

Статья поступила в редакцию 12.03.2022 г.

DOI: 10.24412/2687-0053-2022-1-25-32

Информация для цитирования:

Бондарев О.И., Кан С.Л., Филимонов С.Н. МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ СИСТЕМЫ ЭНДОТЕЛИЯ У РАБОТНИКОВ УГОЛЬНОЙ ПРОМЫШЛЕННОСТИ КУЗБАССА // Медицина в Кузбассе. 2022. №1. С. 25-32.

Бондарев О.И., Кан С.Л., Филимонов С.Н.

Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, НИИ комплексных проблем гигиены и профессиональных заболеваний», г. Новокузнецк, Россия

МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ СИСТЕМЫ ЭНДОТЕЛИЯ У РАБОТНИКОВ УГОЛЬНОЙ ПРОМЫШЛЕННОСТИ КУЗБАССА

Профессиональная пылевая патология органов дыхания в Кузбассе сохраняет свою актуальность вследствие ее высокой распространенности у работников угольной промышленности. Поступая в организм, различные 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, а также к повреждению эндотелия, который и является платформой, где происходят сложные патологические процессы.

Цель исследования – изучение патоморфологических изменений эндотелиальной системы шахтеров-угольщиков с различным стажем подземных работ.

Материал и методы. Осуществлены гистологические, морфометрические и иммуногистохимические исследования гемодинамической системы, полученные при проведении 50 аутопсийных работ группы шахтеров Кузбасса, работавших в подземных условиях. Изучению подвергались артерии и вены малого и большого круга кровообращения, сосуды микроциркуляторного русла внутренних органов. Иммуногистохимическое исследование выполнялось с использованием моноклональных антител (маркер пролиферации Ki-67; онкоген проапоптотической активности Bcl-2; факторы эндотелиальной функции CD-31 и CD-34).

Результаты. У работников угольной промышленности происходят выраженные изменения в сосудах внутренних органов, которые проявляются в патоморфологических изменениях эндотелиальных клеток. Данные патологические изменения обуславливают «обструкцию сосудов», которая, наряду с фибропластическими изменениями и макрофагальным воспалением, способствует развитию гипоксии, являясь при этом главным механизмом развития полиорганной патологии. Основным источником развития фиброза в легких являются активированные миофибробласты, предшественниками которых могут быть резидентные фибробластоподобные клетки. В качестве источника могут также выступать дедифференцированные эпителиальные клетки, включая эндотелиальные.

Выводы. Представления об эндотелиальной дисфункции являются лишь одной гранью эпителиально-мезенхимальной трансформации как механизма основных патологических изменений при пневмоконииозе и должны послужить фундаментом для дальнейшего глубокого изучения и понимания сложных патогенетических аспектов данной проблемы в медицине.

Ключевые слова: шахтеры; эндотелий; эндотелиальная дисфункция; пылевая патология легких; эпителиально-мезенхимальная трансформация; иммуногистохимическое исследование; гемодинамическая система; легочный гистион

Bondarev O.I., Kan S.L., Filimonov S.N.

Novokuznetsk State Institute for Further Training of Physicians,
Research Institute for Complex Problems of Hygiene and Occupational Diseases, Novokuznetsk, Russia

MORPHOFUNCTIONAL STATE OF THE ENDOTHELIAL SYSTEM IN WORKERS OF THE KUZBASS COAL INDUSTRY

The professional dust pathology of the respiratory organs in Kuzbass remains relevant due to its high prevalence among coal workers. When entering the body, the components of coal cause the development of pneumoconiotic fibrosis. Innovative ideas about fibrosis morphogenesis 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 cardinal change in the cellular phenotype, which is the platform on which complex pathological processes occur.

The purpose of the study is to study the pathomorphological changes in the endothelial system of coal miners with various years of underground work.

Materials and methods. Histological, morphometric and immunohistochemical studies of the hemodynamic system obtained during 50 autopsy works of a group of Kuzbass miners working in underground conditions were carried out. Arteries and veins of small and large circulation, vessels of microcirculatory bed of internal organs were studied. Immunohistochemical testing was performed using monoclonal antibodies (proliferation marker Ki-67; oncogene of proapoptotic activity Bcl-2; endothelial function factors CD-31 and CD-34).

Results. In the coal industry, there are pronounced changes in the vessels of internal organs, which manifest themselves in the pathomorphological changes of endothelial cells. These pathological changes cause «vascular obstruction» which, along with fibroplastic changes and macrophage inflammation, contribute to the development of hypoxia, while being the main mechanism for the develop-

ment of multi-organ pathology. The main source of fibrosis in the lung is activated myofibroblasts, the precursors of which can be as resident fibroblast-like cells. The source may be dedifferentiated epithelial cells including endothelial cells.

Conclusions. Perceptions of endothelial dysfunction are only one facet of epithelial-mesenchymal transformation as a mechanism of major 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.

Key words: miners; endothelium; endothelial dysfunction; pulmonary dust pathology; epithelial-mesenchymal transformation; immunohistochemical examination; hemodynamic system; pulmonary histione

Кемеровская область является центром угольной промышленности России, это высокоразвитый промышленный регион. На протяжении многих лет в Кузбассе существует интерес к развитию угольной промышленности, которая является, по сути, градообразующим элементом многих городов этого региона. Главное богатство региона – богатейшие залежи высококачественного каменного угля. Угли Кузбасса имеют низкое содержание золы, серы, фосфора и воды. В угольных богатствах России на долю Кузбасса приходится 35,5 % общих запасов и 66,4 % запасов коксующихся углей. Угольные запасы Кузбасса составляют 733 млрд. т и отличаются разнообразным марочным составом. Следует подчеркнуть, что уголь – это значимый фактор энергетической безопасности экономики России. В настоящее время на территории Кемеровской области действуют 146 предприятий угольной промышленности, из них работают 64 шахты. На шахтах заняты 61124 человека, в том числе подземная группа составляет 38821 человек. Условия труда в угольных шахтах характеризуются целым рядом факторов, оказывающих вредное влияние на организм человека. В числе одного из них – значимое влияние запыления рабочей атмосферы угольно-породной пылью [1]. Высокая интенсивность производства и специфические условия труда горнорабочих шахт приводят к увеличению общесоматической и профессиональной патологии среди угольщиков [2].

Актуальность проблемы пылевой патологии определяется не только многочисленностью болеющих и ежегодно заболевающих шахтеров, но и недостаточной разработанностью многих ее аспектов: продолжительности относительно безопасного стажа работы в условиях запыленности и сроков начала патологии; диагностических методов определения патологии на ранних сроках развития пылевой патологии, гистогенетических аспектов формирования патологии внутренних органов.

Одним из ведущих патогенетических механизмов реализации патологических изменений в организме шахтеров является поражение системы кровообращения, которая реализует напряженное динамическое взаимодействие всех систем и тканей в организме.

Проблемы вовлечения структурных элементов сосудистой стенки при воздействии пыли у шахтеров в единый патогенетический механизм на сегодняшний день не рассматриваются как проявление профессионально обусловленной патологии. Профпатология относится к поражению сосудов и легочной гипертензии как к осложнениям далеко зашедшего бронхолегочного процесса. А эндотелиальные изменения сосудов малого круга кровообра-

нения (МКК) либо умалчиваются, либо оцениваются как проявление другой нозологической патологии. О «незначительности» поражения сосудов МКК и легочной гипертензии в профессиональной пульмонологии свидетельствует тот факт, что не только легочная гипертензия, но компенсированное легочное сердце у больных пылевыми заболеваниями органов дыхания не являются основаниями ни для признания этих случаев страховыми, ни для прекращения работы во вредных условиях труда, если им не сопутствует дыхательная недостаточность.

Сегодня нет единого консолидированного представления о патогенетических аспектах повреждения сосудов при пылевой патологии [3, 4]. По данным ряда авторов, гипоксическая вазоконстрикция не играет ведущей роли в развитии гипертензии [5, 6]. Однако некоторые авторы говорят о действии продуктов цитотоксического эффекта пыли силикатов и промышленных ядов на эндотелий с развитием периваскулярного склероза [7].

Общеизвестным фактом является реакция микрососудов на многочисленные повреждающие факторы в виде патологических изменений эндотелия, которые приводят к дисфункции многих органов и систем, что сопровождается многочисленными процессами [8]. Эндотелию отводят роль органа внутренней секреции, регулирующего не только тонус сосудов, но и состояние системы гомеостаза [9]. Воспаление, гипоксия, стресс-факторы приводят к развитию эндотелиальной дисфункции с уменьшением биодоступности основных физиологических медиаторов, что влечет за собой нарушения гомеостаза эндотелиальной системы [10]. На фоне развития субкомпенсированных процессов адаптации процессы компенсации патологических процессов у шахтеров приводят к раннему срыву адаптации эндотелиальной системы на макро- и микрососудистом уровне [11-13].

Актуальным представляется расширенное морфологическое исследование адаптационных изменений системы эндотелия с учетом как специфических условий труда угольщиков, так и продолжительности подземного стажа, что немаловажно с точки зрения профилактики патологических состояний у шахтеров.

Цель исследования – изучение патоморфологических изменений эндотелиальной системы шахтеров-угольщиков с различным стажем подземных работ.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследование выполнено на аутопсийном материале, которое включало проведение гистологиче-

ского исследования 50 шахтеров при судебно-медицинских экспертизах (ГШ). Все аутопсии взяты у шахтеров, погибших при техногенных катастрофах. Профессии погибших шахтеров относились к основным профессиям угледобывающей отрасли: проходчик, горнорабочий очистного забоя, (ГРОЗ), горнорабочий подземный (ГРП), подземный электрослесарь, машинист горно-выемочных машин.

В зависимости от продолжительности подземного стажа, все шахтеры в исследовании были разделены на три группы. В первую стажевую группу вошли аутопсии 20 шахтеров, стаж работы которых составлял от 1 до 9 лет, и возрастом от 19 до 49 лет. Во вторую группу вошли аутопсии 20 шахтеров, стаж подземной работы которых был от 10 до 19 лет и возрастом от 28 до 54 лет. Третью стажевую группу составили аутопсии 10 шахтеров, у которых стаж работы превышал 20 лет, возраст в этой группе был от 41 до 59 лет.

Группа контроля была сформирована из 15 судебно-медицинских экспертиз погибших при автодорожной катастрофе и не работавших в подземных условиях мужчин г. Новокузнецка, находившихся в возрасте не старше 30 лет и не имевших по результатам вскрытий значимой органной патологии.

Для оценки патоморфологических изменений структурных компонентов внутренних органов применялась компьютерная программа фирмы West Medica HandelsgmbH – Bio Vision 4.0, с помощью микроскопа Nikon Eclipse E 200 с цифровой видеокамерой Nikon digital sight – Fi1. При измерении микроскопических объектов проводилась основная и дополнительная калибровка объектива микроскопа с увеличением: E Plan 4x/0.10, LWD 20x/0.40, EPlan 40x/0.65, E Plan 100/1.25 Oil Pol и окуляра CF1 10 Ч 20. Для выделения требуемых структурных компонентов сосудистой стенки в программе «морфологические операции» были выбраны бинарные, цветные и монохромные настройки. Проводилась скелетизация гистологических объектов с преобразованием срединной оси. Коррекция изображения с целью улучшения определенных параметров микрофотографий переведена с системы Бит на Пиксель. Для подтверждения поврежденной профессионального генеза, а именно наличия признаков пневмокониоза с отложением силициума, применялись эффекты темного поля и фазово-контрастной микроскопии. Также применялась муфельная обработка ткани легких в электрической лабораторной печи СНОЛ 6/10 с применением технологии воздушной сушки ткани (метод озоления по Движкову П.П.).

Изучение патоморфологических изменений сосудистого гистона проводилось с использованием основных базовых красителей (гематоксилина и эозина), а также проведением дополнительных окрасок для выявления специфических изменений в сосудах, а именно, для выявления пролиферации и деструкции соединительно-тканых компонентов использовалась окраска по Гейдейгану, трехцветная окраска по Касону и Вейгерту.

При исследовании пролиферации тканевых элементов сосудистой стенки и механизмов апоптоза, а также явлений эпителиально-мезенхимальной трансформации (ЭМТ) при воздействии угольно-породной пыли, нами применялся иммуногистохимический метод исследования (ИГХ) с использованием моноклональных антител, направленных на выявление гистогенетических изменений в сосудах и за их пределами. Иммуногистохимическое исследование выполнялось с использованием моноклональных антител (маркер пролиферации *Ki-67*, онкоген проапоптотической активности *Bcl-2*, фактор роста и неангиогенеза, фактор эндотелиальной функции *CD-31* и *CD-34*). Исследования проводились с использованием мультимерной безбиотиновой системы детекции REVEAL Biotin-Free Polyvalent DAB.

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 переменных сосудистой стенки в двух независимых группах проводилось с помощью критерия Манна-Уитни (*U*). Для сравнения более чем двух независимых выборок использовался *H*-тест Крускала-Уоллиса. Для выявления связей между количественными признаками в группах применяли метод парных ранговых корреляций по Спирмену (*r_s* – коэффициент корреляции). Критическое значение уровня значимости различий $p = 0,05$. Обозначения: *N* – объем выборки, *M* – среднее, σ – стандартное отклонение, *Me* – медиана (50% перцентиль). Использовались также значения нижнего (25%) и верхнего (75%) квартилей (перцентилей).

РЕЗУЛЬТАТЫ

При патоморфологическом исследовании выявлялись признаки системного поражения в гемодинамической системе всех внутренних органов (легкие, почки, печень, сердце, центральная нервная система).

Сосуды различных внутренних органов были резко утолщенными стенками за счет гипертрофии мышечной оболочки, пролабирования в просвет сосудов эндотелиальных клеток с уменьшением просветов (обструкцией) сосудов, увеличением ядерно-цитоплазматического индекса клеток эндотелия. Значимые изменения затрагивали все составляющие сосудистого гистона, а именно эндотелиального, мышечного и перичитарного компонента сосудов. При этом выраженность патоморфологических изменений имела тенденцию к изменению данного количественного показателя и конгруэнтно соотносилась с показателями стажа. Для наглядности изменений сосудов были проведены измерения просвета сосудов легких, измерение периметров и толщины сосудистой стенки. Утолщения эндотелиального, гладкомышечного слоев и самой сосудистой стен-

ки в целом в группе шахтеров приводили к уменьшению просвета сосуда, что несомненно способствовало повышению сосудистого сопротивления. Для оценки степени обструктивности сосудистого просвета использовался индекс Керногана, с помощью которого нивелируется увеличение или утолщение сосудистой стенки, связанное с увеличением размеров структуры (сосуда).

В группе шахтеров значения индекса Керногана, как и все структурные компоненты сосудистого гистона, имели большие размеры, чем в контрольной группе, и эти различия были статистически достоверными. Таким образом, можно говорить о сужении просвета сосудов легких в группе шахтеров. Изменения структурных компонентов стенки сосуда приводили к ее утолщению и уменьшению относительного просвета сосуда, то есть развитию его «обструктивности».

Периваскулярный склероз примерно в такой же степени, как и гипертрофия гладкомышечных клеток и эндотелиальные изменения, приводил к уменьшению относительного просвета артериального сосуда. Гипертрофические и компенсаторно приспособительные процессы в сосудистом гистоне носили генерализованный характер с обязательным включением в патологический процесс эндотелиальных клеток.

Эндотелиальные клетки претерпевали значительные количественные изменения в сторону достоверного увеличения объема ядерного и цитоплазматического компонента эндотелиоцита (табл. 1). Клетки внутреннего слоя сосудистого русла имели измененные количественные показатели. Эти изменения касались всех сосудов по размеру и статистически зна-

чительно превышали значения у лиц контрольной группы. В сосудах имелась выраженная гипертрофия ядерного компонента эндотелиоцитов с увеличением ядер, выступающих в просвет сосудов. В отдельных сегментах сосудов эндотелиальные клетки формировали крупные комплексные структуры, что может косвенно говорить о перекалибровке сосудистого русла в условиях «обструкции» сосудов вследствие изменения эндотелиального и мышечного компонентов. При этом в сосудах крупного калибра в проекции соединительнотканых муфт в периваскулярных зонах имелись выраженные признаки пролиферации мелких сосудов (*vasa vasorum*) с полнокровием последних и сочетанными признаками эндотелиальной дисфункции. Увеличение новообразованных сосудов, вероятнее всего, происходило в условиях повышенной функциональной нагрузки вследствие нарушения трофических функций эндотелиального компонента, а также усиления гипоксической составляющей за счет резко выраженного периваскулярного фиброза.

Для поиска альтернативных источников склеротических изменений в ткани легких были изучены эндотелиоциты, как клетки с меняющимися фенотипическими признаками. Эндотелиоциты являются сообществом эпителиальных клеток, а значит, в свете представлений об эпителиально-мезенхимальной трансформации, могут быть потенциальными резервами фенотипически измененных клеток, способных к продукции коллагена и включением последних в патологические процессы при пневмокониозе. Иммуно-гистохимически использовались моноклональные антитела (*CD-31* и *CD-34*) к эндотелию, определялась их экспрессия за пределами свой-

Таблица 1
Значения переменных стенки сосуда легких у шахтеров группы (стаж работы – 1–9 лет)

Table 1

The values of the variables of the wall of the vessel of the lungs in the miners of the group (work experience – 1–9 years)

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

ственного эндотелию ареала обитания, т.е. в периваскулярных пространствах с адвентициальными элементами, а также в гладкомышечной ткани медиального слоя. На ранних этапах пылевого воздействия (1-9 лет) экспрессия эндотелиальных клеток имела гомогенный характер с равномерной окраской цитоплазмы клеток внутреннего слоя сосудов и отсутствием экспрессии за пределами сосудов. Следует указать, что в исследуемых образцах ткани исключались элементы воспалительной инфильтрации острого и хронического характера, аутоиммунные процессы, а также элементы повреждения сосудистой стенки.

В более старших стажевых группах шахтеров детекция семейства моноклональных антител к CD-31 и CD-34 имела не только во внутреннем слое, но и определялась за пределами сосудистого гистона. Данная морфологическая картина может говорить о перестройке фенотипа эпителиального компонента сосудистого гистона на миоэпителиальный компонент в проекции перичитарных элементов и клеток периваскулярного окружения, участвующих в формировании ангиофиброза. Антитела с положительной детекцией CD-31, CD-34 могли симулировать элементы гемопоэтической ткани, в частности лимфоидные клетки. Однако лимфоцитарной инфильтрации в зоне приваскулярного фиброза не отмечалось, а сами клетки имели вид незрелых гистиоцитарных скоплений с явным фибропластическим полиморфизмом.

Таким образом, у работников угольной промышленности в периваскулярной зоне различных органов и систем выявлялись диффузно расположенные клеточные скопления, состоящие из гистиоцитарных

элементов различного вида и форм с примесью макрофагов, немногочисленных эозинофилов, скопленных пылевых частиц и сетчатыми структурами коллагеновых и эластических волокон. Данные изменения были нехарактерны для нормальных тканевых элементов внутренних органов. В условиях повышенной запыленности эти морфологические структуры можно было характеризовать как нетипичные структурные пылевые гранулемы.

ОБСУЖДЕНИЕ

Эндотелиальная дисфункция является ключевым звеном в развитии полиорганной недостаточности при критическом состоянии, обусловленном травмой и сепсисом [13]. Поэтому идентификация функционального состояния системы эндотелия, как имеющегося преморбидного фона шахтеров, необходима для понимания особенностей течения патологических процессов.

Исходя из клинических данных известно, что у угольщиков имеются биохимические признаки дисфункции эндотелия, проявляющиеся в резком изменении его активности: рост содержания эндотелина-1, низкое содержание стабильных метаболитов оксида азота (NO) и увеличение содержания фактора Виллебранда (ФВ). Также было выявлено преимущественное влияние стажа подземных работ в сравнении с возрастом на состояние эндотелиальной системы. Причиной данных патологических изменений может быть стимуляция пролиферации эндотелия [14]. Одним из механизмов снижения концентрации стабильных метаболитов оксида азота может быть связывание его в эндотелиальных клетках и

Таблица 2
Значения переменных стенки сосуда легких у шахтеров группы (стаж работы – 10-19 лет)

Table 2
The values of the variables of the wall of the vessel of the lungs in the miners of the group (work experience – 10-19 years)

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

торможение экспрессии в условиях оксидантного стресса [15]. Снижение концентрации свободно циркулирующего NO является следствием нарушения регенеративной способности эндотелия, повреждение которого неизбежно происходит под непрерывным воздействием совокупности экзогенных и эндогенных повреждающих агентов [16].

Общепризнанным маркером эндотелиальной дисфункции является ФВ, который синтезируется исключительно эндотелиальными клетками. Синтез ФВ происходит с некоторым «избытком», не выполняющий функциональной роли ФВ накапливается во внутриклеточных органеллах эндотелиальных клеток [17]. В клинических исследованиях выявлено достоверное повышение плазменного ФВ при стаже работ более 20 лет. Это может быть признаком запуска повреждения эндотелия, которое в дальнейшем может быть причиной многочисленных патологических процессов. Некоторые исследования также свидетельствуют о связи между уровнем фактора Виллебранда и риском развития ишемической болезни сердца, но без обозначения причинно-следственных отношений [18].

Детальное изучение реализации патоморфологических механизмов перестройки взаимоотношений в гемодинамической системе с использованием ИГХ показывает более ранние изменения клеток эндотелия, начиная с 5-9 лет подземного стажа. При этом экспрессия носит слабо выраженный и умеренный характер со стороны эндотелиальных клеток с равномерной окраской цитоплазмы клеток внутреннего слоя сосудов и отсутствием экспрессии за пределами сосудов. Однако в последующем (стаж работы 10-19 лет и более 20 лет) четко выявлялись призна-

ки прогрессирующей экспрессии в периваскулярных пространствах с уверенным увеличением количественных иммунопозитивных клеток (CD-31 и CD-34) в сравнении с шахтерами с небольшим стажем и группой контроля. Следует указать, что в исследуемых образцах тканей при этом исключались элементы воспаления и травматизации сосудистой стенки.

Все большее внимание исследователей уделяется роли эндотелиальной дисфункции в развитии различных патологических состояний в организме человека в свете новых представлений о клеточных и тканевых взаимодействиях. Клинические данные о метаболической и пролиферативной активности эндотелиоцитов и элементов дыхательной системы позволили говорить о ведущей роли капилляра легочной ткани во взаимоотношениях между ними. Кровеносный капилляр является главным пусковым элементом, отвечающим за программную организацию субклеточных, клеточных и тканевых регенерационных и пролиферативных процессов в различных стромально-паренхиматозных элементах [18]. Научно доказано, что эндотелий оказывает огромное влияние на обменные, защитные, информационные функции организма. Масса эндотелия у человека со средним весом составляет примерно 1,7-1,8 кг, что сопоставимо с массой печени, а общая площадь эндотелиальной выстилки достигает 900 м² [16]. В патоморфологических и клинических исследованиях было продемонстрировано, что одним из ключевых звеньев патоморфологических изменений органов и систем у шахтеров является дисфункция эндотелия, возникающая в ответ на действие угольно-породной пыли. Нарушение функции эндотелия,

Таблица 3
Значения переменных стенки сосуда легких у шахтеров группы (стаж работы – 20 лет)

Table 3
The values of the variables of the wall of the vessel of the lungs in the miners of the group (experience – 20 years)

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

в свою очередь, сопровождается локальным высвобождением широкого спектра медиаторов, влияющих на тонус и проницаемость сосудов, процессы гемостаза, миграцию клеток и клеточную пролиферацию, появлению признаков неоплазии. Эндотелий, с одной стороны, участвует практически во всех процессах, определяемых как гомеостаз, с другой — это первый орган-мишень, наиболее рано реализующий многие звенья патогенеза разных заболеваний. Эндотелиальная дисфункция всегда предшествует повреждению или нарушению функционирования любого сосуда, независимо от его органной локализации. Это касается артерий, вен, а также структурных компонентов системы микроциркуляции всех внутренних органов. Клетки эндотелия являются ключевыми элементами и образуют системные сообщества во всех органах.

В нашей работе системные поражения в гемодинамической системе с патоморфологическими изменениями были характерны для многих внутренних органов. Степень выраженности этих изменений зависела преимущественно от стажа работы. Количественные показатели эндотелия у шахтеров достоверно показывают изменчивость при пылевом воздействии. Реализация эндотелиальной дисфункции проявляется выраженными и прогрессирующими фибропластическими процессами во внутренних органах, приводящими к функциональным, а затем и структурным изменениям с развитием полиорганной недостаточности.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, на основании патоморфологических исследований установлено негативное влияние длительного воздействия интермиттирующей экзогенной гипоксии и неблагоприятных условий труда на состояние эндотелиальной системы шахтеров-подземников с последующей реализацией патологических процессов. Постоянная стимуляция эндотелия стрессовыми агентами приводит к усиленной экспрессии клетками гуморальных факторов и запускает сложный патофизиологический процесс, итогом которого является эндотелиальная пролиферация на ранних этапах и дисфункция эндотелия на поздних. Сформированный «порочный круг» закономерно приводит к неполноценной работе всех внутренних органов, обуславливая полиорганную недостаточность у работников угольной промышленности. Процессы физиологического старения, которые в норме также влияют на функциональное состояние системы эндотелия, имеют второстепенную роль в развитии эндотелиальной дисфункции у работающих шахтеров.

Информация о финансировании и конфликте интересов

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES:

1. Mylnikova TV, Pysikov MM. On the occupational morbidity of workers employed in hazardous working conditions. VIII All-Russian scientific and practical conference of young scientists with international participation "Young Russia", April 19-22, 2016. Kemerovo, 2016. P. 12. Russian (Мильникова Т.В., Пырсииков М.М. О профессиональной заболеваемости работников, занятых во вредных условиях труда //VIII Всероссийская научно-практическая конференция молодых ученых с международным участием «Россия молодая», 19-22 апреля 2016 г. Кемерово, 2016. С. 12.)
2. Krasnyansky GL. Formation of coal-fired clusters is an innovative stage in the technological restructuring of the coal industry in the Russian Federation. *Ugol'*. 2011; 4: 42-46. Russian (Краснянский Г.Л. Формирование энергоугольных кластеров – инновационный этап технологической реструктуризации угольной промышленности Российской Федерации //Уголь. 2011. № 4. С. 42-46.)
3. Babanov SA, Budash DS. The state of humoral immunity at chronic dust bronchitis and pneumoconioses, caused by various types fibrogenic dust. *University proceedings. Volga region. Medical sciences*. 2016; 3(39): 23-34. Russian (Бабанов С.А., Будащ Д.С. Состояние гуморального иммунитета при хроническом пылевом бронхите и пневмокозиозах от воздействия различных видов фиброгенной пыли //Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. 2016. № 3(39). С. 23-34.)
4. Bahtiyrov RZ, Zabirov MR. Essential hypertension of heart and endothelium dysfunction. *Vestnik Orenburg State University*. 2004; 4(29): 114-118. Russian (Бахтияров Р.З., Забаров М.Р. Гипертоническая болезнь и эндотелиальная дисфункция //Вестник ОГУ. 2004. № 4(29). С. 114-118.)
5. Kessler R, Faller M, Weitzenblum F, et al. Natural history of pulmonary hypertension in a series of 131 patients with chronic obstructive lung disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001; 164: 219-224.
6. Scharf SM, Iqbal M, Keller C, et al. Hemodynamic characterization of patients with severe emphysema. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002; 166: 314-322.
7. Shatskikh NA, Razumov VV, Zinchenko VA. Pulmonary hypertension as an initial manifestation of dust pathology of the respiratory organs. *Arterial hypertension in the practice of a general practitioner, neurologist, endocrinologist and cardiologist: Proceedings of the II All-Russian Scientific and Practical Conference, Moscow, March 1-2, 2006*. Moscow, 2006. P. 164-165. Russian (Шацких Н.А., Разумов В.В., Зинченко В.А. Легочная гипертензия как начальное проявление пылевой патологии органов дыхания //Артериальная гипертензия в практике врача терапевта, невролога, эндокринолога и кардиолога: Материалы II Всероссийской научно-практической конференции, Москва, 1-2 марта 2006. Москва, 2006. С. 164-165.)

8. Foster GE, Poulin MJ, Hanly PJ. Intermittent hypoxia and vascular function: implications for obstructive sleep apnoea. *Exp Physiol.* 2007; 92(1): 51-65. doi: 10.1113/expphysiol.2006.035204.
9. Vlasov TD, Petrishchev NN. Physiology and pathophysiology of the endothelium. *Endothelial dysfunction. Causes, mechanisms, pharmacological correction: Digest of articles* /ed. Petrishchev NN. SPb., 2003. P. 4-38. Russian (Власов Т.Д., Петрищев Н.Н. Физиология и патофизиология эндотелия //Дисфункция эндотелия. Причины, механизмы, фармакологическая коррекция: Сб. статей /Под ред. Н.Н. Петрищева. СПб., 2003. С. 4-38.)
10. Barbarash OL, Kashtalap VV, Karetnikova VN, Vorontsova NL, Devyatova VA, Goncharenko MV, Barbarash LS. Clinical significance of indicators of endothelial dysfunction, oxidative stress and hemostasis in patients with myocardial infarction. *Circulation Pathology and Cardiac Surgery.* 2007; 2: 28-33. Russian (Барбараш О.Л., Кашталап В.В., Каретникова В.Н., Воронцова Н.Л., Девятова В.А., Гончаренко М.В., Барбараш Л.С. Клиническая значимость показателей эндотелиальной дисфункции, оксидативного стресса и гемостаза у больных инфарктом миокарда //Патология кровообращения и кардиохирургия. 2007. № 2. С. 28-33.)
11. Sitnikov PI, Filimonov SN, Churlyayev YuA. The hemostatic system in miners with brain injury-induced emergencies. *General Reanimatology.* 2005; 1(1): 34-37. Russian (Ситников П.Г., Филимонов С.Н., Чурляев Ю.А. Состояние системы гемостаза у шахтеров при критических состояниях, обусловленных черепно-мозговой травмой //Общая реаниматология. 2005. Т. 1, № 1. С. 34-37.)
12. Komarov PD, Moroz VV, Churlyayev YuA, Redkokasha Lyu, Martynenkov VYa, Vartanyan AR, Makhalin AV. Hemodynamics in miners with severe mechanical injury. *General Reanimatology.* 2007; 3(4): 7-10. Russian (Комаров П.Д., Мороз В.В., Чурляев Ю.А., Редкокаша Л.Ю., Мартыненко В.Я., Вартанян А.Р., Махалин А.В. Гемодинамика у шахтеров с тяжелой механической травмой //Общая реаниматология. 2007. Т. 3, № 4. С. 7-10.)
13. Kan SL, Kosovskikh AA, Churlyayev YuA, Zoloyeva OS, Ekimovskikh AV, Voyevodin SV, Shleikher NV. The Microcirculation System in Critical Conditions Caused by Abdominal Sepsis. *General Reanimatology.* 2011; 7(4): 20. Russian (Кан С.Л., Косовских А.А., Чурляев Ю.А., и др. Система микроциркуляции при критических состояниях, обусловленных абдоминальным сепсисом //Общая реаниматология. 2011. Т. 7, № 4. С. 20.) <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2011-4-20>.
14. Shishkin GS, Ustjuzhaninova NV, Krasulina GP. Changes in respiratory function tests of healthy miners in accordance with length of service. *Russian Journal of Occupational Health and Industrial Ecology.* 2010; 5: 13-19. Russian (Шишкин Г.С., Устюжанинова В.Н., Красулина Г.П. Изменения внешнего дыхания у здоровых шахтеров в зависимости от стажа работы //Медицина труда и промышленная экология. 2010. № 5. С. 13-19.)
15. Markov KhM. Oxidative stress and endothelial dysfunction. *Pathological physiology and experimental therapy.* 2005; 4: 5-9. Russian (Марков Х.М. Оксидантный стресс и дисфункция эндотелия //Патологическая физиология и экспериментальная терапия. 2005. № 4. С. 5-9.)
16. Topchy II, Kirienko AN, Shchenyavskaya EN, Efimova NV, Bondar TN, Lesovaya AV. The content of circulating endothelial cells, VE-cadherin and stable nitric oxide metabolites in patients with CKD and HD during treatment with L-arginine. *Family medicine.* 2010; 3: 35-39. Russian (Топчий И.И., Кириенко А.Н., Щенявская Е.Н., Ефимова Н.В., Бондарь Т.Н., Лесовая А.В. Содержание циркулирующих клеток эндотелия, VE-кадгерина и стабильных метаболитов оксида азота у больных ХБП и ГБ в динамике лечения с применением L-аргинина //Семейная медицина. 2010. № 3. С. 35-39.)
17. Polivoda SN, Cherepok AA. Willebrand factor as a marker of endothelial dysfunction in patients with diseases of the cardiovascular system. *Ukrainian Rheumatological Journal.* 2000; 1: 13-18. Russian (Поливода С.Н., Черепок А.А. Фактор Виллебранда как маркер эндотелиальной дисфункции у пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы //Украинский ревматологический журнал. 2000. № 1. С. 13-18.)
18. Horvath B, Hegedus D, Szapary L, Marton Z, Alexy T, et al. Measurement of von Willebrand factor as the marker of endothelial dysfunction in vascular diseases. *Exp Clin Cardiol.* 2004; 9(1): 31-34.

Сведения об авторах:

БОНДАРЕВ Олег Иванович, канд. мед. наук, доцент, ст. науч. сотрудник, лаборатория охраны здоровья работающего населения, ФГБНУ НИИ КППЗ; зав. научно-исследовательской лабораторией патологической анатомии, зав. кафедрой патологической анатомии и судебной медицины, НГИУВ – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, г. Новокузнецк, Россия.

E-mail: gis.bondarev@yandex.ru ORCID: 0000-0002-5821-3100

КАН Сергей Львович, доктор мед. наук, доцент, зав. кафедрой анестезиологии и реанимации, директор, НГИУВ – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, г. Новокузнецк, Россия.

E-mail: kansergey1980@mail.ru

ФИЛИМОНОВ Сергей Николаевич, доктор мед. наук, профессор, директор, ФГБНУ НИИ КППЗ, г. Новокузнецк, Россия.

E-mail: fsn42@mail.ru

Information about authors:

BONDAREV Oleg Ivanovich, candidate of medical sciences, docent, senior researcher, laboratory for health protection of the working population, Research Institute for Complex Problems of Hygiene and Occupational Diseases; head of the research laboratory of pathological anatomy, head of the department of pathological anatomy and forensic medicine, Novokuznetsk State Institute for Further Training of Physicians, Novokuznetsk, Russia. E-mail: gis.bondarev@yandex.ru

KAN Sergey Lyudovikovich, doctor of medical sciences, docent, head of the department of anesthesiology and resuscitation, director, Novokuznetsk State Institute for Further Training of Physicians, Novokuznetsk, Russia. E-mail: kansergey1980@mail.ru

FILIMONOV Sergey Nikolaevich, Doctor of Medical Sciences, Professor, Director, Research Institute for Complex Problems of Hygiene and Occupational Diseases, Novokuznetsk, Russia. E-mail: fsn42@mail.ru

Корреспонденцию адресовать: БОНДАРЕВ Олег Иванович, 654005, г. Новокузнецк, пр. Строителей, д. 5, НГИУВ – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава РФ.
E-mail: gis.bondarev@yandex.ru