

EDN: <https://elibrary.ru/kfgkmj>DOI: <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2024-64-9-588-594>

УДК 613.62:616.24-07

© Коллектив авторов, 2024

Бондарев О.И.^{1,2}, Бугаева М.С.¹, Уланова Е.В.¹, Кизиченко Н.В.¹

Макрофагальная гиперфункция как клеточный пусковой механизм фибропластических изменений внутренних органов при пневмокониозе у шахтёров

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» Министерства здравоохранения Российской Федерации, пр-т Строителей, 5, Новокузнецк, 654005

Введение. Значительная распространённость антракосиликоза и силикоза, характеризующихся быстрым развитием пневмофиброза у рабочих угольных шахт, является серьёзной социально значимой проблемой во всем мире. Ключевым компонентом патогенеза пневмокониозов выступает макрофагальная реакция на фиброгенную пыль, которая представляет собой комплексный иммунологический ответ, при длительной и интенсивной экспозиции приводящий к хроническому воспалению в различных органах и системах, фиброзу и прогрессирующему снижению их функций. Глубокое понимание и оценка макрофагальной реакции как потенциального биомаркера для диагностики поражения лёгких у шахтёров позволит разработать более эффективные стратегии борьбы с пылевыми поражениями органов и систем.

Цель исследования — изучение макрофагальной гиперфункции как пускового механизма фибропластических изменений внутренних органов при пневмокониозе у шахтёров.

Материалы и методы. С помощью световой микроскопии проведены расширенные цитологические, гистологические и иммуногистохимические исследования мазков-отпечатков бронхов и аутопсийного материала (фрагменты бронхов, лёгких, сердца, печени и почек) 50 шахтёров угольных предприятий Кузбасса, погибших одновременно при техногенной катастрофе. Для комплексной оценки патоморфологических изменений применяли морфометрический анализ гистологических структур с измерением линейных размеров.

Результаты. Показано резкое увеличение в лёгких шахтёров количества и размеров активно фагоцитирующих альвеолярных макрофагов, нагруженных пылевыми частицами. Патологические изменения во внутренних органах характеризовались выраженным фиброзом в перибронхиальных и периваскулярных зонах, строме с отложением пылевых частиц и выраженной макрофагальной реакцией. В группе шахтёров со стажем работы более 15 лет в центральных и дистальных отделах лёгких, в межмышечных зонах миокарда, области порталных трактов печени, центральных сегментах почек отмечалось постоянное увеличение экспрессии иммуногистохимических маркеров CD14, CD34, актина и виментина, что может быть использовано в качестве диагностических маркеров для идентификации макрофагального воспаления и фиброза, позволит оценить степень выраженности патологического процесса. Характерной особенностью большого стажа пылевого воздействия у шахтёров было наличие прогрессирующего резко выраженного периваскулярного склероза, выходящего за пределы сосудистого гистона. В зонах склероза определялись клетки фибропластического типа с положительной экспрессией CD14, CD31 и CD34.

Ограничения исследования. Отсутствие цитогенетического и электронно-микроскопического исследования, которое предполагается в дальнейшем в совокупности с расширением спектра иммуногистохимических методов исследования.

Выводы. Результаты расширенных патоморфологического и цитологического исследований подчёркивают важность комплексного подхода к диагностике профессиональных заболеваний в угольной промышленности. Применение совокупности данных методов позволит своевременно выявлять макрофагальное воспаление и фиброзный процесс при пылевой патологии, специфические изменения на клеточном и тканевом уровнях, а также оценивать степень тяжести патологического процесса.

Этика. Изучение аутопсийного материала основывалось 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 патолого-анатомических вскрытий», Федерального закона от 12.01.1996 г. № 8-ФЗ «О погребении и похоронном деле» (статья 5, пп. 1, 2), а также в соответствии с Приказом Минздрава России от 06.06.2013 № 354н «О порядке проведения патолого-анатомических вскрытий», Приказом Минздрава России от 24.03.2016 № 179н «О Правилах проведения патолого-анатомических исследований».

Ключевые слова: шахтёры; фиброз; пневмокониоз; профессиональные заболевания; макрофаги; диагностика; лечение

Для цитирования: Бондарев О.И., Бугаева М.С., Уланова Е.В., Кизиченко Н.В. Макрофагальная гиперфункция как клеточный пусковой механизм фибропластических изменений внутренних органов при пневмокониозе у шахтёров. *Мед. труда и пром. экол.* 2024; 64(9): 588–594. <https://elibrary.ru/kfgkmj> <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2024-64-9-588-594>

Для корреспонденции: Бондарев Олег Иванович, e-mail: gis.bondarev@yandex.ru

Участие авторов:

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

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

Уланова Е.В. — сбор и анализ литературы;

Кизиченко Н.В. — сбор и анализ литературы.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Дата поступления: 30.05.2024 / Дата принятия к печати: 19.09.2024 / Дата публикации: 10.10.2024

Oleg I. Bondarev^{1,2}, Maria S. Bugaeva¹, Evgeniya V. Ulanova¹, Natalya V. Kizichenko¹

Macrophage hyperfunction as a cellular trigger for fibroplastic changes in internal organs in pneumoconiosis among miners

¹Research Institute for Complex Problems of Hygiene and Occupational Diseases, 23, Kutuzova St, Novokuznetsk, 654041;

²Novokuznetsk State Institute for Further Training of Physicians — Branch Campus of the "Russian Medical Academy of Continuous Professional Education" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 5, Stroiteley Ave, Novokuznetsk, 654005

Introduction. The significant prevalence of anthracosilicosis and silicosis, characterized by the rapid development of pneumofibrosis in coal mine workers, is a serious socially significant problem worldwide. A key component of the pathogenesis of pneumoconiosis is the macrophage reaction to fibrogenic dust, which is a complex immunological response, with prolonged and intense exposure leading to chronic inflammation in various organs and systems, fibrosis and a progressive decrease in their functions. A deep understanding and evaluation of the macrophage reaction as a potential biomarker for the diagnosis of lung damage in miners will allow us to develop more effective strategies to combat dust damage to organs and systems.

The study aims to consider macrophage hyperfunction as a trigger mechanism for fibroplastic changes in internal organs in pneumoconiosis in miners.

Materials and methods. Using light microscopy, specialists conducted extended cytological, histological and immunohistochemical studies of bronchial smears and autopsy material (fragments of bronchi, lungs, heart, liver and kidneys) of 50 miners of Kuzbass coal enterprises who died simultaneously as a result of a man-made disaster. Morphometric analysis of histological structures with measurement of linear dimensions was used for a comprehensive assessment of pathomorphological changes.

Results. There was a sharp increase in the number and size of actively phagocytic alveolar macrophages loaded with dust particles in the lungs of miners. Pathological changes in internal organs were characterized by pronounced fibrosis in the peribronchial and perivascular zones, stroma with deposition of dust particles and a pronounced macrophage reaction. In a group of miners with more than 15 years of experience in the central and distal parts of the lungs, in the intermuscular zones of the myocardium, the portal tracts of the liver, and the central segments of the kidneys, there was a constant increase in the expression of immunohistochemical markers CD14, CD34, actin and vimentin, which can be used as diagnostic markers for the identification of macrophage inflammation and fibrosis, will allow to assess the degree of severity of the pathological process. A characteristic feature of the miners' long experience of dust exposure was the presence of progressive pronounced perivascular sclerosis extending beyond the vascular histone. Experts found fibroblastic cells with positive expression of CD14, CD31 and CD34 in the sclerotic zones.

Limitation. The absence of cytogenetic and electron microscopic examination, which is expected in the future in conjunction with the expansion of the range of immunohistochemical research methods.

Conclusion. The results of extended pathomorphological and cytological studies emphasize the importance of an integrated approach to the diagnosis of occupational diseases in the coal industry. The use of a combination of these methods will allow timely detection of macrophage inflammation and fibrous process in dust pathology, specific changes at the cellular and tissue levels, as well as to assess the severity of the pathological process.

Ethics. The study of autopsy material was based on a secondary examination of blocks and ready-made histological micro-preparations (glasses) of the material of the Bureau of Forensic Medical examination of Novokuznetsk, Osinniki, Prokopyevsk. The studies of pathomorphological material were carried out strictly on the basis of Federal Law No. 323-FZ dated 11/21/2011 "On the Basics of Protecting the Health of Citizens in the Russian Federation", in particular Article 67 "Conducting pathological anatomical autopsies", Federal Law No. 8-FZ dated 12.01.1996 "On Burial and Funeral Business" (Article 5, pp. 1, 2), as well as in accordance with the Order of the Ministry of Health of the Russian Federation dated 06.06.2013 No. 354n "On the procedure for conducting pathological anatomical autopsies", Order of the Ministry of Health of the Russian Federation dated 03/24/2016 No. 179n "On the Rules for conducting pathological anatomical studies".

Keywords: miners; fibrosis; pneumoconiosis; occupational diseases; macrophages; diagnosis; treatment

For citation: Bondarev O.I., Bugaeva M.S., Ulanova E.V., Kizichenko N.V. Macrophage hyperfunction as a cellular trigger mechanism of fibroplastic changes in internal organs in pneumoconiosis among miners. *Med. truda i prom. ecol.* 2024; 64(9): 588–594. <https://elibrary.ru/kfgkmj> <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2024-64-9-588-594> (in Russian)

For correspondence: Oleg I. Bondarev, e-mail: gis.bondarev@yandex.ru

Contribution:

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

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

Ulanova E.V. — collection and analysis of literature;

Kizichenko N.V. — collection and analysis of literature.

Funding. The study had no funding.

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

Received: 30.05.2024 / Accepted: 19.09.2024 / Published: 10.10.2024

Введение. По данным Всемирной организации здравоохранения, число случаев хронических заболеваний внутренних органов, сопровождающихся воспалением и впоследствии фиброзом, постоянно увеличивается [1]. Серьёзной социально значимой проблемой во всем мире является значительная распространённость среди рабочих угольных шахт антракосиликоза и силикоза, характеризующихся быстрым развитием пневмофиброза [2]. В 2019 г. было зарегистрировано 0,2 миллиона новых случаев [3]. Из них 15 898 выявлено в Китае, что составило более 80% от общего числа профессиональных заболеваний в данной

стране в этом году [4]. В Российской Федерации пневмокониозы занимают третье место в структуре профессиональной патологии, а в Кемеровской области — Кузбассе данное заболевание выявляется у 20% шахтёров с длительным стажем работы [2].

У 20–30% шахтёров с диагностированным пневмокониозом развивается значительный фиброз лёгких, что приводит к серьёзным ограничениям функции органа [5]. У шахтёров с длительным стажем работы в условиях запылённой атмосферы (более 20 лет) вероятность формирования фибропластических изменений увеличивается в 2–3 раза.

Ключевым компонентом патогенеза пневмокониозов является макрофагальное воспаление. Макрофагальная реакция на фиброгенную пыль представляет собой комплексный иммунологический ответ, включающий активацию и миграцию макрофагов в различных тканях, высвобождение цитокинов и хемокинов, а также взаимодействие с другими клетками иммунной системы [6–9]. Данный иммунный ответ является первичным механизмом защиты организма от вредных воздействий пыли, однако при длительной и интенсивной экспозиции он может привести к хроническому воспалению в различных органах и системах.

В результате данной реакции развиваются дистрофические изменения, приводящие к некробиотическим и в дальнейшем склеротическим повреждениям [10, 11]. Активацию фиброгенеза, кроме того, могут вызывать метаболические нарушения различного характера [12–14].

Фибропластическое повреждение также связано с деполаризацией митохондрий и развитием внутриклеточного энергетического дисбаланса в макрофагах, блокадой окислительного метаболизма в митохондриях клеток [15, 16]. Нарушение окислительного фосфорилирования ведёт к образованию дефектных ферментов и повреждению митохондриальной ДНК, вызывая внутриклеточный дефицит энергии и последующие некробиотические изменения. Нарушение метаболизма липидов ухудшает структурную целостность клеточных мембран и увеличивает их проницаемость.

При активации клеточных генераций увеличивается их количественное соотношение. Цитоплазма клеток теряет липидосодержащие гранулы и появляются миофибриллы, свидетельствующие о трансформации клеток в миофибробласты. Эти клетки синтезируют коллаген, который накапливается, формируя диффузный мелкосетчатый фиброз.

Таким образом, макрофаги играют центральную роль в патогенезе пневмокониоза. Понимание механизмов макрофагального воспаления и его влияния на прогрессирование заболевания важно для разработки стратегий профилактики и лечения. Улучшение условий труда, регулярный мониторинг здоровья шахтёров и современные терапевтические подходы могут значительно улучшить прогноз и качество жизни пациентов.

Цель исследования — изучение макрофагальной гиперфункции как пускового механизма фибропластических изменений внутренних органов при пневмокониозе у шахтёров.

Материалы и методы. Проведено цитологическое, гистологическое и иммуногистохимическое исследование мазков-отпечатков бронхов и аутопсийного материала (фрагменты бронхов, лёгких, сердца, печени, почек) 50 шахтёров угольных предприятий Кузбасса, погибших одновременно во время работы в шахте при техногенной катастрофе. Средний возраст всех исследуемых составил $40,62 \pm 0,30$ года, средняя продолжительность вредного стажа — $17,57 \pm 0,30$ года. Профессии рабочих относились к основным в угледобывающей отрасли: проходчик, горнорабочий очистного забоя, горнорабочий подземный, подземный электрослесарь, машинист горно-выемочных машин, мастер участка.

Группа сравнения была сформирована из 40 случаев судебно-медицинских экспертиз мужчин городов Кемеровской области — Таштагола и Междуреченска, погибших при автодорожных катастрофах, проживавших в условиях экологически чистого региона и не имевших по

результатам вскрытий видимой органной (соматической) патологии.

При проведении цитологического исследования мазков-отпечатков мы выявляли профессионально обусловленные поражения дыхательной системы. Проводилась оценка степени макрофагального воспаления, подсчёт макрофагов, нагруженных угольными частицами (кониофаги), их морфометрических показателей: размеры клеток, их форма, площадь ядра и цитоплазмы, а также плотность распределения клеток в образце. Оценивали выраженность воспалительной реакции. Морфометрическое исследование выполнялось с использованием микроскопа Nikon Eclipse E200 с цифровой видеокамерой Nikon digital sight – Fi1 и компьютерной программой Bio Vision 4.0 от West Medica Produktions- und Handels-GmbH, обеспечивающей высокую точность измерений до 0,5 мкм.

С целью подтверждения полученных результатов параллельно было осуществлено гистологическое исследование аутопсийного материала, полученного от тех же шахтёров, с использованием специфических красителей (пикрофуксин, реакция по Кассону, окраска по Массону, оценка степени зрелости соединительной ткани по Гейденгану). Для комплексной оценки патоморфологических изменений внутренних органов (бронхолёгочной системы, сердца, печени и почек) применяли морфометрический анализ гистологических структур с измерением линейных размеров.

Статистическую обработку данных выполняли с использованием программного обеспечения IBM SPSS Statistics 22 (лицензионный договор № 20/604/3-1 от 22.04.2016). Результаты выражали в виде среднего значения (M), стандартного отклонения (σ), медианы (Me) (50% перцентиль). Использовали также значения нижнего (25%) и верхнего (75%) квартилей (перцентилей). Нормальность распределения количественных признаков проверяли с помощью показателей эксцесса и асимметрии. Для сравнения независимых выборок использовали непараметрический Mann–Whitney U Test. Критический уровень значимости (p) для отклонения нулевой гипотезы принимали равным 0,05.

Кроме того, для тонкой детализации пылевых фибропластических изменений был применён иммуногистохимический метод с использованием безбиотиновой системы детекции REVEAL Biotin-Free Polyvalent DAB от Spring Bioscience, что улучшило точность идентификации хромоген-позитивных элементов при воздействии на клеточные сообщества повышенного количества угольно-породной пыли. Исследование выполняли с использованием антител к CD14, CD-31, CD34, актину и виментину. Для интерпретации данных использовался автоматизированный анализ изображений с использованием компьютерной программы Bio Vision 4.0 от West Medica Produktions- und Handels-GmbH: выделение в ручном режиме, автоматическое определение и количественная оценка иммунопозитивных клеток на основе интенсивности окраски хромогеном.

Изучение аутопсийного материала основывалось 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

Таблица 1 / Table 1

Значения толщины плевры, межальвеолярной перегородки и перибронхиального фиброза у шахтёров
Values of pleural thickness, interalveolar septum and peribronchial fibrosis in miners

Группа	Толщина плевры, мкм			Толщина межальвеолярной перегородки, мкм			Толщина перибронхиального фиброза, мкм., бронхи диаметром от 500 до 1500 мкм		
	<i>M</i> ± <i>σ</i>	<i>Me</i> (25%; 75%)	<i>U</i> -крит. Манна-Уитни, <i>p</i>	<i>M</i> ± <i>σ</i>	<i>Me</i> (25%; 75%)	<i>U</i> -крит. Манна-Уитни, <i>p</i>	<i>M</i> ± <i>σ</i>	<i>Me</i> (25%; 75%)	<i>U</i> -крит. Манна-Уитни, <i>p</i>
Группа шахтёров	161,03±22,19	162,25 (149,55; 175,8)	<i>U</i> =-10,70 <i>p</i> =0,001	19,39±4,35	18,66 (16,28; 22,17)	<i>U</i> =-10,78 <i>p</i> =0,001	90,42±31,33	90,0 (65,52; 111,8)	<i>U</i> =-7,12 <i>p</i> =0,001
Контрольная группа	28,64±11,49	28,83 (18,7; 36,94)	—	4,76±2,71	4,07 (3,43; 5,21)	—	9,19±30,6	8,63 (6,58; 11,7)	—

Таблица 2 / Table 2

Значения толщины периваскулярного фиброза сосудов внутренних органов у шахтёров
Values of the thickness of perivascular fibrosis of the vessels of internal organs in miners

Группа	Толщина периваскулярного фиброза сосудов лёгких, мкм			Толщина периваскулярного фиброза сосудов почек, мкм			Толщина периваскулярного фиброза сосудов сердца, мкм		
	<i>M</i> ± <i>σ</i>	<i>Me</i> (25%; 75%)	<i>U</i> -крит. Манна-Уитни, <i>p</i>	<i>M</i> ± <i>σ</i>	<i>Me</i> (25%; 75%)	<i>U</i> -крит. Манна-Уитни, <i>p</i>	<i>M</i> ± <i>σ</i>	<i>Me</i> (25%; 75%)	<i>U</i> -крит. Манна-Уитни, <i>p</i>
Сосуды диаметром до 50 мкм									
Группа шахтёров	12,01±3,59	11,16 (9,24; 15,19)	<i>U</i> =-4,69 <i>p</i> =0,001	14,76±8,03	12,27 (9,1; 18,36)	<i>U</i> =-6,60 <i>p</i> =0,001	30,46±20,92	20,04 (11,38; 48,1)	<i>U</i> =-5,09 <i>p</i> =0,001
Контрольная группа	2,51±0,53	2,49 (2,07; 3,02)	—	6,8±2,76	6,88 (4,46; 8,78)	—	9,48±1,5	9,5 (9,11; 10,16)	—
Сосуды диаметром от 50 до 100 мкм (артериолы)									
Группа шахтёров	14,7±4,9	13,59 (11,26; 18,59)	<i>U</i> =-7,23 <i>p</i> =0,001	15,58±7,12	13,93 (10,57; 19,63)	<i>U</i> =-6,44 <i>p</i> =0,001	33,57±18,17	33,94 (14,65; 49,14)	<i>U</i> =-5,18 <i>p</i> =0,001
Контрольная группа	2,53±0,88	2,32 (1,86; 3,33)	—	6,81±1,47	6,3 (5,88; 7,62)	—	13,09±3,02	11,64 (10,63; 16,46)	—
Сосуды диаметром от 100 до 250 мкм (артерии)									
Группа шахтёров	32,86±11,41	33,61 (21,44; 41,37)	<i>U</i> =-5,48 <i>p</i> =0,001	19,34±8,99	17,92 (14,15; 23,26)	<i>U</i> =-12,59 <i>p</i> =0,001	21,54±9,83	22,07 (12,39; 30,29)	<i>U</i> =-3,41 <i>p</i> =0,001
Контрольная группа	3,67±2,23	2,95 (1,71; 5,63)	—	5,94±2,69	5,35 (4,22; 7,43)	—	13,96±2,78	13,69 (12,37; 14,87)	—

Таблица 3 / Table 3

Значения площади портального тракта у шахтёров
Portal tract area values in miners

Группа	Площадь портального тракта, мкм ²	
	<i>M</i> ± <i>σ</i>	<i>Me</i> (25%; 75%)
Группа шахтёров	81066,94±59189,23	68264,71 (41068,53; 112170,13)
Контрольная группа	22609,44±16153,65	16107,29 (11680,72; 30377,48)

67 «Проведение патолого-анатомических вскрытий», Федерального закона от 12.01.1996 г. № 8-ФЗ «О погребении и похоронном деле» (статья 5, пп. 1, 2), а также в соответствии с Приказом Минздрава России от 06.06.2013 № 354н «О порядке проведения патолого-анатомических вскрытий», Приказом Минздрава России от 24.03.2016 № 179н «О Правилах проведения патолого-анатомических исследований».

Результаты. При цитологическом исследовании обнаруживается значительное снижение разнообразия клеточных элементов по сравнению с контролем и резкое увеличение количества активно фагоцитирующих альвеолярных макрофагов, что указывает на высокую степень пылевой нагрузки и патологическую направленность к развитию фиброза в лёгких. Макрофаги содержали множество ядер и имели обильную цитоплазму, были загружены пылевыми и угольными частицами, в связи с чем, несомненно, являлись ключевыми индикаторами пневмокониотического процесса. Площади макрофагов в группе контроля были от 121,4 мкм² до 325,3 мкм² и составляли в среднем 172 мкм², а у шахтёров — от 174,9 до 552,1 мкм², в среднем — 374,6 мкм².

Патологические изменения во внутренних органах при гистологическом исследовании характеризовались выраженным фиброзом в перибронхиальных зонах и периваскулярных областях с чётким отложением пылевых частиц и выраженной макрофагальной реакцией, активацией клеток Купфера в печени, макрофагальной реакцией в тубулоинтерстициальном пространстве почек и с зонами фиброза в межмышечных пространствах миокарда (*табл. 1–3*). Следует отметить определённую активность макрофагального воспаления в периваскулярных пространствах лёгких и бронхов, а также выраженную активность макрофагов печени.

Иммуногистохимические маркёры, применяемые при патоморфологическом исследовании, нашли подтверждение в тканевых элементах внутренних органов. В группе шахтёров с большим стажем работы (15 лет и более) в бронхах, лёгких, печени, миокарде и почках отмечалось постоянное увеличение экспрессии CD14, CD34, актина и виментина. Умеренная экспрессия данных антигенов, которые можно считать диагностическими маркёрами, наблюдалась в центральных отделах лёгких, более высокая отмечалась в дистальных зонах, в области портальных трактов в печени, центральных сегментах почек и в межмышечных зонах миокарда.

В долевых бронхах лёгкого экспрессия актина и виментина была умеренной практически у всех шахтёров с незначительным увеличением у шахтёров с небольшим стажем работы.

Характерной особенностью большого стажа пылевого воздействия у работников угольной промышленности было наличие прогрессирующего резко выраженного периваскулярного склероза. В зонах склероза, выходящих за пределы сосудистого гистона, чётко определялись отдельные клетки фибропластического типа, а также группы клеток с положительной экспрессией CD14, CD31 и CD34. Фенотип положительных клеточных элементов отличался от клеток воспалительного и иммунологического рядов: клетки имели вытянутую форму, различное направление без чёткой определённой топографии, заострённые апикальные клеточные края, нарушение полярности.

У шахтёров со стажем 20 лет и более экспрессия CD14, CD31 и CD34 выявлялась не только во внутреннем слое, но и за пределами сосудистой стенки.

В некоторых сосудистых зонах внутренних органов отмечалась умеренно выраженная пролиферация клеток с положительной экспрессией CD31, CD34, локализованных, как правило, вокруг сосудов артериального типа, в так называемых точках пролиферативного роста.

Обсуждение. Результаты расширенного патоморфологического и цитологического исследования подчёркивают важность комплексного подхода к диагностике профессиональных заболеваний в угольной промышленности. Детальный патоморфологический анализ предоставляет более широкую возможность трактовки фибропластических изменений в тканях, изучения клеточных изменений и выявления маркёров пылевого заболевания профессионального генеза. Применение гистологического метода позволит своевременно выявлять фиброзный процесс при пылевой патологии, обеспечивая объективные критерии для диагностики пневмокониоза и разработки дальнейших мер профилактики. Применение специфических гистохимических окрасок и моноклональных антител для идентификации макрофагального воспаления и фиброза даёт возможность точно оценить степень патологического процесса и выявить специфические изменения на клеточном и тканевом уровне (постоянное усиление экспрессии CD14, CD34, актина и виментина) [17, 18]. Значительное увеличение количества макрофагов (кониофагов), появление зон фиброза различной топографической локализации несомненно подтверждают наличие уже существующего пневмокониотического процесса у шахтёров, даже в отсутствии клинических проявлений [19, 20]. Проведение расширенного патоморфологического и цитологического исследования позволит не только снизить заболеваемость у шахтёров, но и значительно улучшить здоровье и качество жизни работающего населения.

Выводы:

1. Результаты цитологического исследования показали значительное снижение разнообразия клеточных элементов и резкое увеличение количества активно фагоцитирующих альвеолярных макрофагов у шахтёров, что указывает на высокую степень пылевой нагрузки и патологическую направленность к развитию фиброза в лёгких.

2. Макрофаги содержали множество ядер и имели обильную цитоплазму, были загружены пылевыми и угольными частицами, что свидетельствует о их высокой активации и усиленной фагоцитарной активности. Площадь макрофагов у шахтёров значительно увеличена по сравнению с контрольной группой.

3. Патологические изменения во внутренних органах работников угольной промышленности при гистологическом исследовании характеризовались выраженным фиброзом в перибронхиальных зонах и периваскулярных областях с чётким отложением пылевых частиц и выраженной макрофагальной реакцией. Наблюдалась активация клеток Купфера в печени, макрофагальная реакция в тубулоинтерстициальном пространстве почек и зоны фиброза в межмышечных пространствах миокарда.

4. У шахтёров со стажем работы более 15 лет в центральных и дистальных отделах лёгких, в межмышечных зонах миокарда, области портальных трактов печени, центральных сегментах почек отмечалось постоянное увеличение экспрессии CD14, CD34, актина и виментина. Интенсивность экспрессии этих иммуногистохимических маркёров была неоднородной в различные сроки профессиональной деятельности.

5. Характерной особенностью стажа работы более 20 лет было наличие у шахтёров прогрессирующего резко

выраженного периваскулярного склероза. В зонах склероза определялись клетки фибропластического типа с положи-

тельной экспрессией CD14, CD31 и CD34, отличающиеся от клеток воспалительного и иммунологического рядов.

Список литературы (пп. 1, 3–11, 15–20 см. References)

2. Бабанов С.А., Стрижаков А.А., Лебедева М.В., Фомин В.В., Будащ Д.С., Байкова А.Г. Пневмоконозисы: современные взгляды. *Терапевтический архив*. 2019; 91(3): 107–13. <https://doi.org/10.26442/00403660.2019.03.000066> <https://elibrary.ru/zdfpdv>
12. Измеров Н.Ф. Условия труда как фактор риска развития заболеваний сердечно-сосудистой системы. *Вестник РАМН*. 2003; 12: 38–41. <https://elibrary.ru/oitsaz>
13. Ибраева Л.К., Ажиметова Г.Н., Аманбекова А.У., Бакирова Р.Е. Заболевания сердечно-сосудистой системы у населения промышленных городов и факторы окружающей среды. *Терапевтический архив*. 2015; 87(1): 76–8. <https://doi.org/10.17116/terarkh201587176-78> <https://elibrary.ru/uabvmz>
14. Несен А.А. Хронические неинфекционные заболевания: акцент на коморбидность и повышенный кардиоваскулярный риск. *Украинский терапевтический журнал*. 2014; 2: 26–32. <https://elibrary.ru/sfrqtj>

References

1. Saketkoo L.A., Escorpizo R., Varga J., Keen K.J., Fligelstone K., Birring S.S., et al. World Health Organization (WHO) International Classification of Functioning, Disability and Health (ICF) Core Set Development for Interstitial Lung Disease. *Front Pharmacol*. 2022; 13: 979788. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.979788>
2. Babanov S.A., Strizhakov L.A., Lebedeva M.V., Fomin V.V., Budash D.S., Baikova A.G. Pneumoconioses: modern view. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2019; 91(3): 107–13. <https://doi.org/10.26442/00403660.2019.03.000066> <https://elibrary.ru/zdfpdv> (in Russian).
3. GBD 2019 Diseases and Injuries Collaborators. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet*. 2020; 396(10258): 1204–22. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30925-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30925-9)
4. Li J., Yin P., Wang H., Wang L., You J., Liu J. et al. The burden of pneumoconiosis in China: an analysis from the Global Burden of Disease Study 2019. *BMC Public Health*. 2022; 22(1): 1114. <https://doi.org/10.1186/s12889-022-13541-x>
5. Cohen R.A., Rose C.S., Go L.H.T., Zell-Baran L.M., Almberg K.S., Sarver E.A. et al. Pathology and mineralogy demonstrate respirable crystalline silica is a major cause of severe pneumoconiosis in U.S. coal miners. *Ann Am Thorac Soc*. 2022; 19(9): 1469–78. <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.202109-1064OC>
6. Wang R., Zhang S., Liu Y., Li H., Guan S., Zhu L. et al. The role of macrophage polarization and related key molecules in pulmonary inflammation and fibrosis induced by coal dust dynamic inhalation exposure in Sprague-Dawley rats. *Cytokine*. 2024; 173: 156419. <https://doi.org/10.1016/j.cyt.2023.156419>
7. Sun Y., Kinsela A.S., Waite T.D. Elucidation of alveolar macrophage cell response to coal dusts: Role of ferroptosis in pathogenesis of coal workers' pneumoconiosis. *Sci Total Environ*. 2022; 823: 153727. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2022.153727>
8. Mu M., Li B., Zou Y., Wang W., Cao H., Zhang Y., et al. Coal dust exposure triggers heterogeneity of transcriptional profiles in mouse pneumoconiosis and Vitamin D remedies. *Part Fibre Toxicol*. 2022; 19(1): 7. <https://doi.org/10.1186/s12989-022-00449-y>
9. Tan S., Chen S. Macrophage Autophagy and Silicosis: Current Perspective and Latest Insights. *Int J Mol Sci*. 2021; 22(1): 453. <https://doi.org/10.3390/ijms22010453>
10. Smith L.R., Barton E.R. Regulation of fibrosis in muscular dystrophy. *Matrix Biol*. 2018; 68–69: 602–15. <https://doi.org/10.1016/j.matbio.2018.01.014>
11. Antar S.A., Ashour N.A., Marawan M.E., Al-Karmalawy A.A. Fibrosis: Types, Effects, Markers, Mechanisms for Disease Progression, and Its Relation with Oxidative Stress, Immunity, and Inflammation. *Int J Mol Sci*. 2023; 24(4): 4004. <https://doi.org/10.3390/ijms24044004>
12. Izmerov N.F. The occupational conditions as a risk factor in the development of cardiovascular diseases. *Vestnik RAMN*. 2003; 12: 38–41. <https://elibrary.ru/oitsaz> (in Russian).
13. Ibraeva L.K., Azhimetova G.N., Amanbekova A.U., Bakirova R.E. Cardiovascular diseases in the population of industrial towns and environmental factors. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2015; 87(1): 76–8. <https://doi.org/10.17116/terarkh201587176-78> <https://elibrary.ru/uabvmz> (in Russian).
14. Nesen A.O. Chronic non-communicable diseases: accent on comorbidity and increased cardiovascular risk. *Ukrainskiy terapevticheskiy zhurnal*. 2014; 2: 26–32. <https://elibrary.ru/sfrqtj> (in Russian).
15. Zhang L., Tian J., Ma L., Duan S. Mechanistic insights into severe pulmonary inflammation caused by silica stimulation: The role of macrophage pyroptosis. *Ecotoxicol Environ Saf*. 2023; 258: 114975. <https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2023.114975>
16. Wu R., Högberg J., Adner M., Ramos-Ramírez P., Stenius U., Zheng H. Crystalline silica particles cause rapid NLRP3-dependent mitochondrial depolarization and DNA damage in airway epithelial cells. *Part Fibre Toxicol*. 2020; 17(1): 39. <https://doi.org/10.1186/s12989-020-00370-2>
17. de Oliveira R.C., Wilson S.E. Fibrocytes, Wound Healing, and Corneal Fibrosis. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2020; 61(2): 28. <https://doi.org/10.1167/iovs.61.2.28>
18. Andrzejewska A., Lukomska B., Janowski M. Concise Review: Mesenchymal Stem Cells: From Roots to Boost. *Stem Cells*. 2019; 37(7): 855–64. <https://doi.org/10.1002/stem.3016>
19. Li Y., Cheng Z., Fan H., Hao C., Yao W. Epigenetic Changes and Functions in Pneumoconiosis. *Oxid Med Cell Longev*. 2022; 2022: 2523066. <https://doi.org/10.1155/2022/2523066>
20. Gou M., Wang M. Effects of Akt Inhibition on The Regulatory and Proteomic Profiles of Alveolar Macrophages Enriched from Lung Lavages of Pulmonary Fibrosis Patients. *Frontiers in Medical Case Reports*. 2022; 3(1): 1–13. <https://doi.org/10.47746/FMCR.2022.3101>

Оригинальные статьи

Сведения об авторах:

Бондарев Олег Иванович

заведующий лабораторией патоморфологии производственно обусловленных заболеваний, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем гигиены и профессиональных заболеваний», заведующий кафедрой патологической анатомии и судебной медицины Новокузнецкого государственного института усовершенствования врачей — филиала ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, д-р мед. наук, доцент.

E-mail: gis.bondarev@yandex.ru

<https://orcid.org/0000-0002-5821-3100>

Бугаева Мария Сергеевна

старший научный сотрудник лаборатории патоморфологии производственно обусловленных заболеваний, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем гигиены и профессиональных заболеваний», канд. биол. наук.

E-mail: bugms14@mail.ru

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

Уланова Евгения Викторовна

старший научный сотрудник лаборатории патоморфологии производственно обусловленных заболеваний, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем гигиены и профессиональных заболеваний», канд. биол. наук.

E-mail: sledui_mechte@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0003-2657-3862>

Кизиченко Наталья Викторовна

старший научный сотрудник лаборатории патоморфологии производственно обусловленных заболеваний, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем гигиены и профессиональных заболеваний», канд. биол. наук.

E-mail: natakiz8@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0001-5665-2604>

About the authors:

Oleg I. Bondarev

Head of the Laboratory for Pathomorphology of Industrial-Related Diseases, Research Institute for Complex Problems of Hygiene and Occupational Diseases, Head of the Department of Pathological Anatomy and Forensic Medicine of the Novokuznetsk State Institute for Advanced Medical Studies — branch of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Dr. of Sci. (Med.), Associate Professor.

E-mail: gis.bondarev@yandex.ru

<https://orcid.org/0000-0002-5821-3100>

Maria S. Bugaeva

Senior Researcher of the Laboratory for Pathomorphology of Industrial-Related Diseases, Research Institute for Complex Problems of Hygiene and Occupational Diseases, Cand. of Sci. (Biol.).

E-mail: bugms14@mail.ru

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

Evgeniya V. Ulanova

Senior Researcher of the Laboratory for Pathomorphology of Industrial-Related Diseases, Research Institute for Complex Problems of Hygiene and Occupational Diseases, Cand. of Sci. (Biol.).

E-mail: sledui_mechte@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0003-2657-3862>

Natalya V. Kizichenko

Senior Researcher of the Laboratory for Pathomorphology of Industrial-Related Diseases, Research Institute for Complex Problems of Hygiene and Occupational Diseases, Cand. of Sci. (Biol.).

E-mail: natakiz8@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0001-5665-2604>