

DOI: <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2022-62-3-177-184>

УДК 616.24-004-091.8-057

© Коллектив авторов, 2022

Бондарев О.И.^{1,2}, Бугаева М.С.^{1,2}, Казницкая А.С.¹

Основные патогенетические механизмы пневмосклеротических изменений в лёгких у работников угольной промышленности

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем гигиены и профессиональных заболеваний»,

ул. Кутузова, 23, Новокузнецк, 654041;

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

Введение. Профессиональная пылевая патология органов дыхания в Кузбассе сохраняет свою актуальность вследствие ее высокой распространенности у работников угольной промышленности. Поступая в организм, компоненты угля обуславливают развитие пневмоконииотического фиброза. Инновационные представления о морфогенезе фиброза в последние годы сместились на молекулярный уровень и апеллируют к состоянию клеточных рецепторов, экспрессии одних генов и репрессии других, кардинальному изменению клеточного фенотипа, который и является платформой, на которой происходят сложные патологические процессы.

Цель исследования — изучить механизмы развития фибропластических изменений в ткани лёгких шахтёров с позиции эпителиально-мезенхимальной трансформации.

Материалы и методы. Осуществлены гистологические и иммуногистохимические исследования дыхательной системы, полученной при проведении 50 аутопсийных работ группы шахтёров Кузбасса, работавших в подземных условиях. Изучению подвергались слизистая оболочка бронхов, респираторная ткань лёгких, артерии и вены малого и большого круга кровообращения. Иммуногистохимическое исследование выполнялось с использованием моноклональных антител (маркер пролиферации Ki-67; онкоген проапоптотической активности Vcl-2; факторы эндотелиальной функции CD-31 и CD-34; маркер эпителиальной ткани цитокератин; маркеры мышечной ткани: актин, десмин, виментин; маркеры соединительной ткани: коллаген III типа; маркер коллагенизации мышечной ткани: ЕМА; молекулы межклеточной адгезии E и N-кадгерин; макрофагальный антиген (НАMS6)).

Результаты. У работников угольной промышленности происходит частичная утрата эпителиальными клетками бронхов способности к экспрессии цитокератинов с замещением отдельных клеточных кластеров на клетки с непрофильной экспрессией материнской эпителиальной тканью мышечных антигенов (виментин, десмин, актин). При пылевом воздействии меняется эпителиальный фенотип с изменением количества, формы и качества тканевых структур легочной ткани. Эпителиальные клетки становятся вытянутой, веретенообразной формы, теряют полярность и межклеточные связи, приобретают подвижность и способность к миграции за пределы тканевого гистиона. Гиперактивация клеточных сигнальных путей приводит к дезорганизации и частичному распаду цитоскелета с появлением функциональной подвижности клеточных элементов. Значительное снижение межклеточных адгезивных контактов в условиях длительного воздействия на организм угольно-породной пыли приводит к подавлению экспрессии E-кадгерина с частичным замещением на N-кадгериновые контакты. При этом эпителиальные клетки проходят процесс эпителиально-мезенхимальной трансформации, участвуют в процессах фиброза. Основным источником развития фиброза в лёгких являются активированные миофибробласты, предшественниками которых могут быть как резидентные, так и костномозговые фибробластоподобные клетки. В качестве декомпенсации регенеративной способности легочной ткани могут выступать дифференцированные эпителиальные клетки.

Выводы. Представления об эпителиально-мезенхимальной трансформации как механизме основных патологических изменений при пневмоконииозе должны послужить фундаментом для дальнейшего глубокого изучения и понимания сложных патогенетических аспектов данной проблемы в медицине.

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

Ключевые слова: шахтёры; пылевая патология лёгких; эпителиально-мезенхимальная трансформация; иммуногистохимическое исследование; лёгочный гистион; пневмоконииотический фиброз

Для цитирования: Бондарев О.И., Бугаева М.С., Казницкая А.С. Основные патогенетические механизмы пневмосклеротических изменений в лёгких у работников угольной промышленности. *Мед. труда и пром. экол.* 2022; 62(3): 177–184. <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2022-62-3-177-184>

Для корреспонденции: Бондарев Олег Иванович, старший научный сотрудник лаборатории охраны здоровья работающего населения, ФГБНУ «НИИ КПГПЗ», канд. мед. наук. E-mail: gis.bondarev@yandex.ru

Участие авторов:

Бондарев О.И. — концепция и дизайн исследования, сбор и обработка данных, написание текста, редактирование;

Бугаева М.С. — сбор и обработка данных, написание текста, редактирование;

Казницкая А.С. — сбор и обработка данных.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Дата поступления: 17.02.2022 / Дата принятия к печати: 05.03.2022 / Дата публикации: 25.04.2022

Oleg I. Bondarev^{1,2}, Maria S. Bugaeva^{1,2}, Anastasiya S. Kazitskaya¹**The main pathogenetic mechanisms of pneumosclerotic changes in the lungs of coal industry workers**¹Research Institute for Complex Problems of Hygiene and Occupational Diseases, 23, Kutuzova Str., Novokuznetsk, 654041;²Novokuznetsk State Institute for Further Training of Physicians — Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, 5, Stroiteley Ave., Novokuznetsk, 654005

Introduction. Occupational dust pathology of respiratory organs in Kuzbass remains relevant due to its high prevalence among workers of the coal industry. Entering the body, the components of coal cause the development of pneumoconiotic fibrosis. Innovative ideas about the morphogenesis of fibrosis in recent years have shifted to the molecular level and appeal to the state of cellular receptors, the expression of some genes and the repression of others, a radical change in the cellular phenotype, which is the platform on which complex pathological processes occur.

The study aims to research the mechanisms of fibroplastic changes in the lung tissue of miners from the position of epithelial-mesenchymal transformation.

Materials and methods. The authors carried out histological and immunohistochemical studies of the respiratory system obtained during fifty autopsy operations of a group of Kuzbass miners working in underground. We studied the bronchial mucosa, respiratory lung tissue, arteries and veins of the small and large circulatory circles. The scientists performed immunohistochemical study using monoclonal antibodies (marker of proliferation Ki-67; oncogene of proapoptotic activity Bcl-2; endothelial function factors CD-31 and CD-34; marker of epithelial tissue cyokeratin; muscle tissue markers: actin, desmin, vimentin; connective tissue markers: type III collagen; muscle tissue collagenization marker: EMA; intercellular adhesion molecules E and N-cadherins; macrophage antigen (HAM5600)).

Results. Epithelial cells of bronchi of coal industry workers partially lose the ability to express cytokeratins with the replacement of individual cell clusters with cells with non-core expression of maternal epithelial tissue of muscle antigens (vimentin, desmin, actin). When exposed to dust, the epithelial phenotype changes with changes in the quantity, shape and quality of the tissue structures of the lung tissue. Epithelial cells become elongated, fusiform, lose polarity and intercellular connections, acquire mobility and the ability to migrate beyond the tissue histone. Hyperactivation of cellular signaling pathways leads to disorganization and partial disintegration of the cytoskeleton with the appearance of functional mobility of cellular elements. A significant decrease in intercellular adhesive contacts under conditions of prolonged exposure to coal-rock dust leads to suppression of the expression of E-cadherin with partial substitution for N-cadherin contacts. Meanwhile, epithelial cells go through the process of epithelial-mesenchymal transformation, participate in the processes of fibrosis. Activated myofibroblasts are the main source of fibrosis in the lungs, their precursors can be both resident and bone marrow fibroblast-like cells. Dedifferentiated epithelial cells can act as decompensation of the regenerative capacity of lung tissue.

Conclusion. *The concepts of epithelial-mesenchymal transformation as a mechanism of the main pathological changes in pneumoconiosis should serve as a foundation for further in-depth study and understanding of the complex pathogenetic aspects of this problem in medicine.*

Ethics. The authors conducted all the studies of the dead miners with the help of a secondary examination of blocks and ready-made histological micro-preparations (glasses) of the material of the Bureau of Forensic Medical examination in Novokuznetsk, Osinniki, Prokopyevsk. The researchers carried out studies of pathomorphological material strictly on the basis of Federal Law No. 323-FZ of 21.11.2011 "On the basics of protecting the health of citizens in the Russian Federation", in particular Article 67 "Conducting pathoanatomic autopsies", Federal Law No. 8-FZ of 12.01.1996 "On Burial and Funeral Business" (Article 5, paragraph 1, 2), as well as in accordance with the Order of the Ministry of Health of April 29, 1994 No. 82 "On the procedure for conducting a pathoanatomical autopsy" (appendix to the order of the Ministry of Health and Medical Industry of 29.04.1994 No. 82), Order of the Ministry of Health of Russia of 24.03.2016 No. 179n "On the rules for conducting pathoanatomical studies".

Keywords: miners; dust pathology of the lungs; epithelial-mesenchymal transformation; immunohistochemical examination; pulmonary histone; pneumoconiotic fibrosis

For citation: Bondarev O.I., Bugaeva M.S., Kazitskaya A.S. The main pathogenetic mechanisms of pneumosclerotic changes in the lungs of coal industry workers. *Med. truda i prom. ekol.* 2022; 62(3): 177–184. <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2022-62-3-177-184> (in Russian)

For correspondence: Oleg I. Bondarev, Senior Researcher at the Laboratory of Health Protection of the Working population, Research Institute for Complex Problems of Hygiene and Occupational Diseases, Cand. of (Sci.) Med. E-mail: gis.bondarev@yandex.ru

Information about the authors: Bondarev O.I. <https://orcid.org/0000-0002-5821-3100>

Bugaeva M.S. <https://orcid.org/0000-0003-3692-2616>

Kazitskaya A.S. <https://orcid.org/0000-0001-8292-4810>

Contribution:

Bondarev O.I. — research concept and design, data collection and processing, writing the text, editing;

Bugaeva M.S. — data collection and processing, writing the text, editing;

Kazitskaya A.S. — data collection and processing.

Funding. The study had no funding.

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

Received: 17.02.2022 / Accepted: 05.03.2022 / Published: 25.04.2022

Введение. Профессиональная пылевая патология органов дыхания в Кузбассе сохраняет свою актуальность вследствие ее высокой распространенности у работников угольной промышленности [1, 2]. По данным НИИ медицины труда имени академика Н.Ф. Измерова, на рудных и угольных шахтах основным неблагоприятным про-

изводственным фактором при подземных работах остается пыль, образование которой сопровождается выполнением практически всех технологических процессов добычи угля [3]. Несмотря на новейшие технологические усовершенствования ресурсных отраслей и относительное улучшение современных условий труда на угольных предпри-

ятиях сохраняется высокая пылевая нагрузка на органы дыхания работников.

Поступая в организм, компоненты угля мигрируют в биологические жидкости, всасываются и распределяются в различных органах и тканях, обуславливая развитие патологических изменений, в частности пневмокониотического фиброза лёгких [4]. Особенностью последнего является не прогрессивное развитие по мере увеличения количества поступающей пыли, а обвальное формирование чаще всего на финальной склеротической стадии, порой уже после разобщения с производственным фактором.

Морфологические особенности склероза связаны с физическими и химическими свойствами пыли, которые модифицируют и формируют клиническую картину пневмокониоза (ПК). Разнообразие клинических и морфологических вариантов ПК с поражением не только лёгких, но и других внутренних органов, даёт основание предполагать системный характер данного процесса.

Современные механизмы формирования фиброза у шахтёров стали детально проясняться лишь с началом 2000-х годов, с появлением новых научных взглядов о клеточной трансформации. Сформировавшиеся классические представления предыдущих научных периодов не дают полноты решения по изучаемой теме [5, 6]. Изучение этих вопросов позволяет более детально показать сложные, многогранные механизмы развития склеротических процессов в организме, расширяет возможности понимания гистогенеза, разнообразных патологических и физиологических процессов при ПК [7–15]. Известным фактом является наличие фиброзной тканевой трансформации при отсутствии провоцирующего фактора, а именно частиц угольной пыли в участках фиброза. Объяснить данную ситуацию клинически и лабораторно ориентированными методами исследования, включая рентгенологический, на данный момент невозможно. В последнее время изучаются полиморфизм генов про- и противифиброгенных хемокинов, рецепторы цитокинов и их полиморфизм, типы коллагенов как регуляторов образования внеклеточного матрикса [16]. Однако результаты данных исследований не могут в достаточно четко оформленной научной базе дать ответ на поставленные вопросы фиброобразования и гистогенеза при ПК.

Инновационные представления о морфогенезе фиброза сместились, по мнению многих авторов, на молекулярный уровень и апеллируют к состоянию клеточных рецепторов, сигнальным путям, экспрессии одних генов и репрессии других, кардинальному изменению клеточного фенотипа, который и является той платформой, на которой происходят сложные патологические процессы при ПК [17–20].

Для познания закономерностей, происходящих при ПК, необходимо системное сопоставление функциональных и морфоструктурных свойств различных видов тканей, включая структурные элементы гистона, которые на первый взгляд казались малозначимыми и второстепенными.

Цель исследования — исследовать механизмы развития фибропластических изменений в ткани лёгких шахтёров с позиции эпителиально-мезенхимальной трансформации.

Материалы и методы. Осуществлено гистологическое и морфометрическое исследование дыхательной системы, полученной при проведении 50 аутопсийных работ группы шахтёров Кузбасса, работавших в подземных

условиях. Профессии погибших относились к основным в угледобывающей отрасли (проходчик, горнорабочий очистного забоя, горнорабочий подземный, подземный электрослесарь, машинист горновыемочных машин, мастер участка). Набор материала проходил в период действия приказа № 302н «Об утверждении перечней вредных и (или) опасных производственных факторов и работ, при выполнении которых проводятся обязательные предварительные и периодические медицинские осмотры (обследования), и Порядка проведения обязательных предварительных и периодических медицинских осмотров (обследований) работников, занятых на тяжелых работах и на работах с вредными и (или) опасными условиями труда». Все шахтёры на профосмотрах были признаны годными к работе и считались практически здоровыми. Вредный стаж работы шахтёров находился в диапазоне 6–35 лет. Предметом исследования были количественные гистологические и иммуногистохимические изменения легочного гистона, доступные исследованию световой микроскопии. У основной группы шахтёров в тканях выявлялись крупноочаговые пылевые антракосиликотические конгломераты. Следует отметить, что в круг дифференциально-диагностического исследования была также включена группа шахтёров с минимальными пылевыми отложениями и обширными зонами склероза в лёгких.

Имуногистохимическое исследование выполнялось с использованием моноклональных антител (маркер пролиферации *Ki-67*; онкоген проапоптотической активности *Bcl-2*; факторы эндотелиальной функции *CD-31* и *CD-34*; маркер эпителиальной ткани цитокератин; маркеры мышечной ткани: актин, десмин, виментин; маркеры соединительной ткани: коллаген III типа; маркер коллагенизации мышечной ткани: *EMA*; молекулы межклеточной адгезии *E* и *N*-кадгерин; макрофагальный антиген (*HAM56*)) по принятой методике.

В работе использовался стандартный иммуногистохимический метод с применением мультимерной безбиотинной системы детекции — *REVEAL Biotin-Free Polyvalent DAB* (производитель *Spring Bioscience*, США).

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

Выраженность морфологических изменений дыхательной системы также оценивалась полуколичественным методом на светооптическом уровне. Исследование проводилось на микроскопе *Nikon Eclipse E 200* с цифровой видеокамерой *Nikon digital sight — Fi1 (Japan)*.

Результаты и обсуждение. При исследовании в группе шахтёров отмечалась выраженная тенденция к гипертрофии гладкомышечной ткани с положительной экспрессией профильных белков в стенках сосудов и бронхах (табл. 1, 2). Как известно, объем гладкомышечных клеток (ГМК) в артериях малого и большого круга кровообращения (МКК и БКК), стенках бронхов различной генерации огромный, а сами клетки являются структурами, причастными к синтезу коллагена (синтетический фенотип ГМК),

Таблица 1 / Table 1

Клеточно-тканевые изменения в лёгких шахтёров, ассоциированные с кониотическим пневмосклерозом
Cellular tissue changes in the lungs of miners associated with coniotic pneumosclerosis

Стаж работы	Некроз	Лейкоциты	Соединительная ткань	Угольный пигмент	Макрофаги	Плазматические клетки, лимфоциты	Коллаген
6 недель	-	-	+	+	+	+	-
1 год	-	-	++	++	+++	++	+
5 лет	-	-	+++	+++	++	++	++
15 лет	-	-	++++	++++	++	+++	+++
Более 20 лет	-	-	+++++	+++	+	+++	++++

Таблица 2 / Table 2

Иммуногистохимические маркеры лёгочного гистиона у шахтёров со стажем работы более 20 лет
Immunohistochemical markers of pulmonary histion in miners with more than 20 years of work experience

Элемент гистиона	Цитокератины (CK-7, CK-8, CK-18, CK-20)	Vcl-2	E и N-кадгерины	Коллаген III типа	EMA	НАМ56	Ki-67	Маркеры мышечной ткани (виментин, десмин, актин)	CD-34 и CD-31
Эпителий бронхов	+++	-	++	-	-	-	-	-	-
Базальная мембрана бронхов	++	-	-	++	-	-	-	-	-
Гладкомышечная ткань стенки бронхов	-	-	+	++	++	-	-	++++	-
Межальвеолярные перегородки	-	-	+	-	-	+++	-	-	+
Эндотелий сосудов лёгких	+	-	++	-	-	-	-	-	++++
Гладкомышечная ткань сосудов	-	-	-	-	+	-	-	++++	-
Перицитарные элементы сосудов	++	-	-	-	+	-	-	-	-
Зоны склероза	++	-	-	+	+	+	-	-	-

ремоделирующим и прогрессирующим склеротическим процессам. На основании этого можно предположить, что одним из патогенетических звеньев кониотического процесса при повышенной пылевой нагрузке являются морфопатологические изменения ГМК с перепрофилированием генетической функции мышечных элементов. Гипертрофия артериальной и венозной стенок сосудов МКК и БКК с выраженным периваскулярным склерозом формируется в результате не только фибропластической реакции соединительнотканых клеток, но и при явлениях фенотипической модуляции ГМК, являющиеся сочетанными звеньями фиброзного патогенеза ПК. Развитие дисрегуляторных, гипертрофических и склерозирующих процессов во внутренних органах и ткани лёгких с вовлечением мышечной ткани бронхов, ГМК сосудов МКК и БКК характеризует ПК как системную проблему межтканевых и межклеточных взаимодействий и является одним из его маркеров. При типировании элементов мышечной ткани использовались моноклональные антитела к десмину, актину и виментину. Десмин, актин и виментин-позитивные клетки выявлялись в мышечных слоях бронхов, артерий и артериол (табл. 2). ГМК имели хромоген-

положительные иммуногистохимические метки. В группе шахтёров со стажем работы до 1 года экспрессия белков мышечного типа отмечалась преимущественно в топографических «регионах» типичной локализации. ГМК рассматривались как один из источников формирования заместительного пневмофиброза в лёгких во всех исследуемых группах шахтёров. Мышечные волокна имели четкую пучковую структуру с наличием хорошо выделенного ядерного компонента и четких цитоплазматических границ. Следует отметить, что с нарастанием стажа волокна носили изменения диффузного гипертрофического характера с обязательной положительной экспрессией белков мышечного типа, несмотря на фибропластические изменения в стенках артерий, связанные со склеротическими изменениями. Межклеточные контакты в мышечной ткани определялись N-кадгерином практически в неизменном виде в различных стажевых группах, признаков воспаления и других патологических изменений не обнаруживалось (табл. 1, 2). На основании полученных результатов можно утверждать, что изменение фенотипа ГМК с сократительного на синтетический является результатом инверсии генома клетки миофибробластов в участках скле-

роза. При этом зоны склероза могли иметь значительную площадь.

В круг диагностических маркеров склеротических изменений в ткани лёгких при ПК были включены эндотелиальные клетки как клетки потенциального резерва с меняющимися фенотипическими признаками в условиях «пылевого стресса». Эндотелиальные клетки являются сообществом эпителиальных клеток, а значит, в свете представлений об эпителиально-мезенхимальной трансформации (ЭМТ), могут быть потенциальными резервами клеток, способных к продукции коллагена. Иммуногистохимически определялась экспрессия *CD-31* и *CD-34* за пределами свойственного эндотелию ареала нахождения, т. е. в периваскулярных пространствах с адвентициальными элементами, а также ГМК медиального слоя (*табл. 2*).

На ранних этапах ПК экспрессия носила равномерный характер со стороны эндотелиальных клеток с равномерной окраской цитоплазмы клеток внутреннего слоя сосудов и отсутствием экспрессии за пределами сосудов. Следует указать, что в исследуемых образцах ткани включались патологические элементы воспалительной инфильтрации острого и хронического характера, аутоиммунные процессы, а также элементы повреждения сосудистой стенки.

При исследовании межклеточных взаимоотношений особое внимание уделялось сохранности клеточных контактов. Как известно, при многих патологических состояниях с элементами ЭМТ исчезают специфичные для эпителиев белки, в частности белки межклеточных адгезионных контактов. В работе с эпителиальной и соединительной тканью нами были исследованы *E*-кадгерин (белок эпителиальных межклеточных адгезионных контактов) и *N*-кадгерин (белок контактов соединительнотканых клеток) (*табл. 2*). В условиях повышенной пылевой нагрузки с тенденцией к развитию фибропластических изменений данные группы белков должны меняться местами с изменением соответствующих количественных показателей. Такие результаты были получены при исследовании эпителия бронхов и эндотелия сосудов лёгких у шахтёров. Подтверждением последнего факта были трансмембранные клеточные элементы эпителиального типа, осуществляющие миграцию за пределы эпителиального пласта в зону пылевого сорбента. В основе данного явления вероятнее всего лежит механизм хемосорбции и капиллярной конденсации.

Для осуществления самого перехода клеток эпителиального монослоя и дедифференцировки клеток в миофибробласты необходимо появление основного признака, при котором данный процесс мог осуществиться — это деструктивные изменения базальной мембраны с появлением фенестрированных участков для миграции клеток с дальнейшим формированием защитной склеротической буферной зоны. Для исследования этих показателей мы изучали базальную мембрану на различных уровнях — от светооптического до иммуногистохимического. При обычном микроскопировании отмечались признаки незначительного утолщения и слабовыраженной извилистости базальных мембран бронхов. Структурная основа мембраны на ранних этапах работы в условиях воздействия угольно-породной пыли (УПП) оставалась четкой, окраска равномерной, имелась гомогенизация коллагеновых прослоек без существенных патоморфологических перестроек. Экспрессия коллагена III типа в проекции базальных мембран была отчетливо выраженной (*табл. 2*).

В последующем при увеличении времени контакта с УПП отмечались признаки дезорганизации коллагеновой основы базальной мембраны бронхов. Волокна истончались, имели признаки «глыбчатого» распада и фрагментирования. В волокнистой основе соединительнотканых волокон отмечались хромоген-положительные зернистые структуры. Кроме того, в части препарата встречались элементы дезорганизации коллагенового каркаса с изменением количественных и качественных характеристик базальной мембраны. В дальнейшем с увеличением стажа до 20 лет и более в проекции отдельных зон базальных мембран бронхов отмечались четко выраженные фенестры с клеточными элементами в проекции коллагеновых волокон. При этом клеточные агрегаты неопределенных гистогенетических генераций неравномерно окрашивались моноклональными антителами в эпителиальной ткани. В поздних стажевых группах шахтёров коллагеновые волокна гомогенизировались, несколько утолщались, экспрессия коллагена III типа сохранялась.

Исследование изменений эпителиальной ткани как одного из альтернативных источников формирования склеротических изменений основаны на морфо-гистогенетическом определении изменений отдельных клеток и клеточных сообществ слизистой оболочки бронхов. Маркерами, определяющими степень и количественные изменения при склеротических повреждениях, были виментин, актин и десмин. Виментин был задействован в исследовании как облигатный маркер соединительнотканых клеток — фиброцитов и фибробластов.

В эпителиальной ткани бронхов субатрофические изменения клеток респираторного типа сопровождались появлением новой генерации нетипичных вытянутых клеток веретенообразной формы, дающих четкую положительную хромогенную окраску на виментин и десмин (*табл. 2*). Клетки данного типа были немногочисленны, занимали отдельные сектора в продольном сечении бронхов, явно выделялись от «материнских» клеток респираторного типа. Часть клеток прилежали к базальной мембране, в некоторых клетках эпителиально-базальные контакты были слабо выраженными либо отсутствовали. В проекции базальной мембраны определялись позитивные клеточные элементы мышечного фенотипа.

Бронхи при этом были с несколько расширенными просветами с признаками субатрофических изменений бронхиального эпителия, умеренно выраженными склеротическими участками в перибронхиальных зонах (*табл. 1*). Слизистая бронхов имела кубический и уплощенный призматический вид с базально расположенными гиперхромными ядрами. В клетках изменялись ядерно-цитоплазматические соотношения.

В дальнейшем при увеличении срока контакта с УПП до 15 лет в слизистой бронхов отмечалось постоянное усиление экспрессии виментина в цитоплазме бронхиального эпителия с изменением формы клеток, потерей межклеточных контактов, изменением полярности клеток, появлением виментин-положительных клеток в проекции самой базальной мембраны и за пределами эпителиально-базальной границы. Интенсивность экспрессии виментина была неоднородной не только в различные сроки профессиональной деятельности, но и в топографическом распределении.

Для оценки склеротических процессов изучался также макрофагальный антиген (HAM56) как один из элементов повреждения тканевых структур (*табл. 2*). В группах

шахтёров со стажем более 20 лет морфопатологические изменения носили склеротический, прогрессивный характер (*табл. 1*). Особенностью экспрессии макрофагально-го антигена являлось отсутствие избирательного распределения макрофагов в ткани лёгких. В стенках бронхов и периваскулярных пространствах количество макрофагов было закономерно снижено на фоне формирования крупных зон склероза и гиалиноза. Выраженные гипертрофические изменения гладкомышечных элементов в стенке бронхов сочетались с частичной деформацией безхрящевых бронхов, отшнуровкой элементов слизистой в зонах склероза и признаками выраженной фрагментарной гипертрофии ГМК. В стенках крупных бронхов имелись признаки замещения части мышечных волокон соединительнотканью элементами (экспрессия эпителиальных антигенов *EMA* для определения коллагенизации мышечной ткани). ГМК четко прослеживались в медиальном слое сосудов различной генерации с подчеркнутой гипертрофией клеток эндотелия сосудистой стенки и признаками периваскулярного фиброза. При этом следует отметить, что экспрессия *CD-31* и *CD-34* наблюдалась не только во внутреннем слое, но и определялась за пределами сосудистой стенки (периваскулярные зоны фиброза). Данная морфологическая картина может говорить о перестройке фенотипа эпителиального компонента сосудистого гистиона на миоэпителиальный компонент в проекции перидарных элементов и клеток периваскулярного окружения, участвующих в формировании фиброза.

Данное явление могло стимулировать образование элементов гемипозитической ткани, в частности лимфоидные клетки. Однако лимфоцитарной инфильтрации в зоне периваскулярного фиброза не отмечалось, а сами клетки имели вид незрелых гистиоцитарных скоплений с полиморфизмом размеров и форм клеток, не соответствующим лимфоцитарным элементам. Не только в периваскулярной зоне, но и в ткани лёгких выявлялись диффузно расположенные клеточные скопления, состоящие из гистиоцитарных элементов различного вида и форм с примесью макрофагов, немногочисленных эозинофилов, скоплений пылевых частиц и сетчатыми структурами коллагеновых и эластических волокон (*табл. 1*). Данные элементы не характерны для нормальной ткани лёгких. В условиях повышенной запыленности данные морфологические структуры можно было характеризовать как нетипичные гистиоцитарные структурные пылевые гранулемы.

При исследовании именно в группах выраженного склероза с минимальными пылевыми отложениями и без них определялись верифицирующие признаки ЭМТ, которые подтверждали теоретическую основу гистогенетического происхождения пневмосклеротических изменений.

Резюмируя данные проведенного исследования, можно выделить определяющие моменты полученных результатов. Патогенетические механизмы фиброгенеза на ранних этапах воздействия промышленной пыли реализуются через сосудистое повреждение, а именно через эндотелиоопосредованный механизм активации макрофагов, находящихся в альвеолярных, перибронхиальных и интерстици-

альных зонах легочной ткани. Морфопатологический тип ПК в ранние периоды воздействия УПП носит мелко очаговый характер с периваскулярным и перибронхиальным расположением соединительной ткани с минимальным количественным приростом последней. Основные клетки легочного гистиона в виде макрофагов, фибробластов и миофибробластов обладают высокой функциональной активностью, регенераторной пластичностью. Вторым, наиболее важным механизмом фиброгенеза, является феномен ЭМТ. Он характерен для стажа работы более 20 лет. Первоначально в условиях, достаточных для компенсации витальных функций, дополняет и компенсирует первый механизм, а впоследствии, при исчерпании ресурсных возможностей организма, компенсирует резервные возможности организма и заменяет первый механизм. В основе ЭМТ лежит постоянная стимуляция фиброгенеза пылевыми частицами и истощение ресурсной базы организма. Процессы склеротической трансформации выражены достаточно значимо с диффузным распределением в различных органах и системах.

Таким образом, представления об ЭМТ как механизме основных патологических изменений при ПК должны послужить фундаментом для дальнейшего глубокого изучения и понимания сложных патогенетических аспектов данной проблемы в медицине.

Выводы:

1. У работников угольной промышленности происходит частичная утрата эпителиальными клетками бронхов способности к экспрессии цитокератинов с замещением отдельных клеточных кластеров на клетки с непрофильной экспрессией материнской эпителиальной тканью мышечных антигенов (*виментин, десмин, актин*).

2. При пылевом воздействии меняется эпителиальный фенотип с изменением количества, формы и качества тканевых структур легочной ткани. Эпителиальные клетки становятся вытянутой, веретенообразной формы, теряют полярность и межклеточные связи, приобретают подвижность и способность к миграции за пределы тканевого гистиона.

3. Гиперактивация клеточных сигнальных путей приводит к дезорганизации и частичному распаду цитоскелета с появлением функциональной подвижности клеточных элементов.

4. Значительное снижение межклеточных адгезивных контактов в условиях длительного воздействия на организм угольно-породной пыли приводит к подавлению экспрессии *E-кадгерина* с частичным замещением на *N-кадгериновые* контакты. При этом эпителиальные клетки проходят процесс эпителиально-мезенхимальной трансформации, участвуют в процессах фиброза.

5. Основным источником развития фиброза в лёгких являются активированные миофибробласты, предшественниками которых могут быть как резидентные, так и костномозговые фибробластоподобные клетки.

6. В качестве декомпенсации регенеративной способности лёгочной ткани могут выступать дедифференцированные эпителиальные клетки.

Список литературы

1. Головкова Н.П., Чеботарёв А.Г., Хелковский-Сергеев Н.А., Каледина Н.О. Оценка условий труда, профессионального риска, состояния профессиональной заболеваемости и производственного травматизма рабочих угольной промышленности. *Горн. инф.-аналит. бюл.* 2011; (S7): 9–40.
2. Захаренков В.В., Олещенко А.М., Кислицына В.В., Корсакова Т.Г., Суржиков Д.В. Оценка и обоснование системы про-

- филактики риска профессиональных заболеваний работников угольных разрезов. *Мед. в Кузбассе*. 2013; 12(4): 33–6.
3. Бухтияров И.В., Чеботарёв А.Г. Гигиенические проблемы улучшения условий труда на горнодобывающих предприятиях. *Горная пром-сть*. 2018; (5): 33. <https://doi.org/10.30686/1609-9192-2018-5-141-33-35>
 4. Фоменко Д.В., Уланова Е.В., Громов К.Г., Казизкая А.С., Бондарев О.И. Медико-биологическое исследование влияния угольной пыли как фактора интоксикации. *Бюллетень ВСНЦ СО РАМН*. 2009; (1): 278–83.
 5. Величковский Б.Т. Патогенез и классификация пневмокониозов. *Мед. труда и пром. экол.* 2003; (7): 8–13.
 6. Измеров Н.Ф., ред. *Руководство по профессиональным заболеваниям*. М.: Медицина; 1983.
 7. Guarino M., Tosoni A., Nebuloni M. Direct contribution of epithelium to organ fibrosis: epithelial-mesenchymal transition. *Hum Pathol*. 2009; 40(10): 1365–76. <https://doi.org/10.1016/j.humpath.2009.02.020>
 8. 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. <https://doi.org/10.1172/JCI33950>
 9. Huang X. 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. <https://doi.org/10.5099/aj110200095>
 10. Lamouille S., Xu J., Derynck R. Molecular mechanisms of epithelial-mesenchymal transition. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2014; 15(3): 178–96. <https://doi.org/10.1038/nrm3758>
 11. Jin F.L., Zhang L.X., Chen K., Tian Y.G., Li J.S. Research progress in pathogenesis of pneumoconiosis. *Chin J Ind Hyg Occup Dis*. 2020; 38(12): 948–52. <https://doi.org/10.3760/cma.j.cn121094-20200219-00064>
 12. Qi X.M., Luo Y., Song M.Y., Liu Y., Shu T., Liu Y. et al. Pneumoconiosis: current status and future prospects. *Chin Med J (Engl)*. 2021; 134(8): 898–907. <https://doi.org/10.1097/CM9.0000000000001461>
 13. Chen X., Li C., Liu J., He Y., Wei Y., Chen J. Inhibition of ER stress by targeting the IRE1 α -TXNDC5 pathway alleviates crystalline silica-induced pulmonary fibrosis. *Int Immunopharmacol*. 2021; (95): 107519. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2021.107519>
 14. Walters E.H., Shukla S.D. Silicosis: Pathogenesis and utility of animal models of disease. *Allergy*. 2021; 76(10): 3241–2. <https://doi.org/10.1111/all.14880>
 15. Liu Y.H., Fan X.Y., Zhu Z.C., Yan S.Q., Li C.L., Yang J.F., Wang L.Q. Relationship between genetic polymorphism of interleukin-6 and pneumoconiosis. *Chinese journal of industrial hygiene and occupational diseases*. 2006; 24(9): 534–6.
 16. Kisseleva T., Brenner D.A. Mechanisms of Fibrogenesis. *Experimental Biology and Medicine*. 2008; 233(2): 109–22. <https://doi.org/10.3181/0707-MR-190>
 17. Kessler R., Faller M., Weitzenblum E., Chaouat A., Aykut A., Ducoloné A. et al. "Natural history" of pulmonary hypertension in a series of 131 patients with chronic obstructive lung disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001; 164(2): 219–24. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.164.2.2006129>
 18. Nieto M.A. The snail superfamily of zinc-finger transcription factors. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2002; 3(3): 155–66. <https://doi.org/10.1038/nrm757>
 19. 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. <https://doi.org/10.1387/ijdb.072410mn>
 20. Redisky D.C. Epithelial-mesenchymal transition. *J Cell Sci*. 2005; 118(19): 4325–6. <https://doi.org/10.1242/jcs.02552>

References

1. Golovkova N.P., Chebotarev A.G., Khelkovskiy-Sergeev N.A., Kaledina N.O. Assessment of working conditions, occupational risk, state of occupational morbidity and industrial injuries of coal industry workers. *Gornaya informatsionno-analiticheskiy byulleten'*. 2011; (S7): 9–40 (in Russian).
2. Zakharenkov V.V., Oleshchenko A.M., Kislitsyna V.V., Korsakova T.G., Surzhikov D.V. Assessment and justification of the system of prevention of the risk of occupational diseases of coal mine workers. *Meditsina v Kuzbasse*. 2013; 12(4): 33–6 (in Russian).
3. Bukhtiyarov I.V., Chebotarev A.G. Hygienic problems of improving working conditions at mining enterprises. *Gornaya promyshlennost'*. 2018; (5): 33. <https://doi.org/10.30686/1609-9192-2018-5-141-33-35> (in Russian).
4. Fomenko D.V., Ulanova E.V., Gromov K.G., Kazitskaya A.S., Bondarev O.I. Medical and biologic research of coal dust exposure as intoxication factor. *Bulletin VSNTS SB RAMS*. 2009; (1): 278–83 (in Russian).
5. Velichkovskiy B.T. Pathogenesis and classification of dust diseases. *Med. truda i prom. ekol.* 2003; (7): 8–13 (in Russian).
6. Izmerov N.F., ed. *Occupational disease guidelines*. Moscow: Meditsina; 1983 (in Russian).
7. Guarino M., Tosoni A., Nebuloni M. Direct contribution of epithelium to organ fibrosis: epithelial-mesenchymal transition. *Hum Pathol*. 2009; 40(10): 1365–76. <https://doi.org/10.1016/j.humpath.2009.02.020>
8. 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. <https://doi.org/10.1172/JCI33950>
9. Huang X. 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. <https://doi.org/10.5099/aj110200095>
10. Lamouille S., Xu J., Derynck R. Molecular mechanisms of epithelial-mesenchymal transition. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2014; 15(3): 178–96. <https://doi.org/10.1038/nrm3758>
11. Jin F.L., Zhang L.X., Chen K., Tian Y.G., Li J.S. Research progress in pathogenesis of pneumoconiosis. *Chin J Ind Hyg Occup Dis*. 2020; 38(12): 948–52. <https://doi.org/10.3760/cma.j.cn121094-20200219-00064>
12. Qi X.M., Luo Y., Song M.Y., Liu Y., Shu T., Liu Y. et al. Pneumoconiosis: current status and future prospects. *Chin Med J (Engl)*. 2021; 134(8): 898–907. <https://doi.org/10.1097/CM9.0000000000001461>
13. Chen X., Li C., Liu J., He Y., Wei Y., Chen J. Inhibition of ER stress by targeting the IRE1 α -TXNDC5 pathway alleviates crystalline silica-induced pulmonary fibrosis. *Int Immunopharmacol*. 2021; (95): 107519. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2021.107519>
14. Walters E.H., Shukla S.D. Silicosis: Pathogenesis and utility of animal models of disease. *Allergy*. 2021; 76(10): 3241–2. <https://doi.org/10.1111/all.14880>
15. Liu Y.H., Fan X.Y., Zhu Z.C., Yan S.Q., Li C.L., Yang J.F., Wang L.Q. Relationship between genetic polymorphism of interleukin-6 and pneumoconiosis. *Chinese journal of industrial hygiene and occupational diseases*. 2006; 24(9): 534–6.
16. Kisseleva T., Brenner D.A. Mechanisms of Fibrogenesis. *Experimental Biology and Medicine*. 2008; 233(2): 109–22. <https://doi.org/10.3181/0707-MR-190>
17. Kessler R., Faller M., Weitzenblum E., Chaouat A., Aykut A., Ducoloné A. et al. "Natural history" of pulmonary hypertension in a series of 131 patients with chronic obstructive lung disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001; 164(2): 219–24. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.164.2.2006129>
18. Nieto M.A. The snail superfamily of zinc-finger transcription

Оригинальные статьи

- factors. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2002; 3(3): 155–66. <https://doi.org/10.1038/nrm757>
19. 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. <https://doi.org/10.1387/ijdb.072410mn>
20. Redisky D.C. Epithelial-mesenchymal transition. *J Cell Sci.* 2005; 118(19): 4325–6. <https://doi.org/10.1242/jcs.02552>
-
-