

Министерство здравоохранения Российской Федерации  
НОВОКУЗНЕЦКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ ИНСТИТУТ  
УСОВЕРШЕНСТВОВАНИЯ ВРАЧЕЙ – ФИЛИАЛ ФЕДЕРАЛЬНОГО  
ГОСУДАРСТВЕННОГО БЮДЖЕТНОГО ОБРАЗОВАТЕЛЬНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ  
ДОПОЛНИТЕЛЬНОГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ «РОССИЙСКАЯ  
МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ НЕПРЕРЫВНОГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО  
ОБРАЗОВАНИЯ»  
(НГИУВ – ФИЛИАЛ ФГБОУ ДПО РМАНПО МИНЗДРАВА РОССИИ)

УДК 616.24-003.661-092-057: 622.333



УТВЕРЖДАЮ

Директор НГИУВ – филиала  
ФГБОУ ДПО РМАНПО

Минздрава России

д-р мед. наук, доцент

С.Л. Кан

31.12.2023

Регистрационный номер НИОКТР  
122041100117-6

ОТЧЕТ  
О НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКОЙ РАБОТЕ

Морфогенез системных фибропластических и онкологически направленных изменений во внутренних органах при воздействии угольно-породной пыли у шахтеров и металлургов Кузбасса  
(III этап заключительный)

Руководитель НИР,  
зав. научно-исследовательской  
лабораторией патанатомии,  
канд. мед. наук

О.И. Бондарев

Новокузнецк 2023

## СПИСОК ИСПОЛНИТЕЛЕЙ

Руководитель НИР,  
зав. научно-исследовательской  
лабораторией патанатомии,  
канд. мед. наук

31.12.2023

  
О.И. Бондарев

Исполнители:

Ст. науч. сотр.,  
канд. биол. наук

31.12.2023

  
М.С. Бугаева

Зав. научно-исследовательской  
лабораторией  
молекулярной биологии,  
д-р биол. наук

31.12.2023

  
Н.В. Мальцева

Ст. научн. сотр.,  
канд. мед. наук

31.12.2023

  
С.В. Архипова

Мл. научн. сотр.

31.12.2023

  
О.М. Казанцева

Нормоконтролер:  
зам. директора  
по науке и развитию  
д-р мед. наук, проф.

31.12.2023

  
Е.И. Лютина

## РЕФЕРАТ

Отчет 44 с.

ШАХТЕРЫ, ПАТОМОРФОЛОГИЯ, УГОЛЬНО-ПОРОДНАЯ ПЫЛЬ, ПНЕВМОКОНИОЗ, ФИБРОЗ, ОНКОПАТОЛОГИЯ, ИММУНОГИСТОХИМИЯ, ЦИТОЛОГИЯ, ГЕНЕТИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ

**Объект исследования.** Гистологические и тканевые элементы внутренних органов у шахтеров и экспериментальных животных, предопухолевые и опухолевые образования, геномная ДНК.

**Цель работы** – на основе патоморфологических клинико-экспериментальных исследований установить системные проявления антракосиликоза и разработать критерии оценки тяжести пневмокониоза у работников основных профессий угольных шахт Кузбасса, определить частоты распределения генотипов/аллелей полиморфных локусов rs1800629 TNF- $\alpha$  G-308A, rs2073618 TNFRSF11B<sup>G1181C</sup>, гена IL1B – G1473C rs1143623, T-511C rs16944 и C3953T rs 1143634, у шахтеров Кузбасса.

**Материал и методы.** Осуществлены гистологические, цитологические и морфометрические и иммуногистохимические исследования внутренних органов (гемодинамической системы, ткани легких, печени, сердца, почек и головного мозга) у работников угольной промышленности Кузбасса (n=100), а также экспериментальных животных (n=300), подвергавшихся хроническому воздействию угольно-породной пыли. С помощью коммерческих наборов реагентов для выделения нуклеиновых кислот из фиксированного в формалине биоматериала человека выделены образцы геномной ДНК из гистологических парафинизированных срезов кусочков ткани легких шахтеров, погибших в техногенных катастрофах (59 образцов, 59 человек).

**Результаты.** Установлено, что 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. 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. 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. 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.

Установлено, что дикий генотип  $TNF\alpha^{G308G}$  встречался у 39 (72%) человек, гетерозиготный  $TNF\alpha^{G308A}$  – у 15 (28%) носителей, мутантный  $TNF\alpha^{A308A}$  не выявлен. Частота носительства аллеля  $TNF-\alpha-308A$  составила 0,14, что соответствует международным ресурсам данных о частотах полиморфизмов генов в популяциях. Гомозиготный генотип гена  $TNFRSF11B^{G1181G}$  обнаружен у 13 (0,27) человек, гетерозиготный  $G1181C$  – у 23 (0,48) человек и гомозиготный минорный  $C1181C$  – у 12 человек (0,25). Найденные частоты соответствовали опубликованным для популяции европеоидов: генотипы  $G1181G$  – 0,297,  $G1181C$  – 0,52 и  $C1181C$  – 0,196. Генотип T-511T локуса T-511C гена  $IL1B$  обнаружен у меньшего количества (0,09) русских шахтеров в сравнении с корейцами (0,27) по данным [So-Hee Kim и соавт.], но количество гетерозигот оказалось сходно, а частоты аллелей T-511 и -511C соответствовали таковым у бразильцев и чехов. Частоты генотипов локуса  $C3953T$  rs 1143634 в обследованной выборке наиболее близки к частотам, определенным для популяций Северной и Западной Европы (соответственно 0,637, 0,31 и 0,053 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/rs1143634>, <https://www.snpedia.com/>).

**Область применения.** Результаты исследования, в частности разработка дополнительных иммуногистохимических критериев диагностики ПК и тяжести процесса позволит выявлять и предупреждать пылевую патологию легких на ранних этапах ее формирования. Выявленное распределение частот исследованных полиморфизмов можно использовать для изучения их ассоциаций с гистологическими признаками пневмокониоза и определения ген-ассоциированных рисков развития этой и других нозологий. Ожидаемый прогностический эффект при использовании программы раннего выявления пылевой патологии у работников угольной промышленности Кузбасса позволит снизить заболеваемость, сократить сроки временной нетрудоспособности, снизить инвалидизацию, а также уменьшить расходы на оказание медицинской помощи.

## СОДЕРЖАНИЕ

СПИСОК ИСПОЛНИТЕЛЕЙ	2
РЕФЕРАТ	3-4
СОДЕРЖАНИЕ	5
1. ВВЕДЕНИЕ	6-10
2. ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ	10-41
2.1 Объект и методы исследования	10-15
2.2 Результаты исследования и обсуждение	15-41
3. ВЫВОДЫ	42-44

## ВВЕДЕНИЕ

Пылевая патология органов дыхания (ППОД) вследствие высокой распространенности остается особо значимой в структуре профессиональной заболеваемости. Особенно актуальной она является для угледобывающего региона, которым является Кузбасс, в нем уровень профессиональной заболеваемости на порядок выше в сравнении со средними показателями по РФ.

Несмотря на новейшие технологические усовершенствования ресурсных отраслей и относительное улучшение современных условий труда на угольных предприятиях сохраняется высокий уровень пневмокониоза (ПК).

Современные представления о ПК достаточно противоречивы. На сегодняшний день основу патогенетической, а иногда гистогенетической сущности этого многогранного процесса, составляют более 10 – 15 теоретических воззрений, каждое из которых претендует на лидирующую позицию, пытаясь полностью или частично объяснить возникновение и патогенез ПК. Общепринятыми в науке являются лишь некоторые из них, в частности, представления Ю.А. Лоцилова (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 точка зрения Б.А. Величковского (1995), в контексте которой существует не менее 5 групп, клинически различающихся кониотических процессов, которым патоморфологически не соответствует ныне существующая их клиническая группировка.

А.В. Малашенко (1992) на основе данных более 300 секционных исследований, дока-зывает наличие единой патогенетической и патоморфологической сущности кониотиче-ских проявлений в легких, сосудах и бронхах, что свидетельствует о существующей си-стемности патологического процесса в легочном гистионе.

В пульмонологии одни авторы относят ПК к группе интерстициальных заболеваний легких. Другие исследователи сводят все клинические варианты ППОД в единую группу хронических обструктивных заболеваний легких (ХОБЛ) профессионального генеза, тем самым игнорируя морфологический критерий диагностики ПК.

Такая противоречивость представлений о сущности ППОД сложилась на фоне изуче-ния ПК преимущественно экспериментальными методами исследований, что наложило определенный отпечаток неполноценности ее экстраполяции на организм человека и вы-работки на этой основе единого представления, тактики и стратегии в изучении ПК.

В настоящий период не набирается даже десятка публикаций о системности поражения внутренних органов у работников угольной промышленности при воздействии угольно-породной пыли (УПП) которые носят разрозненный характер. Нет единой как клинической, так и патоморфологической базы данных. Следовательно, изучение патогенеза системной патоморфологии профессиональных пылевых заболеваний у работников угольной промышленности является весьма актуальным.

Пылевая патология органов – это широкое понятие, которое было и остаётся кардинальным в структуре профессиональной заболеваемости России, особенно в регионах с сильно развитыми угольно-рудодобывающими и металлургическими отраслями промышленности (Мазикин В.П., 2005).

Неоднозначное понимание сущности ПК существует в пульмонологии у многих авторов. По М.М. Ильковичу (2005), ПК относятся к интерстициальным заболеваниям легких, среди которых они представлены всего в 2-х группах фиброзирующих альвеолитах и гранулематозах (Классификация..., 1996).

Научное воззрение А.В. Малашенко (2006), по данным патологоанатомических и секционных судебных экспертиз шахтеров, погибших от случайных причин, говорит о единой патогенетической и патоморфологической сущности пневмокониотических проявлений в легких и бронхах. 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).

Еще один подход к пониманию сущности ППОД представлен попыткой свести все ее клинические варианты в единую группу ХОБЛ профессионального генеза (87, Мазитова Н.Н., Хайрутдинова Р.Н., 2006; Малашенко А.В., 2006; Еселевич С.А., Разумов В.В., 2007).

Множественные факторы сопутствуют как профпатологической, так и междисциплинарной неоднозначности представлений о сущности ПК. Одним из них является изучение пневмокониозов преимущественно экспериментальными методами исследований.

Клиническое изучение пневмокониозов со стадии рентгенологической манифестации ПК процесса также оставляет многочисленные вопросы стадий развития ПК, а также начальных изменений. Ранние изменения ПК изучены недостаточно (Движков П.П., Эль-яшев 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; Ма-лашенко А.В., 2006; 321). Секционные судебно-медицинские экспертизы работавших шахтеров, погибших от случайных причин, однозначно обнаруживают развитие гистоло-гических признаков ПК, оставшегося не диагностированным прижизненно в 70% случаев (Малашенко А.В., 2006). Компьютерная томография высокого разрешения, хотя и увеличивает возможность диагностики среднем на 50% ПК по сравнению с рутинным рентгенологическим исследованием лёгких, но, тем не менее, всё равно уже на стадии развития склеротических изменений. Поэтому считающаяся в профпатологии патогномичность для ПК только рентгенологических признаков обеспечивает лишь диагностику его финальных стадий.

Фрагментарность изучения ПК-процесса, вычеркивающая бронхи и сосуды малого круга кровообращения из перечня структур поражения, системность изменений при ПК внутренних органов сводят часть исследований к узкой сфере освещения данной проблемы. Несмотря на все заверения о системности исследований ПК, их нельзя назвать даже органокаллистическими: изучение сведено к тканевому уровню одного органа к уровню соединительной ткани респираторных структур, преимущественно легких.

История изучения ПК говорит о несводимости его к процессу давно изученного развития соединительной ткани, являющегося финалом большинства инфекционно-воспалительных заболеваний лёгких, а отражает смену представлений о различных этапах ПК динамического процесса.

Техническое перевооружение угольной промышленности, улучшение условий труда и уменьшение распространённости силикоза, появление новых видов производств, механизация и химизация их, а также развитие медицины привели к пересмотру представлений о специфичности лёгочного фиброза при ПК процессе. Произошедшая эволюция гистологических представлений о сущности пневмокониозов и расширение его до 5-ти (в последующем до 6-ти) групп при существовании значительного разнообразия видов пылей означали отход от ортодоксальных представлений о специфичности и признание существования известной неспецифичности, стереотипности в развитии ПК фиброза.

На сегодня известно, что морфологические особенности склероза в известной степени связаны с физическими и химическими свойствами пылей, которые модифицируют и клиническую картину ПК. Разнообразие клинических и морфологических вариантов ПК даёт основание предполагать системный характер ПК процесса, вряд ли бывший возможным при ограниченности его пределами только респираторной структуры лёгких. Особенностью ПК фиброза является не прогрессирующее, медленно нарастающее его развитие по мере увеличения количества поступающей в

лёгкие пыли, а обвальное развитие его финальной, склеротической стадии, порой уже после разобщения с фактором запылённости во время начавшегося удаления пыли из лёгких.

Современные механизмы стали проясняться лишь с началом 2000-х годов, с появлением теоретических взглядов о клеточной трансформации.

Изучение этих вопросов, более глубоко показывает сложные механизмы развития склеротических процессов в организме, расширяет возможности понимания гистогенеза, разнообразных компенсаторно-приспособительных процессов в организме. Дополнительные иммуногистохимические исследования доказывают, что в данной научной области имеются нерешенные вопросы. Сформировавшиеся классические представления предыдущих научных периодов не дают полноты решения по теме ПК.

**Объект исследования.** Гистологические и тканевые элементы легких у шахтеров, предопухолевые и опухолевые образования, геномная ДНК.

**Цель работы** – на основе клинико-экспериментальных исследований установить системные проявления антракосиликоза у работников основных профессий угольной промышленности Кузбасса и разработать морфологические критерии тяжести пневмокониоза, определить частоты распределения генотипов/аллелей полиморфных локусов rs1800629 TNF- $\alpha$  G-308A, rs2073618 TNFRSF11BG1181C, гена IL1B – G1473C rs1143623, T-511C rs16944 и C3953T rs 1143634, у шахтеров Кузбасса.

**Задачи:**

1. Сформировать базу данных аутопсийного материала внутренних органов и тканей работников основных профессий угольных шахт Кузбасса.
2. Изучить патоморфологические изменения внутренних органов (легких, сердца, печени, почек, ткани головного мозга), ассоциированные с развитием антракосиликоза у погибших шахтеров.
3. Изучить патоморфологические изменения сосудов малого и большого кругов кровообращения в динамике развития антракосиликоза.
4. Провести морфометрический анализ внутренних органов и сосудов в динамике развития антракосиликоза.
5. Изучить морфологические изменения внутренних органов при развитии экспериментального антракосиликоза.
6. Провести сравнительный анализ структурных изменений бронхолегочной системы при воздействии угольно-породной пыли (по данным аутопсийного и экспериментального исследований).

7. Установить морфологические критерии системного поражения внутренних органов при развитии антракосиликоза.

8. Разработать морфологические критерии тяжести пневмокониоза у работников основных профессий угольных шахт.

## 2. ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

**2.1 Объект 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. Возраст обследованных составлял  $40,62 \pm 0,30$  лет (табл. 1), средняя продолжительность вредного стажа –  $17,57 \pm 0,30$  лет. Весь объем исследуемого материала по шахтерам, подвергшимся патоморфологическому исследованию, был разделен на четыре группы в зависимости от стажа работы: 1-я группа – стаж работы 1 – 5 лет, 2-я группа – 6 – 11 лет, 3-я группа – 12 – 20 лет, 4-я группа – шахтеры со стажем работы более 20 лет (табл. 2).

**Таблица 1 – Возраст обследованных в группе шахтеров**

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

**Таблица 2 – Продолжительность вредного стажа в группе шахтеров**

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

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

проведению работ.

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

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

**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 (гематоксилин и эозин), а также дополнительные окраски для выявления специфических изменений в соединительной ткани (новообразования и деструкции соединительнотканых компонентов).

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

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

При макро- и микроскопическом исследовании все патоморфологические изменения при ПК, дистрофические или гипертрофические изменения паренхиматозных элементов, а также изменения сосудов были представлены как 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.

**Иммуногистохимические исследования.** Иммуногистохимическое исследование выполняли с использованием антител к маркеру пролиферации Ki-67, белку с антиапоптоической активностью Bcl-2, эндотелиальным маркерам CD-31 и CD-34, маркерам эпителиальной ткани (цитокератинам СК-7, СК-8, СК-18, СК-20), актину, десмину, виментину, коллагену по принятым методикам (Руководство..., 2000; Быков В.Л., 2002; Бабиченко И.И., Ковязин В.А., 2008; Иммуногистохимические методы..., 2011; Стаффорд В.В., 2016). Использована мультимерная 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 срезы 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 оценке иммуногистохимической реакции с целью исключения погрешности и нестандартных реакций использовали "слепой" контроль, то есть срезы тканей без патологического процесса со стороны внутренних органов.

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

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

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

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

угля для создания угольно-породной пыли (УПП) определялся его биотоксичностью.

Животных опытной группы подвергали воздействию УПП угля марки газовой-жирный (ГЖ) с размером пылевых частиц до 5 мкм в средней концентрации 50 мг/м<sup>3</sup> 5 раз в неделю по 4 ч (Методические указания к постановке исследований: М № 2163-1980). Данная марка угля добывается на шахтах Кузбасса (г. Новокузнецка, Калтана, Таштагола, Прокопьевска, Анджеро-Судженска, Осинников), обладающих высокими биотоксичностью и показателями выхода смолистых (14%) и летучих (38%) веществ (Движков П.П., Эльяшев Л.И., 1960). Концентрацию пыли в воздухе затравочной камеры определяли гравиметрическим методом с использованием фильтров АФА-ВП-10.

Для затравки использовали пылевые камеры. Камера снабжена отверстиями для подачи пыли, отсоса и отбора проб воздуха. Для равномерного распределения пыли в камере находился вентилятор с регулируемой скоростью вращения. Запыление проводили в динамичном режиме, состоящем из чередования шести 20-минутных периодов подачи воздушно-пылевой среды и шести 20-минутных перерывов с подачей чистого воздуха. 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, каждой группе сопутствовала контрольная группа из 10 крыс. Контрольные животные находились в равной по объему камере, где поддерживался тот же режим температуры и воздухообмена, но без подачи УПП.

Срок начала и продолжительности затравки определили 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.

**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 ( $\sigma$ ), 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  $p=0,05$ .

С целью определения частоты распределения генотипов/аллелей полиморфных локусов rs1800629 TNF- $\alpha$  G-308A, rs2073618 TNFRSF11BG1181C, гена IL1B – G1473C rs1143623, T-511C rs16944 и C3953T rs 1143634, у шахтеров Кузбасса при помощи коммерческих наборов реагентов для выделения нуклеиновых кислот из фиксированного в формалине биоматериала человека (производство ООО «ДНК-технология», Москва) выделены образцы геномной ДНК из гистологических парафинизированных срезов кусочков ткани легких шахтеров, погибших в техногенных катастрофах (59 образцов, 59 человек).

## **2.2. Результаты исследования и обсуждение**

### **Патоморфология внутренних органов при развитии антракосиликоза у шахтеров**

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

При стаже работы 1 – 5 лет стенки МАП были несколько утолщены. Сосуды, составляющие основу МАП, резко расширены, неравномерно полнокровны; в просвете части сосудов встречались немногочисленные макрофаги, содержащие угольную пыль, а

также единичные эозинофилы. Грубой органической патологии и очагов нейтрофильной инфильтрации в паренхиме легких не отмечалось.

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

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

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

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

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

Группа	Толщина стенки сосуда, мкм		Площадь эндотелиоцитов сосуда, мкм <sup>2</sup>		Толщина периваскулярного фиброза, мкм	
	M±σ	U-крит. Манна-Уитни, p	M±σ	U-крит. Манна-Уитни, p	M±σ	U-крит. Манна-Уитни, p
Сосуды диаметром до 50 мкм						
1-я группа	7,43±1,60	U=-7,74 p=0,001	38,66±4,48	U=-3,1 p=0,002	12,01±3,59	U=-4,69 p=0,001
2-я группа	7,36±2,74	U=-9,78 p=0,001	39,1±7,18	U=-3,24 p=0,001	10,11±3,35	U=-5,14 p=0,001
3-я группа	13,17±12,68	U=-8,27 p=0,001	70,49±1,74	U=-3,10 p=0,002	13,66±8,99	U=-4,88 p=0,001
4-я группа	27,32±25,94	U=-8,49 p=0,001	42,34±15,39	U=-3,10 p=0,002	12,81±2,86	U=-4,88 p=0,001

Контрольная группа	2,61±0,95	-	9,22±1,86	-	2,51±0,53	-
Сосуды диаметром от 50 до 100 мкм (артериолы)						
1-я группа	9,49±3,77	U=-7,75 p=0,001	48,95±4,63	U=-2,88 p=0,004	14,7±4,9	U=-7,23 p=0,001
2-я группа	14,62±5,62	U=-8,10 p=0,001	44,7±13,1	U=-3,00 p=0,003	19,07±8,27	U=-7,19 p=0,001
3-я группа	33,99±10,02	U=-8,18 p=0,001	60,05±10,76	U=-3,10 p=0,002	33,74±11,4	U=-7,19 p=0,001
4-я группа	10,67±3,14	U=-6,49 p=0,001	35,94±1,09	U=-2,88 p=0,004	20,97±5,65	U=-6,77 p=0,001
Контрольная группа	3,61±1,07	-	8,95±1,31	-	2,53±0,88	-
Сосуды диаметром от 100 до 250 мкм (артерии)						
1-я группа	10,94±2,33	U=-5,83 p=0,001	55,18±2,09	U=-2,74 p=0,006	32,86±11,41	U=-5,48 p=0,001
2-я группа	26,89±25,12	U=-7,69 p=0,001	49,52±5,8	U=-2,88 p=0,004	39,37±21,45	U=-7,03 p=0,001
3-я группа	37,5±7,16	U=-7,63 p=0,001	43,86±15,52	U=-3,10 p=0,002	39,08±6,97	U=-6,61 p=0,001
4-я группа	18,65±4,69	U=-6,76 p=0,001	35,18±6,48	U=-2,88 p=0,004	22,47±9,1	U=-6,07 p=0,001
Контрольная группа	5,61±1,43	-	8,62±3,83	-	3,67±2,23	-

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

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

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

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

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

Группа	Толщина слизистой оболочки бронха, мкм		Толщина стенки бронха, мкм		Толщина перибронхиального фиброза, мкм	
	M±σ	U-крит. Манна-Уитни, p	M±σ	U-крит. Манна-Уитни, p	M±σ	U-крит. Манна-Уитни, p

Бронхи диаметром до 500 мкм						
1-я группа	13,69±9,62	U=-7,26 p=0,001	46,21±10,9	U=-6,87 p=0,001	38,97±5,18	U=-5,41 p=0,001
2-я группа	13,15±7,69	U=-11,33 p=0,001	39,45±24,68	U=-4,85 p=0,001	38,18±25,02	U=-6,91 p=0,001
3-я группа	6,9±6,96	U=-11,14 p=0,001	44,43±23,74	U=-6,41 p=0,001	43,69±28,06	U=-6,9 p=0,001
4-я группа	7,62±1,78	U=-8,55 p=0,001	35,37±16,85	U=-2,65 p=0,008	37,85±6,05	U=-5,41 p=0,000
Контрольная группа	33,0±6,53	-	21,38±8,07		9,19±30,6	-
Бронхи диаметром от 500 до 1500 мкм						
1-я группа	10,32±5,19	U=-10,08 p=0,001	54,51±22,17	U=-5,91 p=0,001	90,42±31,33	U=-7,12 p=0,001
2-я группа	19,71±5,45	U=-5,99 p=0,001	67,14±23,47	U=-4,70 p=0,001	77,6±23,4	U=-5,48 p=0,001
3-я группа	9,46±3,38	U=-5,04 p=0,001	141,66±11,43	U=-4,99 p=0,001	149,65±38,95	U=-4,44 p=0,001
4-я группа	13,81±4,61	U=-6,66 p=0,000	176,59±24,93	U=-6,71 p=0,001	111,1±51,57	U=-6,94 p=0,001
Контрольная группа	52,66±30,74	-	38,15±30,95	-	7,33±1,41	-

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

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

В легких на фоне фибропластических изменений формировались зоны викарной эмфиземы, часть альвеол была с небольшими разрывами без воспалительных изменений. В некоторых зонах имелись клеточные скопления, состоящие из макрофагов, единичных лимфоцитов и различных гистиоцитов. В респираторном отделе легких встречались относительно крупные участки ателектазов и дистелектазов, часть альвеолярных ходов формировала хорошо визуализирующиеся очаги эмфиземы. В ацинусах легочной ткани встречались в значительном количестве макрофаги, 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) (см. табл. 3), чем в контрольной группе, и более измененными по сравнению с шахтерами со стажем работы 1 – 5 лет.

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

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

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

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

Корреляционный анализ выявил значимые сильные и умеренные прямые связи между толщиной стенки сосуда и толщиной периваскулярного фиброза в сосудах диаметром до 50 мкм ( $r_s=0,504$ ;  $p=0,001$ ), от 50 до 100 мкм ( $r_s=0,867$ ;  $p=0,001$ ) и от 100 до 250 мкм ( $r_s=0,428$ ;  $p=0,001$ ); значимые умеренные прямые связи между толщиной

перибронхиального фиброза и толщиной стенки в бронхах диаметром до 500 мкм ( $r_s=0,319$ ;  $p=0,002$ ) и от 500 до 1500 мкм ( $r_s=0,645$ ;  $p=0,002$ ). Для бронхов диаметром свыше 500 мкм выявлена значимая умеренная обратная корреляционная связь между толщиной слизистой оболочки и толщиной перибронхиального фиброза ( $r_s=-0,482$ ;  $p=0,032$ ), а также толщиной слизистой оболочки и толщиной стенки бронха ( $r_s=-0,628$ ;  $p=0,003$ ).

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

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

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

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

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

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

Слизистая оболочка бронхов всех калибров была резко уплощена относительно

предыдущей группы шахтеров (стаж 6 – 11 лет) ( $U=-6,3$ ,  $p=0,001$ ;  $U=-4,2$ ,  $p=0,001$ ) за счет уплощения до кубического эпителия.

В группе шахтеров со стажем более 20 лет количественные показатели вновь изменялись в сторону увеличения. Характерным было утолщение бронхиальной стенки, которая у шахтеров была значительно больше (в 2 – 3,7 раза), чем в группе контроля (см. табл. 4). В перибронхиальных пространствах при стаже работы более 20 лет располагались массивные отложения пыли в виде крупных конгломератов с «вихревыми» элементами пылевых включений, крупные очаги склероза. Часть мелких бронхов значительно деформирована, просветы их сужены за счет перибронхиального фибропластического процесса, особенно выраженного в бронхах калибром от 500 мкм. Стенки бронхов у шахтеров со стажем работы более 20 лет были значительно утолщены относительно контрольной группы и группы со стажем до 20 лет. В бронхах диаметром от 500 до 1500 мкм изменение параметров (в 4, 6 раза) ( $U=-4$ ,  $p=0,001$ ) происходило за счет выраженных фибропластических изменений в перибронхиальной ткани и склероза мышечного слоя бронхов

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

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

**Цитологический анализ бронхиальной выстилки.** В бронхиальных мазках-отпечатках у шахтеров, по сравнению с нормой, 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.

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

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

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

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

Кровеносные сосуды сердечной мышцы у шахтеров этой группы были различного калибра с относительно утолщенными стенками при сравнении с контрольной группой (табл. 5). Изменение количественных характеристик происходило за счет гипертрофии гладкомышечной оболочки (от  $U=-3,20$ ,  $p=0,001$ ; до  $U=-5,79$ ;  $p=0,001$ ). Отмечалось достоверное увеличение площади эндотелиальных клеток в сосудах разных калибров.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Корреляционный анализ в группе шахтеров со стажем до 20 лет выявил значимые сильные и умеренные прямые связи между толщиной стенки сосуда и толщиной периваскулярного фиброза в сосудах диаметром до 50 мкм ( $r_s=0,490$ ,  $p=0,001$ ) и от 100 до

250 мкм ( $r_s=0,764$ ,  $p=0,001$ ). В сосудах диаметром 100 – 250 мкм выявлена значимая умеренная прямая корреляционная связь между толщиной периваскулярного фиброза и площадью эндотелиоцитов ( $r_s=0,566$ ,  $p=0,044$ ).

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

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

Сосуды межмышечных пространств имели резко утолщенные стенки с выраженными признаками периваскулярного фиброза относительно контрольной группы. Относительно группы шахтеров со стажем до 20 лет при воздействии УПП сосуды до 50 мкм были несколько уменьшены ( $U=-8,8$ ;  $p=0,001$ ), от 100 до 250 мкм – значительно утолщены ( $U=-4,3$ ;  $p=0,001$ ). Относительно группы до 20 лет стажа периваскулярный фиброз был несколько меньше в сосудах до 50 мкм ( $U=-4,2$ ;  $p=0,001$ ) и значительно прогрессировал в сосудах от 100 до 250 мкм ( $U=-6,5$ ;  $p=0,001$ ).

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

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

***Патоморфологические изменения печени у шахтеров в различных стажевых группах.*** Во всех исследуемых образцах печени гистологическая структура органа была полностью сохранена. Четко прослеживались все гистиоидные элементы – от гепатоцита

до печеночной долики. Гепатоциты у шахтеров со стажем работы от 1 до 5 лет имели слабовыраженные признаки зернистой и мелкокапельной жировой дистрофии. Лишь в отдельных печеночных долях отмечались признаки умеренно выраженной дистрофии гепатоцитов. Цитоплазма гепатоцитов содержала мелкие оксифильные гранулы. Следует отметить, что среди гепатоцитов с признаками зернистой дистрофии встречались немногочисленные баллонообразно трансформированные гепатоциты с положительной окраской на судан, что может говорить об их жировой дистрофии. Площадь гепатоцитов у шахтеров со стажем 1 – 5 лет была значительно больше таковой в контрольной группе

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Группа	Площадь клубочка, мкм <sup>2</sup>		Площадь нефроцита, мкм <sup>2</sup>	
	М±σ	U-крит. Манна-Уитни, p	М±σ	U-крит. Манна-Уитни, p
1-я группа	49018,03±14722,64	U=-4,71 p=0,001	202,83±69,94	U=-10,28 p=0,001

2-я группа	63837,97±12527,11	U=-6,2 p=0,001	313,63±105,53	U=-10,56 p=0,001
3-я группа	60789,22±21681,18	U=-5,83 p=0,001	326,91±141,83	U=-8,50 p=0,001
4-я группа	63048,46±10161,13	U=-3,74 p=0,001	405,21±48,62	U=-5,04 p=0,001
Контрольная группа	29218,3±5531,32	-	114,59±28,02	-

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

В микроструктуре почек при увеличении стажа работы до 6 – 11 лет выявлены дальнейшие изменения. Клубочки сохраняли одинаковые размеры, с незначительным изменением площади относительно контрольных значений ( $U=-6,2$ ,  $p=0,001$ ). Капиллярные петли были несколько расширенными, неравномерно полнокровными. Стенки капиллярных петель умеренно и/или резко утолщены в части капиллярных петель, просветы капсул Шумлянско-Боумена были более расширены, чем в предыдущей группе. Мезангиальные клетки четко визуализировались в части капиллярных петель, отмечалось незначительное увеличение их количества и размеров. Капсула клубочков утолщена, частично гиалинизирована. Структура капсулы однородная, гомогенная. Площадь клеток нефроэпителия значительно превышала значения контрольной группы.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Группа	Толщина стенки сосуда, мкм		Площадь эндотелиоцитов сосуда, мкм <sup>2</sup>	
	$M \pm \sigma$	U-крит. Манна-Уитни, p	$M \pm \sigma$	U-крит. Манна-Уитни, p
Сосуды диаметром до 50 мкм				
1-я группа	$5,0 \pm 2,01$	$U=-6,37$ $p=0,001$	$49,55 \pm 20,96$	$U=-3,13$ $p=0,002$
2-я группа	$6,77 \pm 1,87$	$U=-9,29$ $p=0,001$	$38,29 \pm 7,75$	$U=-3,61$ $p=0,001$
3-я группа	$6,54 \pm 2,16$	$U=-9,23$ $p=0,001$	$32,03 \pm 10,15$	$U=-3,24$ $p=0,001$
4-я группа	$6,65 \pm 2,14$	$U=-9,69$ $p=0,001$	$37,91 \pm 6,54$	$U=-3,55$ $p=0,001$
Контрольная группа	$2,83 \pm 0,99$	-	$3,16 \pm 1,93$	-
Сосуды диаметром от 50 до 100 мкм (артериолы)				
1-я группа	$6,9 \pm 1,87$	$U=-10,15$ $p=0,001$	$96,17 \pm 47,6$	$U=-3,04$ $p=0,002$
2-я группа	$8,0 \pm 2,01$	$U=-10,20$ $p=0,001$	$56,82 \pm 14,61$	$U=-3,42$ $p=0,001$

3-я группа	7,92±4,8	U=-9,9 p=0,001	42,01±5,81	U=-3,24 p=0,001
4-я группа	7,31±1,75	U=-10,41 p=0,001	28,19±4,82	U=-3,33 p=0,001
Контрольная группа	3,34±1,4	-	5,79±3,59	-
Сосуды диаметром от 100 до 250 мкм (артерии)				
1-я группа	47±3,23	U=-10,7 p=0,001	51,69±25,19	U=-3,5 p=0,001
2-я группа	9,8±4,38	U=-12,04 p=0,001	35,72±13,1	U=-3,81 p=0,001
3-я группа	7,4±2,87	U=-9,26 p=0,001	31,6±12,3	U=-3,35 p=0,001
4-я группа	15,58±4,16	U=-6,87 p=0,001	28,23±2,68	U=-3,08 p=0,002
Контрольная группа	3,36±1,21	-	8,22±8,31	-

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

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

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

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

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

элементы.

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

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

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

В периваскулярных зонах отмечался отек. Кроме того, в периваскулярных зонах некоторых сосудов встречались немногочисленные лимфоидные элементы. Эндотелиальные клетки в сосудах мозга четко визуализировались. Часть клеток была увеличена в объеме, с относительно крупными выбухающими ядрами. Часть ядер гиперхромных нервных клеток была частично сгруппирована на отдельных участках, формируя зоны очагового глиоза. Ядра клеток пикнотичные, некоторые – с признаками рексиса. Общая площадь клеток в сосудах от 50 до 100 мкм была значимо ниже показателей предыдущей группы ( $U=-3,5$ ,  $p=0,001$ ), в сосудах до 50 мкм – больше, чем в предыдущей группе ( $U=-2,3$ ,  $p=0,021$ ).

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

### **Морфологические изменения внутренних органов при экспериментальном антракосиликозе**

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

альвеолах и МАП наблюдалось скопление пылевых частиц.

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

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

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

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

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

Через 9 нед в легких отмечалось уменьшение респираторной поверхности с четко

выраженными зонами ателектазов и дистелектазов, в просвете альвеол присутствовали скопления большого количества пылевых частиц с формированием относительно крупных клеточных гранулем.

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

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

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

#### ***Морфологические изменения сердца в динамике угольно-породного воздействия.***

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

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

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

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

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

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

соответствовала норме.

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

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

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

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

Через 12 нед экспериментального воздействия на головной мозг имелись выраженные признаки нейронофагии, крупноочаговые выпадения нервных клеток, зоны прогрессирующего глиоза. Клетки Пуркинье характеризовались выраженными дистрофическими изменениями со сморщиванием цитоплазмы и крупными зонами выпадения. В мягкой мозговой оболочке наблюдалась очаговая лимфоцитарная инфильтрация.

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

Через 3 нед эксперимента с УПП выявлялись признаки гиперплазии клеток Купфера. В

центролобулярных зонах печеночных долек наблюдался умеренно выраженный отек, синусоиды были расширенными. Отмечались признаки зернистой и баллонной дистрофии гепатоцитов. Ядра гепатоцитов были полиморфными, наблюдалось появление гипертрофированных двуядерных гепатоцитов. В портальных трактах развивался фиброз, отмечалась лимфоплазмочитарная инфильтрация.

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

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

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

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

Через 1 нед эксперимента с УПП гистологическая структура органа была сохранена, морфологические изменения были минимальными, клубочки средних размеров, количество последних в поле зрения при увеличении объектива x20 было от 14 до 16 шт. Капсула Шумлянско-Боумана была без патологических изменений. Канальцы проксимального и дистального отделов были с минимальными дистрофическими

изменениями белкового характера. Нефроэпителий имел форму от кубического до призматического типа с мелкими базально расположенными ядрами. В просвете части канальце имелся белковый экссудат.

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

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

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

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

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

### **Иммуногистохимический анализ внутренних органов при антракосиликозе**

В группе шахтеров со стажем работы 1 – 5 лет практически с начальных этапов работы в легких выявлялась повышенная экспрессия макрофагальных антигенов. Макрофаги на ранних сроках воздействия УПП располагались периваскулярно, а также в толще межальвеолярных перегородок, образуя клеточные сообщества по три-четыре клетки. При

сравнении плотности распределения макрофагов по отдельным областям легких обращало на себя внимание преобладание их в периферических отделах, тогда как вблизи корня легкого и в толще новообразованной соединительной ткани выявлялись немногочисленные клетки.

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

**Таблица 9 – Содержание иммунопозитивных клеток в легких шахтеров при антракосиликозе**

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

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

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

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

лет виментин практически не экспрессировался в слизистой оболочке бронхов.

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

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

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

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

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

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

Распределение частот генотипов всех исследованных полиморфных локусов (rs1800629 TNF- $\alpha$  G-308A, rs2073618 TNFRSF11BG1181C, гена IL1B – G1473C rs1143623, T-511C rs16944 и C3953T rs 1143634), у шахтеров Кузбасса не отклонялось от равновесия Харди-Вайнберга ( $p > 0,05$ ). Дикий генотип TNF $\alpha$  G308G встречался у 39 (72%) человек, гетерозиготный TNF $\alpha$  G308A – у 15 (28%) носителей, мутантный TNF $\alpha$  A308A не

выявлен. Частота носительства аллеля TNF- $\alpha$ -308A составила 0,14, что соответствует международным ресурсам данных о частотах полиморфизмов генов в популяциях. Гомозиготный генотип гена TNFRSF11B G1181G обнаружен у 13 (0,27) человек, гетерозиготный G1181C – у 23 (0,48) человек и гомозиготный минорный C1181C – у 12 человек (0,25). Найденные нами частоты соответствовали опубликованным для популяции европеоидов: генотипы G1181G – 0,297, G1181C – 0,52 и C1181C – 0,196 [Ney J.T. и соавт.]. Генотип T-511T локуса T-511C гена IL1B обнаружен у меньшего количества (0,09) русских шахтеров в сравнении с корейцами (0,27) по данным [So-Hee Kim и соавт.], но количество гетерозигот оказалось сходно, а частоты аллелей T-511 и -511C соответствовали таковым у бразильцев и чехов (<https://alfred.med.yale.edu/>). Частоты генотипов локуса C3953T rs 1143634 в обследованной выборке наиболее близки к частотам, определенным для популяций Северной и Западной Европы (соответственно 0,637, 0,31 и 0,053 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/rs1143634>, <https://www.snpedia.com/>).

### 3. ВЫВОДЫ

1. По данным патоморфологического анализа аутопсийного материала, к основным структурным проявлениям антракосиликоза в дыхательной системе у шахтеров 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. 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 группами со стажем работы 15 – 20 и более лет. НАМ-56-позитивные 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 холестаз), прогрессированием фиброзирования портальных трактов с увеличением их площади в 6 раз и сосудов.

6. Патоморфологические изменения почек характеризуются увеличением площади клубочков (в 2,2 раза) и площади нефроцита (в 3,5 раза) по мере увеличения стажа работы шахтеров, 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 характеризуются резко утолщенными стенками за счет гипертрофии медиального слоя и фиброза сосудистой стенки.

7. Структурные изменения головного мозга характеризуются умеренно выраженными дистрофическими и некробиотическими изменениями нервных клеток, нейронофагией, очаговым глиозом, неравномерно выраженным периваскулярным отеком, полнокровием сосудов, 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. 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. По мере увеличения периода воздействия угольно-породной пыли прогрессируют дистрофические/некробиотические повреждения паренхиматозных клеток всех исследованных внутренних органов.

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

10. Во всех внутренних органах экспериментальных животных при длительном воздействии угольно-породной пыли начиная с 9-й недели манифестирует диффузная и/или мелкоочаговая макрофагально-лимфоплазмочитарная инфильтрация, иногда с примесью зернистых лейкоцитов, что свидетельствует о невоспалительной природе выявляемых патологических изменений паренхиматозных клеток и сосудов.

11. По данным клинко-морфологического и экспериментального исследования, одновременное и прогрессирующее развитие морфологических изменений во внутренних органах, стереотипное ремоделирование сосудов характеризует антракосиликоз как заболевание с единым патогенезом и стадийным характером развития. Развитие патологических изменений напрямую зависит от стажа работы в подземных условиях и носит прогрессирующий характер, о чем свидетельствуют данные качественно-количественного анализа внутренних органов (сосудистого и паренхиматозного компартментов легких, сердца, головного мозга, печени, почек).

12. Генотипирование ДНК, выделенной из длительно хранящихся образцов фиксированных в формалине парафинизированных тканей, позволяет получить

достоверные результаты. Выявленное распределение частот исследованных полиморфизмов можно использовать для изучения их ассоциаций с гистологическими признаками пневмокониоза и определения ген-ассоциированных рисков развития этой и других нозологий.