Б.Б., Гульков Ю. К. и др. Особенности эпителиально-мезенхимальной трансформации в раке желудка и почек // Актуальні проблеми онкоморфології: Матеріали наук.-практ. конф. – Харків, 2011. – С. 12–13.

37. Васильев Ю.М. Перестройки молекулярной морфологии эпителиальных и соединительнотканых клеток в нормальных морфогенезах и при канцерогенезе // Биохимия. – 2008. – Т. 73, № 5. – С. 656-660.

38. Вейбель Э.Р. Морфометрия легких человека. Пер. с англ. – М.: Медицина, 1970. – 174 с.

39. Величковский Б.Т. Фиброгенные пыли. Особенности строения и механизма действия. – Горький: Волго-Вятское книж. изд-во, 1980. – 160 с.

40. Величковский Б.Т. Патогенез и классификация пневмокониозов // Медицина труда и промышленная экология. – 2003. – №. 7. – С. 8-13.

41. Величковский Б.Т., Кацнельсон Б.А. Проблема пылевых бронхитов // Этиология и патогенез силикоза. – М.: Медицина, 1964. – С. 149-153.

42. Величковский Б.Т., Павловская Н.А., Пиктушанская И.Н., Горблянский Ю.Ю. Методы определения влияния фиброгенной пыли на организм в эксперименте и клинике. – М., 2003. – 107 с.

43. Верин В.К., Козак И.Д. Дивергентная дифференцировка гепатоцитов и холангиоцитов при эмбриональном и репаративном гистогенезе печени // Морфология. – 1996. – Т. 109, № 2. – С. 41.

44. Вигдорчик Н.А. Силикоз (Этиология, патогенез, клиника, терапия и профилактика). – Л.: ЛНИИ ГТ и ПЗ МЗ СССР, 1948. – 64 с.

45. Визир В.А., Березин А.Е. Роль эндотелиальной дисфункции в формировании и прогрессировании артериальной гипертензии. Прогностическое значение и перспективы лечения // Український медичний часопис. – 2000. – № 4. – С. 23-33.

46. Власова Е.М., Пономарева Т.А., Селезнев С.С., Сафронов С.В. Оценка эффективности профилактических мероприятий по минимизации риска воздействия производственной среды на организм работников при вы-

полнении подземных горных пород // Медицина труда и промышленная экология. – 2017. – № 6. – С. 39-43.

47. Волков В.П. О величине эффекта кардиотоксичности антипсихотиков: морфометрическое исследование // Инновации в науке. – 2016. – № 51 (2). – С. 36-47.

48. Волкова О.В., Пекарский М.И. Эмбриогенез и возрастная гистология внутренних органов человека. – М.: Медицина, 1976. – 412 с.

49. Вострикова Е.А., Багнова Л.О., Кузнецова О.В. и др. Распространенность хронической обструктивной болезни лёгких у работников химического производства // Медицина труда и промышленная экология. – 2005. – № 9. – С. 13-16.

50. Вронский А.И. Методика определения запыленности воздуха с использованием фильтров АФА-В-1- и материала ФПП-15. – М.: Ин-т гигиены труда и проф. заб. АМН СССР, 1962. – 10 с.

51. Галишон П., Гертиг А. Эпителиально-мезенхимальная трансформация как биомаркер почечного фиброза: готовы ли мы применить теоретические знания на практике? // Нефрология. – 2013. – № 4. – С. 9-16.

52. Гарипова Р.В., Стрижаков Л.А., Архипов Е.В. Профессиональные поражения почек от воздействия физических и биологических факторов // Медицина труда и промышленная экология. – 2019. – № 1. – С. 38-43.

53. Гаршин В.Г. Воспалительные разрастания эпителия, их биологическое значение в отношении к проблеме рака. – М.: Медгиз, 1939. – 129 с.

54. Гельфанд Ф.М., Журавлев В.П., Поелуев А.П., Рыжих Л.И. Новые способы борьбы с пылью в угольных шахтах. – М.: Недра, 1975. – 285 с.

55. Герасимов Л.А., Щетинин В.В., Лапушкин А.А. Рентгенофункциональные методы исследования в оценке здоровья шахтеров: методические рекомендации. – Кемерово, 1990. – 17 с.

56. Глезеров С.Я. Профессиональные катаракты от тринитротолуола // 3-я Науч. сес. постоян. офтальмонол. центра РСФСР при Центральном ин-те офтальмологии им. Гельмгольца: программа сессии. – М., 1940. – С. 62-63.

57. Глинина О.И. Угольная промышленность в России: 295 лет истории и новые возможности // Уголь. – 2017. – № 10. – С. 4-11. – URL: <http://www.ugolinfo.ru/free/102017.pdf>. – Текст: электронный.

58. Голик А.С., Зубарева В.А. Охрана труда на предприятиях угольной

промышленности. – М.: МГГУ, 2009. – 625 с.

59. Головкова Н.П., Геботарев А.Г., Хелковский-Сергеев Н.А. и др. Оценка условий труда, профессионального риска, состояния профессиональной заболеваемости и производственного травматизма рабочих угольной промышленности // Горный информационно-аналитический бюллетень (научно-технический журнал). – 2011. – № 7. – С. 9-40.

60. Горбанев С.А., Сюрин С.А., Фролова Н.М. Условия труда и профессиональная патология горняков угольных шахт в Арктике // Медицина труда и промышленная экология. – 2019. – № 59 (8). – С. 452-457.

61. Горблянский Ю.Ю., Холопкина Н.А., Горячева Ю.В., Качан Т.Д. Определение факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний в условиях центра профпатологии // Профессия и здоровье: Мат. конгресса. – М., 2002. – С. 153-154.

62. Григорян Э.А., Сенкевич Н.А., Бурмистрова Т.Б. Современные аспекты рентгенодиагностики профессиональных заболеваний // XI Всесоюз. съезд рентгенологов и радиологов: Тез. докл. – Таллин, 1984. – С. 148-149.

63. Гринберг А.В., Буданова Л.Ф. Пневмокониозы // Справочник профпатолога. – Л.: Медицина, 1977. – С. 255-287.

64. Гринберг Л.М., Козак Т.И., Кириллов Ю.А. Морфологическая диагностика основных пневмокониозов и (конио-) силикотуберкулеза // Проблемы туберкулеза и болезни легких. – 2004. – № 5. – С. 45-51.

65. Громов К.Г. Методы оценки биологической агрессивности ископаемых углей: методические рекомендации. – М.: Мингео СССР; Минуглепром СССР, 1986. – 50 с.

66. Гужевский В.Н. Опыт организации медицинской помощи рабочим промышленных предприятий Криворожского железорудного бассейна // Советское здравоохранение. – 1966. – № 11. – С. 47-49.

67. Давыдовский И.В. Патологическая анатомия и патогенез болезней человека. В 2 томах. Т. 2. Болезни систем и органов. – М.: Медгиз, 1958. – 692 с.

68. Данилов Р.К., Боровая Т.Г., Ключков Н.Д. Экспериментально гистологический анализ гистогенеза и регенерации тканей (некоторые итоги XX века и перспективы дальнейших исследований) // Морфология. – 2000. – Т. 118, Вып. 4. – С. 7-16.

69. Данилов Р.К., Елагина Э.А., Мурзабаев Х.Х., Одинцова И.А. Морфофункциональная характеристика клеточной гибели в гистогенезе и регенерации тканей // Всерос. конф. по патологии клетки. – М., 2006. – С. 98.

70. Движков П.П. Метод микросжигания (озоления) при исследовании силикоза // Архив патологии. – 1953. – № 1. – С. 33-41.

71. Движков П.П. Пневмокониозы. – М.: Медицина, 1965 – 424 с.

72. Движков П.П., Эльяшев Л.И. Начальные изменения в легких людей, содержащей двуокись кремния // Гигиена труда и профессиональные заболевания. – 1960. – № 8. – С. 17-23.

73. Денисюк Е.А., Кузнецова И.А., Митрофанов Р.А. Технологии получения гуминовых веществ // Вестник НГИЭИ. – 2014. – № 2 (33). – С. 66-79.

74. Джангозина Д.М., Кулыкбаев Г.А., Салимбаева Б.М. Показатели окислительного метаболизма, нейрогуморальной и гормональной регуляции в конденсате выдыхаемого воздуха при ранних стадиях антракосиликоза // Медицина труда и промышленная экология. – 1999. – № 8. – С. 13-16.

75. Донец И.К. Влияние пылевой нагрузки на развитие пневмокониоза у проходчиков угольных шахт Донбасса // Гигиена труда и профессиональные заболевания. – 1986. – № 2. – С. 10-12.

76. Дружинин В.Н., Суворов В.Г., Черний А.Н. и др. Оценка минеральной насыщенности костной ткани в лечении профессионально обусловленных остеопатий плечевого сустава // Медицина труда и промышленная экология. – 2019. – № 12. – С. 1009-1012.

77. Дубиков А.И. Остеоартроз: старая болезнь, новые подходы // Современная ревматология. – 2013. – № 2. – С. 82-88.

78. Дугева Л.А. Иммунологические аспекты клиники профессиональных бронхолегочных заболеваний // Медицина труда и промышленная экология. – 2003. – № 6. – С. 5-9.

79. Екимовских А.В., Епифанцева Н.Н. Содержание маркеров дисфункции сосудистого эндотелия у шахтеров // Политравма. – 2012. – № 1. – С. 59-69.

80. Екимовских А.В., Чурляев Ю.А., Епифанцева Н.Н. и др. Механизмы дисфункции сосудистого эндотелия у шахтеров // Сибирский медицинский журнал. – 2013. – Т. 28, № 3. – С. 28-34.

81. Еловская Л.Т. Модели экспериментального пневмокониоза и пыле-

вого бронхита при ингаляционном воздействии // Гигиена и санитария. – 1986. – № 6. – С. 19-22.

82. Еселевич С.А., Разумов В.В. О патогенетическом единстве пневмокониозов и пылевого бронхита // Медицина труда и промышленная экология. – 2007. – № 7. – С. 28-33.

83. Есипова И.К., Крючкова Г.С. Гипертония малого круга кровообращения // Легкое в патологии. Часть вторая. – Новосибирск: Наука, 1975. – С. 132-166.

84. Заболотникова О.Д. Роль ультразвуковых исследований в диагностике прогноза и экспертизе профессиональной патологии // Медицина труда и промышленная экология. – 2003. – № 1. – С. 35-37.

85. Заварзин А.А. Ретикулоэндотелиальная система и теория "активной мезенхимы" // Избранные труды: в 4-х т. – М.: Медицина, 1953. – Т. 4. – С. 429-452.

86. Задионченко В.С., Гринева З.О., Погонченкова И.В., Свиридов А.А. Нарушение ритма сердца у больных хроническими обструктивными болезнями легких // Пульмонология. – 2003. – № 6. – С. 88-92.

87. Зайцева Н.В., Устинова О.Ю., Алексеев В.Б. и др. Особенности производственно-обусловленных заболеваний у шахтеров, занятых подземной добычей хромовых руд // Медицина труда и промышленная экология. – 2018. – № 10. – С. 6-12.

88. Захаренков В.В., Олещенко А.М. Гигиена труда и здоровье рабочих в условиях реструктуризации угольной промышленности Кузбасса // Бюллетень Научного совета «Медико-экологические проблемы работающих». – 2004. – № 2. – С. 44-48.

89. Зашихин А.Л. Некоторые аспекты гистогенеза и реактивности висцеральной гладкой мышечной ткани // Фундаментальные и прикладные проблемы гистологии. Гистогенез и регенерация тканей: сб. тр. – СПб. : ВМедА, 2004. – Т. 257. – С. 138-142.

90. Зерцалова В.И., Полагушина А.И. Пылевой бронхит: руководство по профессиональным заболеваниям / под ред. Н.Ф.Измерова. – М.: Медицина, 1983. – С. 112-132.

91. Зиновьев А.С., Кононов А.В. Хроническое воспаление слизистых оболочек: интеграция иммунитета и регенерации // Архив патологии. – 1997.

– № 3. – С. 18-24.

92. Зислин Д.М., Кацнельсон Б.А. О проблеме хронического пылевого бронхита // Гигиена труда и профессиональные заболевания. – 1972. – № 4. – С. 22-25.

93. Золоева О.С., Чурляев Ю.А., Екимовских А.В. и др. Особенности формирования эндотелиальной дисфункции у шахтеров-подземщиков // Медицина в Кузбассе. – 2012. – № 11(4). – С. 26-30.

94. Зюбина Л.Ю., Шпагина Л.А., Паначева Л.А., Войтович Т.В. Патология гастродуоденальной зоны у больных с профессиональными бронхолегочными заболеваниями // Городская научно-практическая конференция: Тез. докл. – Новосибирск, 2005. – С. 174-175.

95. Ибраев С.А., Медведев В.И., Койгельдинова Ш.С. Структурно-функциональное состояние легких и миокарда у экспериментальных животных при хроническом воздействии угольно-породной пыли // Медицина труда и промышленная экология. – 2006. – № 3. – С. 34-39.

96. Ибраева Л.К. Состояние системы перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты у экспериментальных животных при ингаляционном воздействии кварцевой пыли и применение специализированного продукта «Адапт-Ланг» // Наука и здравоохранение. – 2005. – № 1. – С. 52-54.

97. Иванов А.В. Происхождение многоклеточных животных. Филогенетические очерки. – Л.: Наука, 1968. – 287 с.

98. Измеров Н.Ф., Денисов Э.И., Молодкина Н.Н. Основы управления риском ущерба здоровью в медицине труда // Медицина труда и промышленная экология. – 1998. – № 3. – С. 1-9.

99. Измеров Н.Ф., Дугева Л.А., Милишникова В.В. Иммунологические аспекты современных форм пневмокониозов // Медицина труда и промышленная экология. – 2000. – № 6. – С. 1-6.

100. Иммуногистохимические методы: руководство / ed. G.L.Kumar, L.Rudbeck. – М., 2011. – 224 с.

101. Интерстициальные заболевания лёгких: руководство для врачей / под ред. М.М.Ильковича, А.Н.Кокосова. – СПб.: Нормиздат, 2005. – 560 с.

102. Жукова А.Г., Фоменко Д.В., Уланова Е.В. и др. Изменение метаболизма в динамике экспериментального антракосиликоза // Патогенез. – 2008. – Т. 6, № 3. – С. 61.

103. Казначеев В.П., Дзизинский А.А. Клиническая патология транскпиллярного обмена. – М.: Медицина, 1975. – 238 с.
104. Казначеев В.П., Маянский Д.Н. Соединительная ткань и стромально-паренхиматозные взаимоотношения при патологии // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 1988. – № 4. – С. 52-57.
105. Казначеев В.П., Субботин М.Я. Этюды к теории общей патологии. – Новосибирск: Сибирский филиал АМН СССР, 1971. – 230 с.
106. Калинина Н. М., Давыдова Н. И., Эллиниди В. Н. и др. // Современные проблемы аллергологии, иммунологии и иммунофармакологии. – М., 2002. – Т. 2. – С. 255.
107. Капелько В.И. Внеклеточный матрикс миокарда и его изменения при заболеваниях сердца // Кардиология. – 2000. – № 9. – С. 78–92.
108. Карамова Л.М., Шайхлисламова Э.Р., Башарова А.В., Власова Н.В. Профессиональные заболевания периферической нервной системы в республике Башкортостан // Медицина труда и промышленная экология. – 2019. – № 3. – С. 155-161.
109. Карбалин С.К., Карабаева Р.Ж., Мажитов Т.М. Производственная обусловленность артериальной гипертонии у шахтеров // Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра СО РАМН. – 2009. – № 1. – С. 118-121.
110. Кароли Н.А., Ребров А.П. Вазорегулирующая функция эндотелия и легочная гемодинамика у больных бронхиальной астмой // Пульмонология. – 2000. – Приложение. – С. 132.
111. Кароли Н.А., Ребров А.П. Легочная гипертензия и состояние правых отделов сердца у больных бронхиальной астмой // Пульмонология. – 2003. – № 2. – С. 56-62.
112. Кароли Н.А., Ребров А.П. Хроническая обструктивная болезнь легких // Клиническая медицина. – 2005. – № 9. – С.10-16.
113. Кизильштейн Л.Я. Методическое пособие по оценке экологически описных концентраций элементов-примесей в углях на стадии разработки геологоразведочных. – Ростов н/Д, 2002. – 30 с.
114. Кирин Б.Ф., Журавлев В.П., Рыжих Л.И. Борьба с пылеподавлением в шахтах. – М.: Недра, 1983. – 213 с.
115. Кирсанов Т.В., Кан С.Л., Косовских А.А., Чурляев Ю.А. Коррекция микроциркуляторных нарушений при политравме // Медицина XXI века.

– Новокузнецк: ГБОУ ДПО НГИУВ Минздрава России, 2015. – С. 57-59.

116. Киселев Ю.П. Книга памяти шахтеров Кузбасса. 1991-2000. – Кемерово: Летопись, 2001. – Т. 5. – 391 с.

117. Классификация пневмокониозов: методические указания Минздравмедпрома РФ от 15.03.1996 № 95/235; письмо Минздравмедпрома РФ от 15.03.1996 № 11-6/15. – М.: Социальная защита, 1996. – 27 с.

118. Клейнер А.Н. К вопросу о роли профессиональных факторов в патологии пищеварения // Гигиена труда: сб. ст. – Киев: Здоровья, 1969. – Вып. 1 (5). – С. 157-161.

119. Клер В.Р., Перциков И.З. Неорганические компоненты твердых топлив. – М.: Химия, 1991. – 221с.

120. Клишин В.И. Роль и место Института угля Федерального центра угля и углехимии СО РАН в научном обеспечении Кузбасса // Горная Промышленность. – 2018. – №4 (140). – С. 80-86.

121. Клишов А.А. Гистогенез и регенерация тканей. – Л.: Медицина, 1984. – 232 с.

122. Кнорре А. Г. Эмбриональный гистогенез (морфологические очерки). – Л.: Медицина, 1971. – 432 с.

123. Коваленко В.Л., Кононов А.В., Казачков Е.Л., Полосухин В.В. Хронический бронхит: Патогенез, диагностика, клинко-анатомическая характеристика. – Новосибирск: Изд-во СО РАМН, 1998. – 384 с.

124. Ковальчук Л.В., Ганковская Л.В., Мешкова Р.Я. Клиническая иммунология и аллергология с основами общей иммунологии. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. – 633 с.

125. Коган Е.А., Тьонг Ф.В., Демура С.А. Молекулярные основы формирования вариантов идиопатического фиброзирующего альвеолита // Архив патологии. – 2009. – Т. 71, № 1. – С. 12-18.

126. Коган Е.А., Угрюмое Д.А., Жак Г. Морфологические и молекулярно-биологические особенности процессов кератинизации и апоптоза в плоскоклеточном раке легкого // Архив патологии. – 2000. – Т. 62, № 3. – С. 16-21.

127. Коган Е.А., Ганзен Н., Серов В.В. Склероз и канцерогенез // Архив патологии. – 1992. – № 8. – С. 5-11.

128. Коган Е. Межклеточные взаимодействия при опухолевом росте //

Межклеточные взаимодействия. – М.: Медицина, 1995. – С. 127-189.

129. Козакова О.А., Аликина И.Н., Алексеев В.Б. Иммунные и генетические маркеры функциональных нарушений вегетативной нервной системы у работников, занятых на подземных горных работах // Медицина труда и промышленная экология. – 2019. – № 59 (11). – С. 908-913.

130. Козлова Л.И. Хронические обструктивные заболевания легких и ишемическая болезнь сердца: некоторые аспекты функциональной диагностики // Пульмонология. – 2001. – № 2. – С. 9-12.

131. Козлова Л.И., Чучалин А.Г., Айсанов З.Р. Принципы формирования функционального диагноза у больных с хронической обструктивной болезнью легких в сочетании с ишемической болезнью сердца // Пульмонология. – 2003. – № 3. – С. 37-42.

132. Койгельдинова Ш.С. Особенности морфологических изменений легочной ткани у экспериментальных животных на ранних стадиях адаптации к воздействию угольно-породной пыли // Медицина труда и промышленная экология. – 2006. – № 3. – С. 64-69.

133. Кокосов А.Н. Хронический бронхит и обструктивная болезнь легких: аналитический очерк // Терапевтический архив. – 2000. – № 3. – С. 75-76.

134. Колмогоров А.Н. К вырождению изотропной турбулентности в несжимаемой вязкой жидкости // ДАН СССР. – 1941. – Т. 31, Вып. 99. – С. 538-541.

135. Кончаловская Н.М., Зерцалова В.И., Иванова И.С. Современное состояние вопроса о хроническом бронхите у рабочих пылевых производств // Гигиена труда и профессиональные заболевания. – 1972. – № 4. – С. 15-18.

136. Копытина Р.А., Черкесов В.В., Кобец Г.П. и др. Частота и патоморфологические особенности развития внезапной коронарной смерти у горнорабочих угольных шахт // Терапевтический архив. – 1993. – № 65 (9). – С. 41-43.

137. Косарев В.В., Жестков А.В., Лотков В.С. Показатели иммунитета при воздействии промышленных аэрозолей, содержащих соединения кремния и диоксины // Казанский медицинский журнал. – 1999. – № 5. – С. 364-368.

138. Коузов П.А. Основы анализа дисперсного состава промышленных

пылей и измельченных материалов. – Л.: Химия, 1974. – 276 с.

139. Кочарян Г.С. Состояние половых функций у рабочих, контактирующих с локальной вибрацией, которые не страдают вибрационной болезнью // Здоровье мужчины. – 2012 – № 4 (43). – С. 67–70.

140. Кочетов Н.Н. Диффероны, клеточные популяции и тканевый уровень в иерархии систем организма // Архив анатомии, гистологии и эмбриологии. – 1991. – Т. 101, Вып. 6-8. – С. 88-92.

141. Кочетова О.А., Куприна Н.И., Малькова Н.Ю., Шилов В.В. Профессиональные полиневропатии верхних конечностей – современные подходы к диагностике, лечению и профилактике // Медицина труда и промышленная экология. – 2018. – № 3. – С. 6-9.

142. Краснюк Е.П. Пылевые заболевания легких у рабочих промышленного производства Украины // Український пульмонологічний журнал. – 1998. – № 4. – С. 13-16.

143. Критерии диагностики начальных форм профессиональных заболеваний: методическое пособие / ред. В.Б.Панкова, Н.С.Соркина. – М., 1990. – 24 с.

144. Крыжановский Г.Н. Раствормаживание и дезинтеграция систем в патологии // Архив патологии. – 1978. – № 1. – С. 3-13.

145. Кузменко В.Г., Савенкова Н.Г. О функциональном состоянии желудка у рабочих шахт Донбасса // Гигиена труда: сб. ст. – Киев: Здоровья, 1973. – Вып. 9. – С. 127-130.

146. Кузьмич А.С. Справочник по борьбе с пылью в горнодобывающей промышленности. – М.: Недра, 1982. – 240 с.

147. Кукес В.Г., Игонин А.А. Критерии синдрома системного воспалительного ответа у больных тяжелыми пневмониями // Пульмонология – 2003. – № 4. – С. 15-21.

148. Лагутина Г.Н., Тарасова Л.А. Современная структура профессиональной нейроортопедической патологии // I Всероссийский съезд профпатологов: Мат. съезда. – Тольятти, 2000. – С. 208-209.

149. Лоцилов Ю.А. Особенности морфогенеза пневмокониозов // Медицина труда и промышленная экология. – 1999. – № 5. – С. 41-42.

150. Лоцилов Ю.А. Патологическая анатомия пневмокониоза // Пульмонология. – 2007. – № 2. – С. 117-119.

151. Лоцилов Ю.А. Современные методы клинической морфологии в профессиональной пульмонологии // Медицина труда и промышленная экология. – 2008. – № 9. – С. 1-5.

152. Лушников Е.Ф., Абросимов Л.Ю. Гибель клетки (апоптоз). – М.: Медицина, 2001. – 192 с.

153. Любченко П.Н. Использование новых диагностических технологий для оценки прогноза профессиональных заболеваний // I Всероссийский съезд профпатологов: Мат. конф. – Тольятти, 2000. – С. 227.

154. Любченко П.Н. Пневмокониоз в современном меняющемся мире // Медицина труда и промышленная экология. – 2004. – № 6. – С. 1-5.

155. Мазикин В.П. Угольная отрасль России и Кузбасса: состояние и перспективы // Безопасность жизнедеятельности предприятий в угольных регионах: Материалы науч.-практ. конф. – Кемерово, 2005. – С. 3-8.

156. Майбородин И.В., Колесников И.С., Козодий Д.М. и др. Возможность ускорения репаративных процессов в костных тканях в результате применения фибрина // Фундаментальные исследования. – 2011. – № 2. – С. 98-105.

157. Мазитова Н.Н., Хайрутдинова Р.Н. Вопросы организации ранней диагностики и профилактики ХОБЛ на крупном литейном производстве // II Всероссийский съезд врачей-профпатологов: Материалы конф. – Ростов н/Д: Полиграфист, 2006. – С. 70-71.

158. Макаренко Н.А. Основные вопросы гигиены труда горнорабочих Криворожского железорудного бассейна // Гигиена труда и профессиональные заболевания. – 1981. – № 2. – С.10-12.

159. Макаренко Н.А., Павленко М.Е., Высочин В. И. и др. Профессиональная заболеваемость рабочих железорудной промышленности Кривбасса, пути ее снижения и профилактики // Гигиена труда и профессиональные заболевания. – 1989. – № 6. – С.1-4.

160. Малашенко А.В. О взаимосвязи пневмокониоза и пылевого бронхита при формировании патологии легких // Медицина труда и промышленная экология. – 2006. – № 1. – С. 22-26.

161. Малашенко А.В., Накатис Я.А. О взаимосвязи пневмокониоза и пылевого бронхита // Профессия и здоровье: Материалы конгресса. – М.:

Дельта, 2004. – С. 519-520.

162. Маянский А.Н. Лекции по иммунологии. – Нижний Новгород: НГМА, 2003. – 272 с.

163. Мигдисов А.А., Ронов А.Б., Ярошевский А.А. Химическое строение земной коры и геохимический баланс главных элементов. – М.: Наука, 1990. – 182 с.

164. Милишникова В.В., Иванова И.С. Бронхит пылевой этиологии // Профессиональные заболевания: руководство для врачей. – М.: Медицина, 1996. – Т. 2. – С. 107-130.

165. Милишникова В.В. Критерии диагностики и решение экспертных вопросов при профессиональном бронхите // Медицина труда и промышленная экология. – 2004. – № 1. – С. 16-21.

166. Михайлова Н.Н., Горохова Л.Г., Кизиченко Н.В. и др. Клинико-экспериментальные исследования системных морфологических изменений в патогенезе пневмокониоза // DNY VEDY – 2012, DIL 71 Ekologie: materialy VIII Mezinarodni vedecko – prakticka konference. – Praha: Edukation and Science, 2012. – С. 61-66.

167. Молоканов К.П. Ранние стадии силикоза. – Л.: Медицина, 1968. – 219 с.

168. Монаенкова А.М. Пневмокониозы // Профессиональные заболевания: руководство для врачей. – М.: Медицина, 1996. – Т. 2. – С. 19-101.

169. Моногарова Н.Е., Василенко И.В. Роль эпителиально-мезенхимальной трансформации (ЭМТ) в патогенезе идиопатического фиброзирующего альвеолита (обычной интерстициальной пневмонии) // Патологія (Україна). – 2010. – Т. 7, № 1. – С. 80-83.

170. Моргункова А.А. Семейство генов p53: контроль клеточной пролиферации и программа развития организма // Биохимия. – 2005. – Т. 70, Вып. 9. – С. 1157-1176.

171. Неклюдова Г.В., Науменко Ж.К., Черняев А.Л. и др. Легочная гипертензия при ХОБЛ: состояние сосудов системы легочной артерии // Респираторная медицина. – 2007. – № 1. – С. 37-40.

172. Неклюдова Г.В., Черняев А.Л., Черняк А.В. и др. Морфофункциональные изменения сосудов системы легочной артерии при вторичной легочной гипертензии, обусловленной ХОБЛ // Пульмонология. – 2006. – № 4. –

21-25.

173. Непомнящих Г.И. Биопсия бронхов: морфогенез общепатологических процессов в легких. – М.: РАМН, 2005. – 384 с.

174. Непомнящих Г.И., Непомнящих Л.М. Морфология и прижизненная патоморфологическая диагностика хронических воспалительных процессов в легких // Пульмонология. – 1997. – № 2. – С. 7-16.

175. Непомнящих Л.М. Морфогенез важнейших общепатологических процессов в сердце. – Новосибирск: Наука, 1991. – 410 с.

176. Никитин В.Н., Перский В.Э., Утевская Л.А. Возрастная эволюционная биохимия коллагеновых структур. – Киев: Наукова Думка, 1977.–279 с.

177. Никонов Г.П., Кузьмич И.А. Разрушение угля тонкоструйными исполнительными органами // Проблемы горного дела: Сб. науч. тр. – М.: Недра, 1974. – С. 247-256.

178. Олещенко А.М., Суржиков В.Д., Большаков В.В. и др. Гигиена труда и здоровье рабочих угольных разрезов юга Кузбасса // Медицина труда и промышленная экология. – 2002. – № 10. – С. 40-43.

179. Олещенко А.М., Захаренков В.В., Суржиков Д.В. и др. Оценка риска нарушения здоровья работников промышленных предприятий // Медицина труда и промышленная экология. – 2016. – № 5. – С. 36-39.

180. О результатах мониторинга условий и охраны труда в Российской Федерации в 2016 году и меры по их улучшению: национальный доклад. – М.: Мин. труда и соц. защиты РФ, 2017. – 56 с.

181. О состоянии профессиональной заболеваемости в Российской Федерации в 2016 году // Информационный сборник статистических и аналитических материалов Роспотребнадзора. – М., 2017. – 65 с.

182. Об утверждении гигиенических нормативов ГН 2.2.5.3532-18 "Предельно допустимые концентрации (ПДК) вредных веществ в воздухе рабочей зоны": постановление Главного государственного санитарного врача Российской Федерации от 13.02.2018 № 25. – Официальный интернет-портал правовой информации www.pravo.gov.ru, 23.04.2018, № 0001201804230006.

183. Орлова Г.П., Яковлева Н.Г. Бронхообструктивный синдром при пылевых заболеваниях легких // Пульмонология. – 2001. – № 1. – С. 25-28.

184. Павлов В.Н., Терегулова З.С., Таирова Э.И., Терегулов Б.Ф. Оценка репродуктивного здоровья и обоснование оздоровительных мероприятий у ра-

бочих Учалинского горно-обогатительного комбината. – Уфа, 2005. – 67 с.

185. Пальцев М.А., Иванов А.А. Возможные механизмы развития гломерулосклероза при нефропатиях различного генеза // Архив патологии. – 1994. – Т. 56, № 6. – С. 13-16.

186. Пальцев М.А., Иванов А.А. Межклеточные взаимодействия. – М.: Медицина, 1995. – 224 с.

187. Панев Н.И. Биохимические показатели сыворотки крови при сочетании атеросклероза с пылевой патологией легких // Медицина труда и промышленная экология. – 2002. – № 10. – С. 30-34.

188. Панев Н.И., Захаренков В.В., Коротенко О.Ю. и др. Диагностические особенности развития атеросклероза у шахтеров с антракосиликозом // Медицина труда и промышленная экология. – 2016. – № 5. – С.16-20.

189. Панев Н.И., Коротенко О.Ю., Захаренков В.В. и др. Частота заболеваний сердечно-сосудистой системы у работников угольной промышленности // Медицина труда и промышленная экология. – 2016. – № 5. – С. 16-20.

190. Патент № 2534872 Российская Федерация, МПК G09B 23/28 (2006.01). Способ моделирования антракосиликоза: № 2013134065/14 : заявл. 19.07.2013: опубл. 10.12.2014 / Захаренков В. В., Михайлова Н. Н., Горохова Л.Г. и др.; заявитель и патентообладатель НИИ КППЗ. – 9 с.

191. Пауков В.С., Салтыков Б.Б., Ермакова Н.Г., Шашлов С.В. Патогенетические аспекты хронического воспаления // Архив патологии. – 1998. – Т. 60, № 1. – С. 34-38.

192. Пенкович А.А. Влияние стажа работы и дозы внешних факторов риска на развитие хронического бронхита у рабочих, контактирующих с раздражающими дыхательные пути веществами // Медицина труда и промышленная экология. – 2002. – № 2. – С. 40-42.

193. Петрищев Н.Н. Дисфункция эндотелия. Причины, механизмы, фармакологическая коррекция. – СПб: СПбГМУ им. акад. И.П.Павлова, 2003. – 184 с.

194. Петров М.А., Линцов А.Е. Функциональная морфология легких человека при воспалении // Механизмы воспаления легких и бронхов и противовоспалительная терапия / Под ред. Г.Б.Федосеева. – СПб.: Нордмедиздат, 1998. – С. 579 - 605.

195. Пидпалый Г.П., Науменко Б.С. Артериальная гипертония при вибрационной болезни // Борьба с вредным воздействием шума и вибрации: Тезисы докл. – Киев, 1981. – С. 118-119.

196. Пиктушанская Т.Е., Семенихин В.А. Сравнительный анализ риска развития профзаболеваний у шахтеров двух угледобывающих регионов с различными способами добычи угля // Медицина труда и промышленная экология. – 2011. – № 12. – С. 12-17.

197. Платонов А.В., Кан С.Л., Чурляев Ю.А. Роль эндотелия в процессе формирования долгосрочной адаптации системы микроциркуляции у шахтеров-подземников к вредным условиям труда // Медицина XXI века: Сб. мат. конф. – Новокузнецк: ГБОУ ДПО НГИУВ Минздрава России, 2014.–С. 72-74.

198. Пневмокониозы: клинические рекомендации / Министерство здравоохранения Российской Федерации; Ассоциация врачей и специалистов медицины труда (АМТ). – М., 2016. – URL: <https://irioh.ru/doc/prof-commission/FedClinRekPnevmokoniozy.pdf>. – Текст: электронный.

199. Позин Е.З., Меламед В.З., Тон В.В. Разрушение углей выемочными машинами. – М.: Недра, 1984. – 286 с.

200. Попова А.Ю. Состояние условий труда и профессиональная заболеваемость в Российской Федерации // Медицина труда и экология человека. – 2015. – № 3. – С. 8-15.

201. Порошина М.М., Власова Е.М., Перевалов А.Я. Оптимизация системы диагностики заболеваний кисти у работников в условиях сочетанного воздействия вибрации и физических перегрузок // Медицина труда и промышленная экология. – 2019. – № 59 (11). – С. 950-955.

202. Потеряева Е.Л., Захарян А.Г., Слуцкая Е.В. Некоторые социально-гигиенические аспекты инвалидности вследствие профессиональных заболеваний в Новосибирской области // Медицина труда и пром. экология. – 2007. – № 9. – С. 38-39.

203. Потеряева Е.Л., Верещагина Г.Н., Афанасова О.Е. Распространенность артериальной гипертензии, профилактика заболевания среди лиц, работающих в условиях профессиональных вредностей // III Всероссийский съезд врачей-профпатологов: Мат. съезда. – Новосибирск, 2008. – С. 516-517.

204. Потеряева Е.Л., Никифорова Н.Г., Хазанов В.А. Перспективы использования регуляторов энергетического обмена на этапе реабилитации

больных вибрационной болезнью // Регуляторы энергетического обмена. Клинико-фармакологические аспекты: Мат. симп. – Томск, 2004. – С. 81-86.

205. Потеряева Е.Л., Песков С.А., Цикаленко Е.А. Подходы к оценке индивидуального риска развития висцеропатий у рабочих пылеопасных профессий // Производственно обусловленные нарушения здоровья работников в современных условиях: Мат. всерос. науч.-практ. конф. / Под ред. Н.Ф.Измерова. – Шахты: РосИздат, 2010. – С. 219-223.

206. Прозорова Г.Г., Туданова О.А., Новичихина Т.Н. Распространенность ХОБЛ среди рабочих металлургического производства // 12-й Национальный Конгресс по болезням органов дыхания: Мат. конг. – М., 2002. – С. 402.

207. Производственные вредности и репродуктивная функция. Краткие заметки // Хроника ВОЗ. – 2006. – Т. 40, № 4. – С. 731 -733.

208. Профессиональный риск для здоровья работников: руководство / Под ред. Н.Ф.Измерова, Э.И.Денисова. – М.: Тривант, 2003. – 448 с.

209. Профилактика артериальной гипертензии у работников, занятых на выполнении подземных горных работ: методические рекомендации. – Пермь: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2014. – 36 с.

210. Пучинская М.В. Эпителиально-мезенхимальный переход в норме и патологии // Архив патологии. – 2015. – № 1. – С. 75-83.

211. Разумов В.В., Шацких Н.А., Задорожная М.П. Аспекты легочной гипертензии при пылевой патологии органов дыхания // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2010. – № 10(76), Ч. 1. – С.92-97.

212. Разумов В.В., Вилкова Т.А. О гистологических изменениях легочной ткани у шахтеров в донозологическом периоде (тезис) // Медицина труда: Реализация глобального плана действий по здоровью работающих на 2008-2017 г.: Материалы конф. – М., 2008. – С. 52-54.

213. Разумов В.В., Вилкова Т.А. Патоморфологические проявления пылевой патологии органов дыхания у шахтеров в так называемом донозологическом периоде (тезис) // Стандартизация и качество медицинской помощи в медицине труда: Мат. конф. – Ростов н/Д: РостИзд, 2008. – С. 124–126.

214. Райхлин Н.Т., Шнайдман И.М. Гистохимия соединительной ткани при силикозе. – М.: Медицина, 1970. – 248 с.

215. Ратова Л.Г., Зыков К.А., Долгушева Ю.А. и др. Артериальная гипертония и бронхообструктивная патология – особенности клинической картины // Системные гипертензии. – 2012. – Т. 9, № 1. – С. 54.

216. Резников Е.Л. Проблемы безопасности шахтерского труда и пути их решения // Безопасность жизнедеятельности предприятий в промышленно развитых регионах: Материалы науч.-практ. конф. – Кемерово, 2011. – С. 23.

217. Ровенский Ю.А., Васильев Ю.М. Морфогенетические реакции клеток и их нарушения при опухолевой трансформации // Канцерогенез / Под ред. Д.Г.Заридзе. – М.: Медицина, 2004. – С. 376-414.

218. Рослая Н.А., Бушуева Т.В., Дулина Т.Р. Цитокиновый профиль у больных профессиональными заболеваниями органов дыхания в производстве тугоплавких металлов // Медицина труда и промышленная экология. – 2008. – № 9. – С. 47-48.

219. Руководство по иммуногистохимической диагностике опухолей человека / Под ред. С.В.Петрова, Н.Т.Райхлина. – Казань: Титул, 2000. – 451 с.

220. Русяева Л.В. Влияние физической нагрузки и кормления жиром на процессы фиброгенеза при экспериментальном силикозе // Профессиональные болезни пылевой этиологии. – М.: НИИ гигиены им. Ф.Ф.Эрисмана, 1976. – С. 165-171.

221. Рыжих Л.И., Поцелуев А.П., Усков В.И. Опыт борьбы с пылью на шахтах Карагандинского бассейна. – М.: ЦНИЭИуголь, 1984. – 26 с.

222. Рыкова О.В., Разумов В.В., Черданцев М.В. и др. Гистологическая и цитологическая характеристика атрофической бронхопатии у шахтеров // Медицина в Кузбассе. – 2012. – Т. IX, № 4. – С. 35–42.

223. Савинова Т.А., Зиновьев С.В. Системная морфологическая характеристика бронхоальвеолярного лаважа больных бронхиальной астмой и хроническим бронхитом // 8-й Национальный конгресс по болезням органов дыхания. – М.: INTERASMA, 1998. – С. 147.

224. Сарыбаев А.Ш., Шамбетова Г.Т., Миррахимов М.М. и др. Эффективность амлодипина при легочной гипертонии у больных хроническим обструктивным бронхитом // 10-й Национальный конгресс по болезням органов дыхания. – СПб, 2000. – С. 136.

225. Седов К.Р., Щербицкая В.И., Федорова В.И. Клинико-морфологическая характеристика пневмокониоза от пыли мрамора слюдянского месторож-

дения // Гигиена труда и профессиональные заболевания. – 1973. – № 10. – С. 47-49.

226. Семенова А.Е., Сергиенко И.В., Домбровский А.И. и др. Роль эндотелиальных прогениторных клеток при атеросклерозе // Атеросклероз и дислипидемии. – 2012. – № 3. – С. 14-24.

227. Семинский И.Ж., Майборода А.А. Структурные критерии хронизации воспаления // Сибирский медицинский журнал. – 2001. – Т. 27, №3. – С. 19-22.

228. Серов В.В., Зайратьянц О.В. Аутоиммунизация и аутоиммунные болезни // Архив патологии. – 1992. – Т. 54, № 3. – С. 5-11.

229. Серов В.В., Шехтер А.Б. Соединительная ткань (функциональная морфология и общая патология). – М.: Медицина, 1981. – 312 с.

230. Сивочалова О.В., Фесенко М.А. Критерии оценки профессионального риска репродуктивного здоровья // Профессия и здоровье: Материалы конгресса. – М., 2005. – С. 136 -138.

231. Сидорова Г.П., Крылов Д.А. Проблемы радиационной опасности в угольной энергетике // Горный информационно-аналитический бюллетень. – 2017. – № 11. – С. 200–209.

232. Сидорова Г.П., Крылов Д.А. Радиоактивность углей и золошлаковых отходов угольных электростанций. – Чита: ЗабГУ, 2016. – 237 с.

233. Скутова В.А., Ракова М.А. Морфометрические особенности печени при деструктивных процессах поджелудочной железы // Вестник Смоленской медицинской академии. – 2010. – Специальный выпуск. – С. 105-106.

234. Смирнов А.В., Петрищев Н.Н., Панина И.Ю. и др. Уровень эндотелина-1 и реактивность сосудов микроциркуляторного русла кожи у больных на ранних стадиях хронической болезни почек // Терапевтический архив. – 2011. – № 6. – С. 13-15.

235. Сокур О.В., Дурягин И.Н., Чеботарёв А.Г. Вопросы специальной оценки условий труда на предприятиях горно-металлургического комплекса России // Metallurg. – 2017. – № 6. – С. 4–7.

236. Стародубцева О.С., Бегичева С.В. Анализ заболеваемости инсультом с использованием информационных технологий // Фундаментальные исследования. – 2012. – № 2, Вып. 8. – С. 424-427.

237. Стаффорд В.В. Применение иммуногистохимического метода в

диагностике // RJOAS. – 2016. – Vol. 8, № 56. – P. 18-21.

238. Стрельникова Е.А., Трушкина П.Ю., Суров И. Ю. и др. Эндотелий in vivo и in vitro. Часть 1: Гистогенез, структура, цитофизиология и ключевые маркеры // Наука молодых (Eruditio Juvenium). – 2019. – Т. 7, №3. – С. 450-465. doi: 10.23888/HMJ201973450-465

239. Суслина З.А., Пирадов М.А., Домашенко М.А. Инсульт: оценка проблемы (15 лет спустя) // Журнал неврологии и психиатрии. – 2014. – № 11. – С. 5-12.

240. Суханов В.В., Ткаченко Л.Н., Пола К.А., Любчанская А.Н. Количественная характеристика патоморфологических изменений в лёгких шахтеров при воздействии угольной пыли // Врачебное дело. – 1981. – № 7. – С. 103-105.

241. Таразанов И.Г. Итоги работы угольной промышленности России за январь-декабрь 2017 года // Уголь. – 2018. – № 3. – С. 58-73. doi: 10.18796/0041-5790-2018-3-58-73

242. Таразанов И.Г. Итоги работы угольной промышленности России за январь-декабрь 2018 года аналитический обзор // Уголь. – 2019. – № 3. – С. 64-79.

243. Титова Е.Я., Голубь С.А. Современные проблемы охраны здоровья работников крупного промышленного предприятия, работающих в условиях профессиональных вредностей // Анализ риска здоровью. – 2017. – № 4. – С. 83-90.

244. Третьяков С.В., Шпагина А.А. Особенности функционального состояния сердца у лиц с профессиональной патологией от воздействия физического и химического факторов // III Всероссийский съезд врачей-профпатологов. – Новосибирск, 2008. – С. 55-63.

245. Федорова Н.И., Заостровский А.Н., Исмагилов З.Р. Физико-химические свойства низко-метаморфизованных длиннопламенных углей Кузбасса // Вестник Кузбасского государственного технического университета. – 2015. – № 5. – С. 126-130.

246. Федорущенко Л.С. Диагностика и лечение пневмокониозов. – Минск: БелМАПО, 2008. – 64 с.

247. Федорущенко Л.С., Сугак Н.К., Бокач А.В. Динамика морфологических изменений легочной ткани при кратковременной экспозиции смешан-

ной пыли // Здоровье и окружающая среда. – Минск, 2006. – Вып. 7. – С. 796-802.

248. Федосеев Г. Б. Механизмы воспаления бронхов и легких и противовоспалительная терапия. – СПб: Нордмед-Издат, 1998. – 688 с.

249. Фоменко Д.В., Громов К.Г., Золоева П.В., Михайлова Н.Н. Медико-биологические исследования профессиональной патологии органов дыхания у шахтеров // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2007. – № 25. – С. 67-70.

250. Фомин А.И. Оценка условий труда при расследовании и регистрации случаев профзаболеваний в угольной отрасли. – Кемерово: ФГУП «НЦ ВостНИИ», 2007. – 202 с.

251. Фор Г. Основы изотопной геологии. – М.: Мир, 1989. – 590 с.

252. Фрейдлин И.С., Тотолян А.А. Иммунопатологические механизмы воспаления бронхов и легких // Механизмы воспаления легких и бронхов и противовоспалительная терапия / Под ред. Г.Б.Федосеева. – СПб: Нордмед-издат, 1998. – С. 194-307.

253. Фриденштейн А.Я., Пятецкий-Шапиро И.И., Петракова К.В. Костеобразование в трансплантатах костномозговых клеток // Архив анатомии, гистологии и эмбриологии. – 1969. – Т. 56, №3. – С. 3-11.

254. Фриденштейн А.Я., Чайлахян Р.К., Лалыкина К.С. О фибробластоподобных клетках в культурах кроветворной ткани морских свинок // Цитология. – 1970. – Т. 12, № 9. – С. 1147-1155.

255. Фролов А.Г. Способы разрушения угольного массива, способствующие наименьшему пылеобразованию и измельчению угля. – М.: ИГД им. А.А.Скочинского, 1968. – 23 с.

256. Хавинсон В.Х., Кветной И.М., Ингель И.Э., Марьянович А.Т. Возрастная инволюция органов и тканей // Успехи физиологических наук. – 2003. – Т. 34, № 1. – С. 79-92.

257. Хавинсон В.Х., Малинин В.В. Механизмы геропротекторного действия пептидов // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2002. – № 1. – С. 4-10.

258. Хаймович М.Л., Ретнев В.М., Орницан Э.Ю., Бойцов Н. Данные биопсии легкого при пневмокониозе, вызванном пылью строительных материалов // Гигиена труда и промышленная экология. – 1986. – № 5. – С. 40-41.

259. Ханин А.Л., Иваницкая Е.В., Кравченко Н. И. Распространенность ХОБЛ у шахтеров и разработка профилактических программ // 12-й Национальный Конгресс по болезням органов дыхания: Материалы конгр. – М., 2002. – С. 363.

260. Харланова Н.Г., Бардахчян Э.А. Ультраструктурные изменения микроциркуляторного русла легких при эндотоксиновом шоке // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 1988. – Т. 105, № 3. – С. 374-375.

261. Хлопин Н.Г. Общебиологические и экспериментальные основы гистологии. – М.: Изд-во АН СССР, 1946. – 491 с.

262. Хроническая обструктивная болезнь легких: практическое руководство для врачей. Федеральная программа / под. ред. А.Г.Чучалина. – М.: Колор Ит Студио, 2004. – 64 с.

263. Хронические обструктивные болезни легких: федеральная программа. – М., 1999. – 40 с.

264. Хусинов А.А. Изменения нейросекреторных ядер и АПУД системы легкого при воздействии на организм токсических факторов // Дизрегуляторная патология органов и систем: Материалы конф. – М., 2004. – С. 83.

265. Целлариус Ю.Г. Взаимоотношения паренхимы и стромы в развитии склеротических процессов // Механизмы склеротических процессов и рубцевания: сб. ст. – Новосибирск, 1964. – С. 35-48.

266. Цикаленко Е.А., Песков С.А., Масленников А.Б., Андриенко Л.А. Комплексная оценка риска развития производственно обусловленной гломеруло-тубулярной дисфункции у рабочих пылеопасных профессий в условиях регионального диагностического центра // Вестник Российской военно-медицинской академии. – 2009. – № 1 (25), Приложение I. – С. 296-297.

267. Цикаленко Е.А., Песков С.А., Потеряева Е.Л., Исаиченко Л.Н. Маркеры тромбофилических состояний у рабочих пылеопасных профессий // Екатеринбургский консультативно-диагностический центр: 20 лет в практическом здравоохранении. – Екатеринбург: «АМБ», 2009. – С. 281-283.

268. Чеботарёв А.Г. Комплексная оценка загрязнений рудничной атмосферы горнорудных предприятий при эксплуатации современной самоходной техники и меры по её нормализации // Профилактика профессиональных заболеваний пылевой этиологии. – 1991. – Вып. 44. – С. 114–128.

269. Чеботарёв А.Г. Прогнозирование условий труда и профессиональной заболеваемости у работников горнорудных предприятий // Горная промышленность. – 2016. – № 3. – С. 2–5.

270. Чеботарёв А.Г. Риски развития профессиональных заболеваний пылевой этиологии у работников горнорудных предприятий // Горная Промышленность. – 2018. – №3 (139). – С. 66.

271. Чеботарёв А.Г. Состояние условий труда и профессиональной заболеваемости работников горнодобывающих предприятий // Горная Промышленность. – 2018. – №1 (137). – С. 92-95.

272. Черепанов Г.П., Ершов Л.В. Механика разрушения. – М.: Машиностроение, 1977. – 224 с.

273. Черняев А.Л., Самсонова М.В. Бронхиолиты // II съезд Российского общества патологоанатомов: мат. съезда. – М., 2006. – Т. 1. – С.411-414.

274. Черняев А.Л., Самсонова М.В. Патологическая анатомия легких: атлас. – М.: Атмосфера, 2004. – 112 с.

275. Чигисова А.Н., Огарков М.Ю., Максимов С.А. Социально-гигиеническая оценка риска артериальной гипертензии у работников угледобывающих предприятий // Анализ риска здоровью. – 2017. – № 3. – С. 76-82.

276. Чикина С.Ю., Копылов И.Д., Черняев А.Л. и др. Особенности патологии органов дыхания у ликвидаторов аварии на Чернобыльской АЭС // Пульмонология. – 2006. – № 4. – С. 33-38.

277. Чурляев Ю.А., Кан Я.А., Вартанян А.Р. и др. Изменения гомеостаза у шахтеров в зависимости от стажа подземной работы // Общая реаниматология. – 2011. – Т. VII, № 2. – С. 85-86.

278. Чучалин А.Г. Система оксиданты-антиоксиданты и пути медикаментозной коррекции // Пульмонология. – 2004. – № 2. – С. 111-115.

279. Шайхлисламова Э.Р., Бакиров А.Б., Ваеева Э.Т. и др. Анализ динамики профессиональной заболеваемости костно-мышечной и нервной систем в республике Башкортостан // Wschodnioeuropejskie czasopismo naukowe. – 2016. – № 7. – С. 130-135.

280. Шацких Н.А., Разумов В.В., Зинченко В.А. К трактовке диастолической дисфункции миокарда обоих желудочков как проявления системного характера хронического легочного воспаления пылевой этиологии // Профессия и здоровье: Материалы конф. – М., 2004. – С. 164-165.

281. Шехтер А.Б. Стимулирующее влияние коллагена и хондроитинсульфатов на образование соединительной ткани (взаимоотношение клеточных и неклеточных компонентов) // Гистофизиология соединительной ткани. – Новосибирск, 1972. – Т. 1. – С. 51-53.

282. Шилов А.М., Тарасенко О.Ф., Осия А.О. Особенности лечения ИБС в сочетании с ХОБЛ // Лечащий врач. – 2009. – № 7. – С. 44–48.

283. Шилов Е.М. Иммунопатология болезней почек // Нефрология: руководство для врачей / Под ред. И.Е.Тареевой. – М.: Медицина, 2000. – С. 132-145.

284. Шкурупий В.А. Некоторые аспекты патоморфогенеза хронического грануломатозного воспаления и медикаментозной терапии туберкулеза // Современные проблемы общей патологии и экологии человека. – Новосибирск: НЦКЭМ СО РАМН, 2002. – С. 27-36.

285. Шляпников Д.М., Шур П.З., Алексеев В.Б. и др. Планирование и оценка эффекта мероприятий по профилактике артериальной гипертензии у работников при выполнении подземных горных работ по критериям риска здоровью // Гигиена и санитария. – 2017. – Т. 96, № 1. – С. 65-70.

286. Шпагина Л.А., Бобров С.В., Люлина Н.В. и др. Клинико-эпидемиологическая характеристика хронической обструктивной болезни лёгких на крупном промышленном предприятии // II Всероссийский съезд врачей-профпатологов: Материалы конф. – Ростов н/Д.: Полиграфист, 2006. – С. 266-268.

287. Штукин Э. Патоморфологическая характеристика и классификация бронхитов горнорабочих очистных забоев угольных шахт // Архив патологии. – 1985. – № 5. – С. 55-61.

288. Шубич М.Г., Авдеева М.Г., Вакуленко А.Д. Адгезивные межклеточные взаимодействия // Архив патологии. – 1997. – № 6. – С. 3-9.

289. Шубич М.Г., Авдеева М.Г. Медиаторные аспекты воспалительного процесса // Архив патологии. – 1997. – Т. 59, № 2. – С. 3-8.

290. Шулуток Б.И. Болезни печени и почек. – СПб: СПбГСГМИ, 1993. – 450 с.

291. Шурыгина И.А., Шурыгин М.Г., Аюшинова Н.И., Каня О.В. Фибробласты и их роль в развитии соединительной ткани // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2012. – № 110 (3). – С. 8-12.

292. Шурыгина И.А., Шурыгин М.Г., Зеленин Н.В., Аюшинова Н.И. Воздействие на митогенактивируемые протеинкиназы как новое направление регуляции роста соединительной ткани // Бюллетень сибирской медицины. – 2017. – № 16 (4). – С. 86-93.

293. Щипачев К.В., Додонова Г.К., Барбараш О.Л., Кирилкина Г.В. Проблемы здоровья шахтеров Кузбасса // Медицина труда и промышленная экология. – 2002. – № 10. – С. 12-13.

294. Юдович Я.Э., Кетрис М.П. Проблема ртути в углях // Вестник Института Коми НЦ Уро РАН. – 2004. – №10. – С. 6-12.

295. Юдович Я.Э., Кетрис М.П. Токсичные элементы-примеси в ископаемых углях. – Екатеринбург: Уро РАН, 2005. – 654 с.

296. Ющук Е.Н., Васюк Ю.А., Хадгезова А.Б. и др. Эндотелиальная дисфункция при заболеваниях сердечно-сосудистой системы и методы ее коррекции // Клиническая фармакология и терапия. – 2005. – Т. 14, № 3. – С. 85-87.

297. Яновский А.Б. Основные тенденции и перспективы развития угольной промышленности России // Уголь. – 2017. – № 8. – С. 10-14. doi: 10.18796/0041-5790-2017-8-10-14

298. Яшникова М.И., Потеряева Е.Л., Доронин Б.М. Оценка влияния вредных производственных факторов на развитие инсульта // Медицина труда и промышленная экология. – 2017. – № 2. – С. 57-61.

299. Agnello M.M., Roccheri C. Apoptosis: Focus on sea urchin development // Apoptosis. – 2010. – Vol. 15. – P. 322-330. doi: 10.1007/s10495-009-0420-0

300. Apoptosis in carcinogenesis and chemotherapy: Apoptosis in cancer / Eds. G. G. Chen, P. Lai. – Dordrecht: Springer Netherlands, 2009. – 384 p.

301. Arden N., Nevit M.S. Osteoarthritis: Epidemiology // Best Practice & Research: Clinical Rheumatology. – 2006. – Vol. 20 (1). – P. 3-25.

302. Asahara T., Murohara T., Sullivan A. et al. Isolation of putative progenitor endothelial cells for angiogenesis // Science. – 1997. – Vol. 275, № 5302. – P. 964-967.

303. Ates I., Suzen H.S., Yucesoy B. et al. Association of cytokine gene polymorphisms in CWP and its severity in Turkish coal workers // Am. J. Ind. Med. – 2008. – Vol. 51 (10). – P. 741-747.

304. Barbera J.A., Peinado V.I., Santos S. Pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary disease // *Eur. Respir. J.* – 2003. – Vol. 21. – P. 892-905.

305. Benjamin I.J. Matrix metalloproteinases: from biology to therapeutic strategies in cardiovascular disease // *J. Invest. Med.* – 2001. – Vol. 49. – P. 381-397.

306. Bershadsky A.D., Vasiliev J.M. Cytoskeleton. –New York: Plenum Press, 1988. – 298 p.

307. Blankenberg F.G. In vivo imaging of apoptosis // *Cancer Biol. Ther.* – 2008. – Vol. 7. – P. 1525-1532.

308. Blann A.D., Tarberner D.A. A reliable marker of endothelial cell dysfunction: does it exist? // *Br. J. Haematol.* – 1995. – Vol. 90. – P. 244-248.

309. Bovenzi M. Relationships of neurosensory disorders and reduced work ability to alternative frequency weightings of hand-transmitted vibration // *Scand. J. Work Environ. Health.* – 2015. – Vol. 41 (3). – P. 247-258.

310. Brokamp C., Jandarov R., Rao M.B. et al. Exposure assessment models for elemental components of particulate matter in an urban environment: A comparison of regression and random forest approaches // *Atmos Environ.* – 2017. – Vol. 151. – P. 1-11. doi: 10.1016/J. atmosenv. 2016.11.066

311. Caplan A.I. Mesenchymal stem cells // *J. Orthop.Res.* – 1991. – Vol. 9. – P. 641-650.

312. Catalano D., Crisafulli V., Tandurella A. Connectivitis and diseases of the digestive system // *Minerva Dietol. Gastroenterol.* – 1989. – Vol. 35, № 2. – P. 111-114.

313. Chan E., Morales D., Welsh C. et al. Calcium Deposition with or without Bone Formation in the Lung // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2002. – Vol. 165. – P. 1654–1669. doi: 10.1164/rccm.2108054

314. Channick R., Badesch D.B., Tapson V.F. et al. Effects of the dual endothelin receptor antagonist bosentan in patients with pulmonary hypertension: a placebo controlled study // *J. Heart Lung. Transplant* 2001. – Vol. 20. – P. 262-263.

315. Chong S., Lee K.S., Chung M.J., Han J., Kwon O.J., Kim T.S. Pneumoconiosis: comparison of imaging and pathologic findings // *Radiographics.* – 2006. – Vol. 26 (1). – P. 59-77. doi: 10.1148/rg.261055070.

316. Chronic respiratory diseases. Accessed 2010 / World Health Organization. – URL: <http://www.who.int/respiratory/copd/burden/en/index.html>.

317. DeLeve L.D., Maretta-Mira A.C. Liver Sinusoidal Endothelial Cell: An Update // *Semin. Liver Dis.* – 2017. – № 4. – P. 377-387.

318. DeMaio L., Buckley S.T., Krishnaveni M. et al. Ligand-independent transforming growth factor- β type I receptor signalling mediates type I collagen-induced epithelial- mesenchymal transition // *TheJournalofPathology* // 2011. – Vol. 226 (4). – P. 633-644.

319. Demir E., Ferreiro A., Sabatelli P., Allamand V. Collagen VI status and clinical severity in Ullrich congenital muscular dystrophy: phenotype analysis of 11 families linked to the COL6 loci // *Neuropediatrics.* – 2004. – Vol. 35, № 2. – P. 103-112.

320. Devanesan A.I., Laughlan K. A., Girn H.R. Endothelial progenitor cell as a therapeutic option in peripheral arterial diseases // *Eur. J. Vascul. Endovasc. Surg.* – 2009. – Vol. 38. – P. 475-481.

321. Devitt A.L., Marshall J. The innate immune system and the clearance of apoptotic cells // *J. Leukoc. Biol.* – 2011. – Vol. 90. – P. 447-457.

322. Eckert H. Zum Stellenwert histologischer Untersuchungen von Biopsiematerial in der Beurteilung professioneller Zungenschaden // *Z. Erkr. oft.* – 1987. – Vol. 169, № 1. – P. 66-68

323. Elmore S. Apoptosis: a review of programmed cell death // *Toxicol. Pathol.* – 2007. – Vol. 35. – P. 495-516.

324. Esworthy R. Air Quality: EPA's 2013 Changes to the Particulate Matter (PM) Standard. CRS report № R42934. – Washington, DC: Library of Congress; Congressional Research Service, 2015. – URL: <https://fas.org/sgp/crs/misc/R42934.pdf>.

325. Falanga V. Bone marrow cell can manipulate healing // *Blood.* – 2009. – Vol. 113 (5). – P. 982-983.

326. Falanga V., Zhou L., Yufit T. Low oxygen tension stimulates collagen synthesis and COL1A1 Transcription Through the Action of TGF- β 1 // *J. Cell Physiol.* – 2002. – Vol. 191. – № 1. – P. 42-50.

327. Fan H.M., Wang Z., Feng F.M. et al. Association of TNF- α -238G/A and 308 G/A gene polymorphisms with pulmonary tuberculosis among patients with coal worker's pneumoconiosis // *Biomed. Environ. Sci.* – 2010. – Vol. 23 (2). – P. 137-145.

328. Feron O., Salomone S., Godfraind T. Action of the calcium channel

blocker lacidipine on cardiac hypertrophy and endothelin-1 gene expression in stroke-prone hypertensive rats // *Br. J. Pharmacol.* – 1996. – Vol. 118. – P. 659-664.

329. Gabbiani G., Ryan G.B., Majno G. Presence of modified fibroblasts in granulation tissue and their possible role in wound contraction // *Experientia.* – 1971. – Vol. 27. – P. 549-550.

330. Galluzzi L.A., Vitale I., Aaronson S. et al. Molecular mechanisms of cell death: recommendations of the Nomenclature Committee on Cell Death 2018 // *Cell Death Differ.* – 2018. – Vol. 25 (3). – P. 486-541.

331. Gobe G.R., Rubin M., Williams G. et al. Apoptosis and expression of Bcl-2, Bcl-XL, and Bax in renal cell carcinomas // *Cancer Invest.* – 2002. – Vol. 20 (3). – P. 324-332.

332. Grube E., Silber S.M., Hauptmann K.E. TAXUS I: prospective, randomized, double-blind comparison of NIRx™ stent coated with paclitaxel in a polymer carrier in de-novo coronary lesions compared with uncoated controls // *Circulation.* – 2001. – Vol. 104 (suppl II). – P. 11-463.

333. Guarino M., Tosoni A., Nebulini M. Direct contribution of epithelium to organ fibrosis: epithelial-mesenchymal transition // *Hum. Pathol.* – 2009. – Vol. 40 (10). – P. 1365-1376.

334. Hay E.D. An overview of epithelio-mesenchymal transformation // *Acta Anat.* – 1995. – Vol. 154. – P. 8-20.

335. Hay E.D. Interaction of migratin gembry oniccell swithex tracellular matrix // *Exp. Biol. Med.* – 1975. – Vol. 10. – P. 174-193.

336. Hay E.D., Zuk A. Transformations between epithelium and mesenchyme: normal, pathological, and experimentally induced // *Am. J. Kidney Dis.* – 1995. – Vol. 26. – P. 678-690.

337. Herskovic J.J., Speyer C.L., Simples J.E. et al. Lipopolysaccharide (LPS) enhancement of outward current in lung pericytes // *Lung.* – 2002. – Vol. 180, № 4. – P. 215-220.

338. Hetland R.B., Cassee F.R., Lag M. et al. Cytokine release from alveolar macrophages exposed to ambient particulate matter: heterogeneity in relation to size, city and season // *Part. Fibre Toxicol.* – 2005. – Vol. 2. – P. 4-19.

339. Hewitson T.D., Becker G.J. Interstitial myofibroblasts in IgA glomerulonephritis // *Am. J. Nephrol.* – 1995. – Vol. 15 (2). – P. 111-117. doi:

10.1159/000168813.

340. Johnson S.R., Granton J.T., Mehta S. Thrombotic Arteriopathy and Anticoagulation in Pulmonary Hypertension // *Chest*. – 2006. – Vol. 130. – P. 545-552.

341. Jordan N.V., Johnson G.L., Abell A.N. Tracking the intermediate stages of epithelial-mesenchymal transition in epithelial stem cells and cancer // *Cell Cycle*. – 2011. – Vol. 10 (17). – P. 2865-2873.

342. Kalluri R., Neilson E.G. Epithelial-mesenchymal transition and its implications for fibrosis // *J Clin Invest*. – 2003. – Vol. 112. – P. 1776-1784.

343. Kaplan F.S., Shen Q., Lounev V. et al. Skeletal metamorphosis in fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP) // *J. Bone Miner. Metab.* – 2008. – Vol. 26. – P. 521-530.

344. Kerr J.F., Wyllie A.H., Currie A.R. Apoptosis: a basic biological phenomenon with wide-ranging implications in tissue kinetics // *Br. J. Cancer*. – 1972. – Vol. 26, № 4. – P. 239-257.

345. Kessler R., Faller M., Weitzenblum F. et al. Natural history of pulmonary hypertension in a series of 131 patients with chronic obstructive lung disease // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2001. – Vol. 164. – P. 219-224.

346. Kim K.H., Kabir E., Kabir S. A review on the human health impact of airborne particulate matter // *Environ Int.* – 2015. – Vol. 74. – P. 136-143. doi: 10.1016/j.envint.2014.10.005

347. Kiss T. Apoptosis and its functional significance in mollusks // *Apoptosis*. – 2010. – Vol. 15. – P. 313-321.

348. Kisseleva T.D., Brenner A. Mechanisms of Fibrogenesis // *Exp. Biol. Med.* – 2008. – Vol. 233. – P. 109-122.

349. Koster M.I., Roop D. Mechanisms regulating epithelial stratification // *Annu. Rev. Cell Dev. Biol.* – 2007. – Vol. 23. – P. 93-113.

350. Libby P., Aikawa M. Vitamin C, collagen, and cracks in the plaque // *Circulation*. – 2002. – Vol. 105. – P. 1396-1398.

351. Liu Y.H., Fan X.Y., Zhu Z.C., Yan S.Q., Li C.L., Yang J.F., Wang L.Q. Relationship between genetic polymorphism of interleukin-6 and pneumococcosis // *Zhonghua Lao. Dong. Wei. Sheng. Zhi. Ye. Bing. Za. Zhi.* – 2006. - Sep; Vol. 24 (9). – P. 534-536.

352. Lopez-Novoa J.M., Nieto M.A. Inflammation and EMT: an alliance

towards organ fibrosis and cancer progression // *EMBO Mol. Med.* – 2009. – Vol. 1 (6-7). – P. 303-314.

353. Lu Q.E., Rounds S. Focal adhesion kinase and endothelial cell apoptosis // *Microvasc. Res.* – 2012. – № 83 (1). – P. 56-63.

354. Lue S.H., Wellenius G.A., Wilker E.H. et al. Residential proximity to major roadways and renal function // *Epidemiol. Community Health.* – 2013. – № 67. – P. 629-634. doi: 10.1136/jech-2012-202307

355. Madureira J., Paciencia I., Fernandes E. Levels and indoor-outdoor relationships of size-specific particulate matter in naturally ventilated Portuguese schools // *J. Toxicol. Environ. Health. Part A.* – 2012. – Vol. 75. – P. 1423-1436. doi: 10.1080/15287394.2012.721177

356. Mehta A.J., Zanobetti A., Bind M.A. et al. Long-term exposure to ambient fine particulate matter and renal function in older men: The Veterans Administration Normative Aging Study // *Environ Health Perspect.* – 2016. – Vol. 124. – P. 1353-1360. doi: 10.1289/ehp.1510269

357. Minina S.A., Alexandrova A.Y., Vasiliev Y.M. Changes in the Cell shape and actin cytoskeleton during the Ras oncogene-induced transformation: possible role of Rho-kinase // *Doklady Akademii Nauk.* – 2003. – Vol. 338. – P. 83-85.

358. Morell N.W., Morris K.G., Stenmark K.R. Role of angiotensin converting enzyme and angiotensin II in development of hypoxic pulmonary hypertension // *Am. J. Physiol.* – 1995. – Vol. 269. – P. 1186-1194.

359. Morice M.C., Serruys P.W., Sousa J.E. et al. Arandomized comparison of a sirolimus-eluting stent with a standard stent for coronary revascularization // *N. Engl. J. Med.* – 2002. – № 346. – P. 1773-1780.

360. Mossman B.T. Mechanism in the pathogenesis of asbestosis and silicosis // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 1998. – Vol. 157, № 5. – P. 1666-1680.

361. *Motility of Vertebrate Cells in Culture and in the Organism* / eds. G.Haemmerli, P.Strauli. – Basel: Karger, 1985. – 266 p.

362. Nadif R., Jedlicka A., Mintz M., Bertrand J.P., Kleeberger S., Kauffmann F. Effect of TNF and LTA polymorphisms on biological markers of response to oxidative stimuli in coal miners: a model of gene-environment interaction. Tumour necrosis factor and lymphotoxin alpha // *J. Med. Genet.* – 2003. – Vol. 40 (2). – P. 96-103.

363. Nadif R., Mintz M., Marzec J., Jedlicka A., Kauffmann F., Kleeberger S.R. IL18 and IL18R1 polymorphisms, lung CT and fibrosis: A longitudinal study in coal miners // *Eur. Respir. J.* – 2006. – Vol. 28 (6). – P. 1100-1105.

364. Nadif R., Mintz M., Rivas-Fuentes S. et al. Polymorphisms in chemokine and chemokine receptor genes and the development of coal workers' pneumoconiosis // *Cytokine.* – 2006. – Vol. 33 (3). – P. 171-178.

365. Negri E.M., Hoelz C., Barbas C.S. et al. Acute remodeling of parenchyma in pulmonary and extrapulmonary ARDS. An autopsy study of collagen-elastic system fibers // *Pathol. Res. Pract.* – 2002. – Vol. 198, № 5. – P. 355-361.

366. Ng Y.Y., Huang T.P., Yang W.C. Tubular epithelial-myofibroblast transdifferentiation in progressive tubulointerstitial fibrosis in 5/6 nephrectomized rats // *Kidney Int.* – 1998. – Vol. 54. – P. 864-876.

367. Nieto M.A. Epithelial-Mesenchymal Transitions in development and disease: old views and new perspectives // *Int. J. Dev. Biol.* – 2009. – Vol. 53 (8-10). – P. 1541–1547.

368. Nieto M.A. The snail superfamily of zinc-finger transcription factors // *Nat. Rev. Mol. Cell. Biol.* – 2002. – Vol. 3 (3). – P. 155-166.

369.

370. Ogueh O., Wright E.M., Jones J. et al. Fetal bone metabolism in normal and rhesus isoimmunised pregnancies // *BJOG.* – 2001. – Vol. 108, № 9. –P. 986-992.

371. Oldfield M.D., Bach L.A., Forbes J.M. et al. Advanced glycation end products cause epithelialmyofibroblast transdifferentiation via the receptor for advanced glycation end products (RAGE) // *J. Clin. Invest.* – 2001. – Vol. 108 (12). – P. 1853-1863.

372. O'Neill M.S., Diez-Roux A.V., Auchincloss A.H. et al. Airborne particulate matter exposure and urinary albumin excretion: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis // *Occup Environ Med.* – 2008. – Vol. 65. – P. 534-540. doi: 10.1136/oem.2007.035238

373. Parkes W.R. Pneumoconiosis associated with coal and other carbonaceous materials // *Occupational Lung Disorders.* – Oxford: Butterworth-Heinemann, 1994. – P. 340-410.

374. Particulate matter (PM) basics / US Environmental Protection Agency. – Washington, DC: US Environmental Protection Agency, 2016. – URL:

<https://www.epa.gov/pm-pollution/particulate-matter-pm-basics>

375. Pokorna E., Jordan P.W., O'Neill C. et al. Actin cytoskeleton and motility in rat sarcoma cell populations with different metastatic potential // *Cell Motil. Cytoskeleton.* – 1994. – № 28 (1). – P. 25-33.

376. Polak J. *Cell therapy for lung disease.* – London: Imperial College Press, 2010. – 528 p.

377. Powell D.W., Miffin R.C., Valentich J.D. et al. Myofibroblasts. II. Intestinal subepithelial myofibroblasts // *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* – 1999. – Vol. 277. – P. 183-201.

378. Qin J.Z., Chaturvedi V., Denning M. et al. Regulation of apoptosis by p53 in UV-irradiated human epidermis, psoriatic plaques and senescent keratinocytes // *Oncogene.* – 2002. – Vol. 21 (19). – P. 2991-3002.

379. Raaschou-Nielsen O., Pedersen M., Stafoggia M. et al. Outdoor air pollution and risk for kidney parenchyma cancer in 14 European cohorts // *Int. J. Cancer.* – 2017. – Vol. 140. – P. 1528-1537. doi: 10.1002/ijc. 30587

380. Radisky D.C. Epithelial-mesenchymal transition // *J. Cell. Science.* – 2005. – Vol. 118. – P. 4325-4326.

381. Raines E.W. The extracellular matrix can regulate vascular cell migration, proliferation, and survival: relationships to vascular disease // *Int J Exp Pathol.* – 2000. – Vol. 81. – P. 173-182.

382. Rekhter M.D. Collagen synthesis in atherosclerosis: too much and not enough // *Cardiovasc. Res.* – 1999. – Vol. 41. – P. 376-384.

383. Reznik J.E., Biros E., Marshall R. et al. Prevalence and risk-factors of neurogenic heterotopic ossification in traumatic spinal cord and traumatic brain injured patients admitted to specialised units in Australia // *J. musculoskeletal & neuronal interactions.* – 2014. – Vol. 14, № 1. – P. 19-28.

384. Rivard A., Andres V. Vascular smooth muscle cell proliferation in the pathogenesis atherosclerotic cardiovascular diseases // *Histol. Histopathol.* – 2000. – Vol. 15. – P. 557-571.

385. Scharf S.M., Iqbal M., Keller C. et al. Hemodynamic characterization of patients with severe emphysema // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2002. – Vol. 166. – P. 314-322.

386. Schonbeck U., Libby P. CD 40 signaling and plaque instability // *Circ Res.* – 2001. – Vol. 89. – P. 1092-1103.

387. Schonbeck U., Libby P. The CD 40/CD 154 receptor/ligand dyad // *Cell. Mol. Life Sci.* – 2001. – Vol. 58. – P. 4-43.
388. Selman M., King T.E., Pardo A. et al. Idiopathic pulmonary fibrosis: prevailing and evolving hypotheses about its pathogenesis and implications for therapy // *Ann. Intern. Med.* – 2001. – Vol. 134 (2). – P. 136-151.
389. Smith A.N., Willis E., Chan V.T. et al. MSCs induce dermal fibroblast response to injury // *Exp. Cell Res.* – 2010. – Vol. 316. – P. 48-54.
390. Strutz F. The fibroblast--a (trans-) differentiated cell? // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 1995. – Vol. 10 (9). – P. 1504-1506.
391. Tamura K., I-Ida T., Fujii T. et al. Floppy Aortic Valves Without Aortic Root Dilatation: Clinical, Histologic, and Ultrastructural Studies // *J. Nippon. Med. Sch.* – 2002. – Vol. 69, № 4. – P. 355-364.
392. Thiery J.P., Acloque H., Huang R.Y. et al. Epithelial-mesenchymal transitions in development and disease // *Cell.* – 2009. – Vol. 139 (5). – P. 871-890.
393. Wang J., Elewaut D., Hoffman I. et al. Physiological levels of hydrocortisone maintain an optimal chondrocyte extracellular matrix metabolism // *Ann. Rheum. Dis.* – 2004. – Vol. 63. – P. 61-66.
394. Xu X., Wang G., Chen N. et al. Long-term exposure to air pollution and increased risk of membranous nephropathy in China // *J Am Soc Nephrol.* – 2016. – Vol. 27. – P. 3739-3746. doi: 10.1681/ASN.2016010093
395. Yang Y.R., Chen Y.M., Chen S.Y., Chan C.C. Associations between long-term particulate matter exposure and adult renal function in the Taipei metropolis // *Environ Health Perspect.* – 2017. – Vol. 125. – P. 602-607. doi: 10.1289/EHP302
396. Zeiche R., Petkov V., Williams J. et al. Lipopolysaccharide and interleukin I augment the effects of hypoxia and inflammation in chronic obstructive pulmonary disease // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 1996. – Vol. 93. – P. 12478-12483.
397. Zhai R., Jetten M., Schins R. P. et al. Polymorphisms in the promoter of the tumor necrosis factor-alpha gene in coal miners // *Am. J. Ind. Med.* – 1998. – № 4. – P. 318-324.
398. Zhai R., Liu G., Ge X. et al. Serum levels of tumor necrosis factor-alpha (TNF-alpha), interleukin 6 (IL-6), and their soluble receptors in coal workers pneumoconiosis // *Respir. Med.* – 2002. – Vol. 96 (10). – P. 829-834.

399. Zhang C., Meng X., Zhu Z. et al. Connective tissue growth factor regulates the key events in tubular epithelial to myofibroblast transition in vitro // Cell. Biol. Int. – 2004. – Vol. 28 (12). – P. 863-873.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АФА	- активные формы азота
АФК	- активные формы кислорода
ВМ	- внеклеточный матрикс
ГМК	- гладкомышечные клетки
ДРО	- диффузное легочное окостенение
ИГХ	- иммуногистохимическое исследование
КФ	- кониофаг
ЛГ	- легочная гипертензия
МАП	- межальвеолярные перегородки
ММР	- матриксные металлопротеазы
ММСК	- мультипотентные мезенхимальные стромальные клетки
ОБМ	- операционно-биопсийный материал
ОПП	- остеопатическая пульмонопатия
ПК	- пневмокониоз
ПБ	- пылевой бронхит
ППОД	- пылевая патология органов дыхания
PDGF	- тромбоцитарный фактор роста
РААС	- ренин-ангиотензин-альдостероновая система
СК	- стволовая клетка
САС	- симпато-адреналовая система
ТИК	- тубулоинтерстициальный компонент
УПП	- угольно породная пыль
ФНО	- фактор некроза опухоли
ХНЗЛ	- хронические неспецифические заболевания легких
ХОБЛ	- хроническая обструктивная болезнь легких
ХБ	- хронический бронхит
ХПБ	- хронический пылевой бронхит
ЭА	- экспериментальный антракосиликоз
ЭД	- эндотелиальная дисфункция
ЭПК	- эпителиальные прогениторные клетки