

DOI: <http://dx.doi.org/10.31089/1026-9428-2019-59-7-433-437>

УДК 575.85.856:616.24-003.661:622.33

© Коллектив авторов, 2019

Бондарев О.И.^{1,2}, Бугаева М.С.^{1,2}, Казицкая А.С.¹, Филимонов Е.С.¹, Кан С.Л.²

Аспекты гистогенеза кониотического процесса у работников основных профессий угольной промышленности

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем гигиены и профессиональных заболеваний», ул. Кутузова, 23, Новокузнецк, Россия, 654041;

²Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей — филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, пр-т Строителей, 5, Новокузнецк, Россия, 654005

Введение. В пульмонологии пылевой бронхит рассматривается как первичный процесс, не связанный с кониотическим воспалением легких. Современные исследования указывают на патогенетическое и патоморфологическое единство содружественных кониотических проявлений в легких и бронхах, подводя к пониманию пневмосклероза с позиции эпителиально-мезенхимальной трансформации.

Цель исследования — изучение гистогенетических аспектов кониотического процесса у работников угольной промышленности, имеющих различный стаж работы в условиях запыленной рабочей среды.

Материалы и методы. Осуществлено гистологическое и морфометрическое исследование компартментов легких и бронхов, полученных при судебно-медицинских экспертизах 80 шахтеров различных стажевых групп и 20 лиц контрольной группы. Дополнительно проведено иммуногистохимическое исследование биопсийного и аутопсийного материалов бронхов 60 шахтеров со стажем работы от 5 до 30 лет с целью определения в эпителиальном компоненте неprofilных белков виментина, десмина и актина.

Результаты. Выявлено, что у шахтеров со стажем работы от 1 года до 5 лет межальвеолярные перегородки утолщены. Отмечается развитие перибронхиального фиброза, мышечный слой воздухопроводящих структур гипертрофирован, базальная мембрана утолщена. В части бронхов эпителий уплощен. Сосуды легких с гипертрофией меди, эндотелиоциты увеличены. В периваскулярных пространствах наблюдается разрастание фиброзной ткани. Плевра незначительно утолщена. Во всех структурах отмечается отложение угольной пыли. У шахтеров, имеющих стаж работы от 5 до 10 лет, изменения прогрессируют, эпителий части бронхов с явлениями субатрофии. С увеличением стажированности до 10–20 лет в респираторной части легких формируются мелкие зоны склероза. В стенке бронхов отмечается разрастание соединительнотканых волокон. У шахтеров со стажем работы свыше 20 лет в ткани легких развивается выраженный пневмосклероз. Для воздухопроводящих структур характерны гипертрофия мышечной пластинки, утолщение базальной мембраны, фиброз перибронхиальной ткани и стенки бронха, слизистая оболочка резко уплощена. Сосуды легких имеют утолщенные стенки за счет гипертрофических изменений и фиброзной деформации. Плевра разволокнена, утолщена.

Проведенное иммуногистохимическое исследование бронхов горнорабочих показало, что в зависимости от стажа работы в слизистой оболочке увеличивается площадь экспрессии виментина, десмина и актина.

Выводы. Одновременное развитие однотипных патологических изменений в бронхах, сосудах малого круга кровообращения и респираторной ткани указывает на патогенетическую общность изменений при пневмокониозе. В результате проведенных иммуногистохимических реакций на выявление неспецифических для эпителиальных клеток бронхов белков получена четкая селективная окраска хромогеном. На основании рассчитанного процентного соотношения их площади экспрессии можно говорить о степени фиброзной трансформации.

Ключевые слова: пневмокониоз; пылевой бронхит; атрофическая бронхопатия; эпителиально-мезенхимальная трансформация

Для цитирования: Бондарев О.И., Бугаева М.С., Казицкая А.С., Филимонов Е.С., Кан С.Л. Аспекты гистогенеза кониотического процесса у работников основных профессий угольной промышленности. *Мед. труда и пром. экол.* 2019; 59 (7). <http://dx.doi.org/10.31089/1026-9428-2019-59-7-433-439>

Для корреспонденции: Бондарев Олег Иванович, зав. научно-исследовательской лаб. патологической анатомии, зав. каф. патологической анатомии и судебной медицины НГИУВ — филиал ФГБОУ ДПО «РМАНПО» Минздрава России; ст. науч. сотр. лаб. охраны здоровья работающего населения ФГБНУ «НИИ КПГПЗ», канд. мед. наук. E-mail: gis.bondarev@yandex.ru

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Oleg I. Bondarev^{1,2}, Bugaeva M.S.^{1,2}, Kazitskaya A.S.², Filimonov E.S.¹, Kan S.L.²

Aspects of histogenesis of the coniotic process in workers of the main professions of the coal industry

¹Research Institute for Complex Problems of Hygiene and Occupational Diseases, 23, Kutuzova Str., Novokuznetsk, Russian Federation, 654041;

²Novokuznetsk State Institute for Further Training of Physicians — Branch Campus of FSBEI FPE «Russian Medical Academy of

Continuous Professional Education» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 5, Stroiteley Ave., Novokuznetsk, Russian Federation, 654005

Introduction. In pulmonology dust bronchitis is regarded as a primary process that is not associated with coniotic pneumonia. Modern studies point to the pathogenetic and pathomorphological unity of friendly coniotic manifestations in the lungs and bronchi, leading to the understanding of pneumosclerosis from the position of epithelial-mesenchymal transformation. **The purpose of this study** was to histogenetic aspects coniotic process of coal industry employees having different work experience in the conditions of dusty working environment.

Materials and methods. Histological and morphometric study of lung and bronchial compartments obtained during forensic examinations of 80 miners of different experience groups and 20 persons of the control group was carried out. In addition, an immunohistochemical study of biopsy and autopsy materials of the bronchi of 60 miners with work experience from 5 to 30 years was carried out to determine non-core proteins vimentin, desmin and actin in the epithelial component.

Results. It is revealed that the interalveolar partitions of miners with experience from 1 year to 5 years are thickened. The development of peribronchial fibrosis is noted, the muscle layer of the air-conducting structures is hypertrophied, the basal membrane is thickened. In the bronchi epithelium flattened. Pulmonary vessels with hypertrophy of media, endothelial cells increased. In perivascular spaces there is a proliferation of fibrous tissue. The pleura is slightly thickened. Coal dust deposition is observed in all structures. In miners with work experience from 5 to 10 years, the changes progress, the epithelium of the bronchi with subatrophy phenomena. With an increase in internship up to 10–20 years in the respiratory part of the lungs, small areas of sclerosis are formed. In the wall of the bronchi there is a proliferation of connective tissue fibers. Miners with experience more than 20 years in the lung tissue develops a pronounced fibrosis. The air-conducting structures are characterized by hypertrophy of the muscular plate, thickening of the basal membrane, fibrosis of the peribronchial tissue and the bronchial wall, the mucous membrane is sharply flattened. The pulmonary vessels have thickened walls due to hypertrophic and fibrotic changes of the deformation. The pleura is fibrous, thickened.

The immunohistochemical study of the bronchi of miners showed that, depending on the length of work in the mucous membrane, the area of expression of vimentin, desmin and actin increases.

Conclusion. *The simultaneous development of the same type of pathological changes in the bronchi, vessels of the small circle of blood circulation and respiratory tissue indicates a pathogenetic community of changes in pneumoconiosis. As a result of the immunohistochemical reactions for the detection of non-specific epithelial cells of the bronchi proteins obtained clear of selective coloring Chromogen. Based on the calculated percentage of their expression area, we can talk about the degree of fibrous transformation.*

Key words: pneumoconiosis; dust bronchitis; atrophic bronchopathy; epithelial-mesenchymal transformation

For citation: Bondarev O.I., Bugaeva M.S., Kazitskaya A.S., Filimonov E.S., Kan S.L. Aspects of histogenesis of the coniotic process in workers of the main professions of the coal industry. *Med. truda i prom. ekol.* 2019; 59 (7). <http://dx.doi.org/10.31089/1026-9428-2019-59-7-435-439>

For correspondence: Oleg I. Bondarev, Head of Research pathological anatomy laboratory, Head of Department of pathological anatomy and forensic medicine, senior researcher of laboratory of health protection of working population, Cand. of Sci. (Med.). E-mail: gis.bondarev@yandex.ru

Funding: The study had no funding.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

Введение. В настоящее время в пульмонологии пневмокониоз относится к группе интерстициальных заболеваний легких [1]. Пылевой бронхит при этом рассматривается как первичный процесс, не связанный с кониотическим воспалением. Развивающиеся атрофия и склероз всех структур бронхиальной стенки подразумевают наличие инфекционного фактора [2,3]. Другие авторы [4,5], напротив, говорят о патогенетическом и патоморфологическом единстве содружественных кониотических проявлений в легких и бронхах. Тканево-органный подход как к изолированной патологии только ткани респираторной структуры легких помешал различным концепциям стать системообразующими понятиями при создании теории единых бронхолегочных процессов.

Кроме того, методология диагностики пневмокониоза, основанная на рентгенологическом исследовании уплотнений в легких, не позволяет выявить системные проявления кониотического процесса на различных уровнях организации — от молекулярного до организменного. Современные исследования подводят к пониманию пневмосклероза с позиции принципиально нового механизма развития, а именно эпителиально-мезенхимальной трансформации (ЭМТ), для которой характерна невоспалительная сущность [6–10]. Основным источником развития фиброза в органах при этом явля-

ются активированные миофибробласты, образовавшиеся в результате ЭМТ [11–13]. Согласно литературным данным, первый этап данного процесса представляет собой разрушение эпителиальных межклеточных контактов [14,15]. Экспрессия эпителиальных генов подавляется одновременно с активацией экспрессии мезенхимальных генов. Происходит реорганизация структуры актина, клетки приобретают подвижность и способность к инвазии, изменяют свою форму. В конечном счете они получают фенотип фибробластов, разрушают эпителиальные слои и деградируют базальную мембрану, получают способность к выработке экстрацеллюлярного матрикса, накапливаясь в интерстиции ткани, участвуют в развитии фиброза [16, 17]. Данный процесс может быть отслежен обычной световой микроскопией не только по изменению внешнего вида эпителиальных клеток, но и по иммуногистохимическому выявлению в них маркеров, свойственных мезенхимальным клеткам: виментина, немышечного актина, десмина, альфа-гладкомышечного актина, N-кадгерина, накоплению в экстрацеллюлярном матриксе гликозаминогликанов, указывающих на менее зрелый характер соединительной ткани, что в совокупности свидетельствует о трансформации эпителиальных клеток в типичные фибробласты [18].

Цель исследования — изучение гистогенетических аспектов кониотического процесса у работников угольной

промышленности, имеющих различный стаж работы в условиях запыленной атмосферы.

Материалы и методы. Осуществлено гистологическое и морфометрическое исследование бронхолегочной ткани, полученной при проведении 80 судебно-медицинских экспертиз шахтеров, погибших одновременно при техногенной катастрофе. Возраст рабочих находился в диапазоне 22–64 лет, продолжительность вредного стажа составляла 1–30 лет. Профессии шахтеров относились к основным в угледобывающей отрасли. Все горнорабочие были разделены на группы по продолжительности работы в подземных условиях. К 1-й группе шахтеров были отнесены лица, имеющие подземный стаж работы от 1 года до 5 лет ($n=20$), ко 2-й — стаж от 5 до 10 лет ($n=20$), в 3-ю группу вошли шахтеры со стажем работы от 10 до 20 лет ($n=20$), 4-ю группу составили лица, имеющие стаж работы 20–30 лет ($n=20$). Группа контроля была сформирована из 20 случаев судебно-медицинских экспертиз мужчин г. Новокузнецка, погибших при автодорожной катастрофе, находившихся в возрасте не старше 25 лет, не имевших по результатам вскрытий органной патологии.

Приготовление образцов тканей для гистологического исследования было стандартным. Последующая морфометрия структур проводилась на микроскопе Olympus CX 31 (Япония) с цифровой видеокамерой Nikon digital sight — Fi 1 (Japan) с использованием компьютерной программы — Bio Vision 4.0 (производитель West Medica, Австрия). Оценивался диаметр каждого бронха и сосуда, на основании полученных результатов они были разделены на несколько групп: бронхи — диаметром до 500 микрон (мк) и от 500 до 1500 мк, сосуды — диаметром до 50 микрон, от 50 до 100 мк и от 100 до 250 мк. В структурах измерялись: толщина межальвеолярных перегородок, плевры, слизистой оболочки бронхов, стенки бронха, базальной мембраны, перибронхиального и периваскулярного фиброза, стенки сосуда, площадь клеток эндотелиального слоя.

Дополнительно проведено иммуногистохимическое исследование биопсийного и аутопсийного материалов бронхов 60 шахтеров со стажем работы от 5 до 30 лет с целью определения в эпителиальном компоненте наличия неспецифических белков семейства мышечных белков.

В работе использовался стандартный иммуногистохимический метод с применением мультимерной безбиотинной системы детекции — REVEAL Biotin-Free Polyvalent DAB (производитель Spring Bioscience, США). Морфометрически определялся процент содержания в исследуемой ткани виментина, десмина и актина в отношении всего объема исследуемой эпителиальной ткани бронха. Результаты иммуногистохимической реакции оценивались в 10 полях зрения микроскопа, по 100 клеток в каждом, при различном увеличении. Статистическая обработка данных проведена с использованием программного обеспечения IBM SPSS Statistics 22 (лицензионный договор № 20/604/3–1 от 22.04.2016). Нормальность распределения количественных признаков проверялась с помощью показателей эксцесса и асимметрии. Сравнение полученных морфометрических показателей в двух независимых группах проводилось с помощью критерия Манна-Уитни (U). Критическое значение уровня значимости различий $p=0,05$.

Результаты и обсуждение. Респираторная структура легких шахтеров со стажем работы от 1 года до 5 лет представлена расширенными альвеолярными ходами с несколькими утолщенными по сравнению с контрольной группой межальвеолярными перегородками ($U=-10,78$, $p=0,001$).

Встречаются небольшие участки ателектазов и дистелектазов. В отдельных ацинусах наблюдается скопление макрофагов, содержащих угольную пыль, немногочисленные лимфоцитарные элементы и единичные гемосидерофаги.

Мелкие бронхиолы спазмированные, фестончатого вида. Базальная мембрана утолщена, мышечный слой представлен гипертрофированными волокнами с подчеркнутыми контурами последних и гиперхромией части ядер, в связи с чем стенка бронхов различного калибра резко превышает показатели контрольной группы ($U=-6,87$, $p=0,001$; $U=-5,91$, $p=0,001$). В перибронхиальных зонах отмечается разрастание фиброзно-волокнистой ткани с включением пылевых отложений, размеры которой в бронхах диаметром от 500 до 1500 микрон значительно превышают толщину их стенки. Слизистая оболочка воздухопроводящих структур мелкого калибра выстлана эпителием респираторного типа, однако в отдельных полях зрения его клетки слущены в просвет, имеют несколько уплощенный вид относительно значений контрольной группы ($U=-7,26$, $p=0,001$). В бронхах с хрящевой основой эпителий уплощен до низкого призматического ($U=-10,08$, $p=0,001$).

Сосуды легочных артерий с утолщенными стенками за счет гипертрофии гладкомышечной ткани, миоциты с подчеркнутыми контурами и увеличенными гиперхромными ядрами. Для некоторых структур характерна гомогенизация стенки с признаками плазморрагии. Отдельные сосуды спазмированные, имеют фестончатые контуры. В периваскулярных пространствах сосудов различного калибра отмечаются мелкие пылевые отложения и фиброзная ткань, по толщине статистически значимо превышающая контрольные значения (соответственно $U=-4,69$, $p=0,001$; $U=-7,23$, $p=0,001$; $U=-5,48$, $p=0,001$). Эндотелиальные клетки с несколько увеличенным объемом относительно контрольной группы выступают в просвет.

Плевра представлена разрыхленными соединительнотканными волокнами, незначительно утолщена по сравнению с контрольными показателями ($U=-10,70$, $p=0,001$). В подплевральном пространстве имеются сектора с отложениями угольной пыли, формирующими лентовидные прослойки.

У шахтеров с большим стажем работы (от 5 до 10 лет) межальвеолярные перегородки утолщены более значительно, чем в предыдущей группе ($U=-7,07$, $p=0,001$). Просветы бронхов расширены, в отдельных полях зрения эпителий с явлениями субатрофии. Значения толщины слизистой оболочки бронхов всех калибров значимо меньше аналогичных показателей контрольной группы ($U=-11,33$, $p=0,001$; $U=-5,99$, $p=0,001$). Мышечный слой гипертрофирован. В перибронхиальных зонах отмечается более выраженное разрастание фиброзной ткани. Изменения в сосудах также прогрессируют.

Плевра утолщена менее значительно, чем в предыдущей группе, но статистически значимо превышает контрольные значения ($U=-11,8$, $p=0,001$), представлена разрыхленными соединительнотканными волокнами с дегенеративными изменениями и отложениями угольной пыли.

С увеличением стажированности (10–20 лет) в ткани легких развиваются обширные зоны ателектазов с формированием мелких и средних зон пневмосклероза, в которые вовлечены часть бронхов, средние и мелкие сосуды. В просвете альвеол наблюдается значительное количество макрофагов и гемосидерофагов. Бронхи расширены, с резким утолщением стенок. В мышечной пластинке отмечается разрастание тонких соединительнотканых волокон, формирующих мелкопетлистую структуру. Слизистая

оболочка бронхов всех калибров резко уплощена относительно предыдущей группы шахтеров ($U=-6,3$, $p=0,001$; $U=-4,2$, $p=0,001$). Базальная мембрана четко прослеживается, на отдельных участках гомогенизирована, частично расслоена. В подслизистом слое бронхов имеются дольки слизистых желез с нечеткими признаками гипертрофии их эпителиа и выраженными фибропластическими изменениями. Часть мелких бронхов — деформированные, просветы их сужены за счет перибронхиального фиброза, особенно выраженного в бронхах калибром от 500 мк, его толщина статистически значимо превышает показатели предыдущей группы ($U=-4$, $p=0,001$). Плевра также утолщена более значительно ($U=-5,8$, $p=0,001$), представлена соединительнотканной основой с параллельно идущими пучками волокон.

Сосуды с резко утолщенными стенками относительно контрольных значений, а также показателей у шахтеров со стажем работы 5–10 лет в группе сосудов от 50 до 250 мк (соответственно $U=-7,2$, $p=0,001$; $U=-6,9$, $p=0,001$). Волокна меди наложены друг на друга, в некоторых полях зрения формируются элементы повышенной клеточности мышечного компонента. Эндотелиальные клетки выбухают в просвет, увеличены в объеме как относительно показателей контрольной, так и второй группы шахтеров в сосудах диаметром до 50 микрон ($U=-3$, $p=0,003$). Фиброз периваскулярных зон приводит к частичной деформации просветов сосудов легочной артериальной системы, содержит в себе циркулярные отложения пыли в виде мелких и крупных солидных очагов.

У шахтеров, имеющих стаж работы свыше 20 лет, в ткани легких развиваются выраженные фибропластические изменения в виде очагов склероза, состоящих из тесно переплетающихся коллагеновых волокон с множественными пылевыми частицами. В зоне фиброза располагаются мелкие и среднего размера частично деформированные сосуды. Бронхи с резко утолщенными стенками, как относительно значений контрольной группы, так и показателей рабочих со стажем 10–20 лет в группе воздухопроводящих структур диаметром от 500 до 1500 мк ($U=-4$, $p=0,001$), за счет выраженных фибропластических изменений в перибронхиальных зонах, склероза и гипертрофии мышечной ткани. Слизистая оболочка с практически полным исчезновением бокаловидных клеток уплощена более значительно по сравнению со значениями предыдущей группы шахтеров ($U=-4,6$, $p=0,001$; $U=-2,3$, $p=0,02$). Базальная мембрана бронхов утолщена. В подслизистом слое также имеются признаки склеротических изменений. Сосуды всех калибров — с утолщенными относительно контрольных значений стенками ($U=-8,49$, $p=0,001$; $U=-6,49$, $p=0,001$; $U=-6,76$, $p=0,001$) за счет гипертрофических изменений меди и нерезко выраженной фиброзной деформации, распространяющейся на периваскулярные пространства, в которых имеются концентрические расположения угольных отложения. Плевра разволокнена, резко утолщена относительно контрольной группы ($U=-12,34$, $p=0,001$). Субплевральное пространство содержит пылевые частицы.

Проведенное иммуногистохимическое исследование бронхов горнорабочих с различной степенью выраженности фибропластических изменений показало, что при стаже работы 5 лет площадь экспрессии моноклональных антител виментина, десмина и актина в слизистой оболочке трахеобронхиального дерева составляет 12% от всего объема эпителиальной ткани бронха, а при стажированности

рабочих около 30 лет — 31–34% от общего объема исследуемой ткани. Полученные результаты позволяют создать представления о наличии фиброза в бронхах на основе различий системной детекции моноклональных антител, не являющихся специфическими для эпителиальных клеток, которые могут трансформироваться в различные в фенотипическом отношении клеточные генерации, способные вызывать фибропластические изменения в дыхательной системе. Соответственно, по высокой детекции последних можно судить о степени фиброзной трансформации: от легкой (10–20%) до тяжелой степени (свыше 31%).

Выводы:

1. В течение первых лет работы в подземных условиях в респираторной структуре легких отмечается развитие выраженного макрофагального воспаления и фиброза, а также поражение плевры в сочетании с отложениями угольной пыли. Генерализованная атрофия слизистой оболочки бронхов без признаков вирусно-бактериального воспаления соответствует понятию «атрофическая бронхопатия» и является специфическим проявлением кониотического процесса в стенке бронха.

2. Одновременное развитие пневмокониоза, атрофической бронхопатии, эндотелиоза, гипертрофии гладкомышечных клеток в легочных сосудах и бронхах указывает на патогенетическую общность изменений в воздухопроводящих структурах, сосудах малого круга кровообращения и респираторной ткани и свидетельствует о системности кониотического процесса.

3. Гипертрофия гладкомышечных элементов в бронхах и легочных сосудах сочетается с выраженным перибронхиальным и периваскулярным склерозом и может рассматриваться как проявление кониотического процесса.

4. Эндотелиоз и гипертрофия гладкомышечных клеток легочных артерий создают условия для повышения сосудистого сопротивления и давления в легочной артерии.

5. На основании рассчитанного процентного соотношения площади экспрессии моноклональных антител виментина, десмина и актина в слизистой оболочке трахеобронхиального дерева можно говорить о степени фиброзной трансформации.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Илькович М.М., Кокосова А.Н., ред. Интерстициальные заболевания легких. Санкт-Петербург: Нормиздат; 2005.
2. Измеров Н.Ф., ред. Руководство по профессиональным заболеваниям. Москва: Медицина; 1983.
3. Милишников В.В. Критерии диагностики и решение экспертных вопросов при профессиональном бронхите. *Мед. труда и пром. экол.* 2004; (1): 16–21.
4. Малащенко А.В. О взаимосвязи пневмокониоза и пылевого бронхита при формировании патологии легких. *Мед. труда и пром. экол.* 2006; (1): 22–5.
5. Наумова Л.А., Пушкарев С.В., Белов И.Ю., Паутова Я.В. Атрофическая бронхопатия как структурно-функциональный маркер дис-регенераторных процессов в слизистой оболочке бронхов. В кн.: *Медико-биологические аспекты мультифакторальной патологии: Материалы Российской научной конференции с международным участием.* Курск; 2006: 334–8.
6. Василенко И.В., Брук Б.Б., Гульков Ю.К., Кондратюк Р.Б., Запороженко Н.В., Щукина Е.В. Эпителиально-мезенхимальная и другие трансформации в норме и патологии. *Патология (Украина).* 2012; 6(2): 4–10.
7. Selman M., King T.E., Pardo A. Idiopathic pulmonary fibrosis: prevailing and evolving hypotheses about its pathogenesis and implications for therapy. *Ann. Intern. Med.* 2001; 134(2): 136–51.

8. Guarino M., Tosoni A., Nebuloni M. Direct contribution of epithelium to organ fibrosis: epithelial-mesenchymal transition. *Hum. Pathol.* 2009; 40 (10): 1365–76.
9. Corvol H., Flamein F., Epaul R., Clement A., Guillot L. Lung alveolar epithelium and interstitial lung disease. *Int. J. Biochem. Cell Biol.* 2009; 41(8–9): 1643–51.
10. Königshoff M., Kramer M., Balsara N., Wilhelm J., Amarie O.V., Jahn A. et al. WNT1-inducible signaling protein-1 mediates pulmonary fibrosis in mice and is upregulated in humans with idiopathic pulmonary fibrosis. *J. Clin. Invest.* 2009; 119 (4): 772–87.
11. Huang Xi. Iron oxidative stress, and cell signaling in the pathogenesis of coal workers' pneumoconiosis, silicosis, and asbestosis. *Am. J. Biomed. Sci.* 2011; 3(2): 95–106.
12. Thiery J.P. Epithelial-mesenchymal transitions in tumour progression. *Nat. Rev. Cancer.* 2002; 2(6): 442–54.
13. Thiery J.P., Acloque H., Huang R.Y., Nieto M.A. Epithelial-mesenchymal transitions in development and disease. *Cell.* 2009; 139 (5): 871–90.
14. Lamouille S., Xu J., Derynck R. Molecular mechanisms of epithelial-mesenchymal transition. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 2014; 15 (3): 178–96.
15. Nieto M.A. Epithelial-Mesenchymal Transitions in development and disease: old views and new perspectives. *Int. J. Dev. Biol.* 2009; 53 (8–10): 1541–7.
16. Лазаревич Н.А. Эпителиально-мезенхимальный переход при прогрессии гепатокарцином. *Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН.* 2003; 14(3): 76–82.
17. Volkov K.S., Kramar S.B. Role of epithelial-mesenchymal transition in the pathogenesis of dermal wound healing. *Morphologia.* 2015; 9 (2): 7–10.
18. Пасечник Д.Г. Роль эпителиально-мезенхимального перехода в генезе хронической болезни почек и почечно-клеточного рака (проблемы и перспективы). *Науковий вісник Міжнародного гуманітарного університету. Серія: Медицина.* 2014; (6): 30–3.
19. Vasilenko I.V., Bruk B.B., Gulkov Yu.K., Kondratyuk R.B., Zaporozhchenko N.V., Shchukina E.V. Epithelial-mesenchymal and other transformations in health and disease. *Patologiya (Ukraina).* 2012; 6(2): 4–10. (in Russian).
20. Selman M., King T.E., Pardo A. Idiopathic pulmonary fibrosis: prevailing and evolving hypotheses about its pathogenesis and implications for therapy. *Ann. Intern. Med.* 2001; 134 (2): 136–51.
21. Guarino M., Tosoni A., Nebuloni M. Direct contribution of epithelium to organ fibrosis: epithelial-mesenchymal transition. *Hum. Pathol.* 2009; 40(10): 1365–76.
22. Corvol H., Flamein F., Epaul R., Clement A., Guillot L. Lung alveolar epithelium and interstitial lung disease. *Int. J. Biochem. Cell Biol.* 2009; 41(8–9): 1643–51.
23. Königshoff M., Kramer M., Balsara N., Wilhelm J., Amarie O.V., Jahn A. et al. WNT1-inducible signaling protein-1 mediates pulmonary fibrosis in mice and is upregulated in humans with idiopathic pulmonary fibrosis. *J. Clin. Invest.* 2009; 119(4): 772–87.
24. Huang Xi. Iron oxidative stress, and cell signaling in the pathogenesis of coal workers' pneumoconiosis, silicosis, and asbestosis. *Am. J. Biomed. Sci.* 2011; 3(2): 95–106.
25. Thiery J.P. Epithelial-mesenchymal transitions in tumour progression. *Nat. Rev. Cancer.* 2002; 2(6): 442–54.
26. Thiery J.P., Acloque H., Huang R.Y., Nieto M.A. Epithelial-mesenchymal transitions in development and disease. *Cell.* 2009; 139(5): 871–90.
27. Lamouille S., Xu J., Derynck R. Molecular mechanisms of epithelial-mesenchymal transition. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 2014; 15(3): 178–96.
28. Nieto M.A. Epithelial-Mesenchymal Transitions in development and disease: old views and new perspectives. *Int. J. Dev. Biol.* 2009; 53(8–10): 1541–7.
29. Lazarevich N.L. Epithelial-mesenchymal transition with hepatic carcinoma progression. *Vestnik Rossiyskogo onkologicheskogo nauchnogo tsentra imeni N.N. Blokhina RAMN.* 2003; 14(3): 76–82. (in Russian).
30. Volkov K.S., Kramar S.B. Role of epithelial-mesenchymal transition in the pathogenesis of dermal wound healing. *Morphologia.* 2015; 9(2): 7–10.
31. Pasechnik D.G. The role of epithelial-mesenchymal transition in the genesis of chronic kidney disease and renal cell carcinoma (problems and prospects). *Naukoviy visnik Mizhnarodnogo humanitarnogo universitetu. Seriya: Meditsina.* 2014; (6): 30–3. (in Russian).

REFERENCES

1. Ilkovich M.M., Kokosova A.N., eds. *Interstitial lung disease*. St. Petersburg: Normzidat; 2005 (in Russian)
2. Izmerov N.F., eds. *Occupational disease guidelines*. Moscow: Meditsina; 1983. (in Russian).
3. Milishnikova V.V. Criteria for diagnosis and solution of expert issues in professional bronchitis. *Med. truda i prom. ekol.* 2004; (1): 16–21 (in Russian).
4. Malashenko A.V. On the relationship of pneumoconiosis and mechanic bronchitis in the formation of pulmonary pathology. *Med. truda i prom. ekol.* 2006; (1): 22–5. (in Russian).
5. Naumova L.A., Pushkarev S.V., Belov I.Yu., Pautova Ya.V. Atrophic bronchopathy as a structural-functional marker of dis-regenerative processes in the bronchial mucosa. In: *Medical and*

Дата поступления / Received: 01.04.2019
 Дата принятия к печати / Accepted: 31.05.2019
 Дата публикации / Published: 24.07.2019