

Читать
онлайн
Read
online

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

Цитологические изменения бронхолёгочного гистиона у шахтёров-угольщиков

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

²Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 654005, Новокузнецк, Россия

РЕЗЮМЕ

Введение. Цитологическое исследование при пневмокониозах является ключевым инструментом в диагностике и мониторинге профессиональных болезней лёгких. Оно обеспечивает ценную информацию о характере и степени поражения лёгочной ткани, способствует раннему выявлению патологии и планированию адекватных мер профилактики и лечения. Включение цитологического анализа в комплексное обследование работников угольной промышленности способствует снижению риска развития пневмокониозов и улучшению прогноза для здоровья.

Цель исследования – провести цитологический анализ биологического материала бронхолёгочной системы как маркера ранней верификации пневмокониоза у работников основных профессий угольной промышленности для разработки профилактических мер.

Материалы и методы. С помощью световой микроскопии выполнен цитологический анализ с элементами гистологической и морфометрической верификации полученных данных. Измерения структур оценивались микроскопически с применением компьютерной программы West Medica. Анализ включал исследование мазков-отпечатков и смывов, иммуногистохимическое окрашивание цитологических и гистологических образцов, морфометрический анализ, а также использование полуколичественных методов оценки иммуногистохимических маркеров.

Результаты. В исследованных биологических образцах шахтёров отмечено как значительное снижение разнообразия клеточных элементов, так и увеличение количества альвеолярных макрофагов, «загруженных» пылевыми и угольными частицами, что свидетельствует о высокой степени пылевой нагрузки и развитии пневмокониотического процесса. Морфометрический анализ выявил увеличение площади «пылевых клеток», подтверждая активацию макрофагов. Также обнаружены признаки плоскоклеточной метаплазии в бронхиальном эпителии, указывающие на изменения, вызванные воздействием угольной пыли. Иммуногистохимическое исследование подтвердило воспалительный ответ, анализ маркеров виментина указал на возможное развитие фиброза. Результаты подчёркивают важность цитологических и иммуногистохимических методов в ранней диагностике пылевой патологии у шахтёров.

Ограничения исследования. Отсутствие цитогенетического и электронно-микроскопического исследования, которое предполагается в дальнейшем. **Заключение.** Проведённое исследование подтвердило важность цитологических данных как маркера ранних, доклинических патологических изменений бронхолёгочной системы шахтёров, позволяющего снизить риск развития пылевых профессиональных болезней.

Ключевые слова: цитологическая диагностика; пневмокониоз; шахтёры-угольщики; профессиональные болезни; пневмокониотические маркеры

Соблюдение этических стандартов. Данное исследование не требовало заключения этического комитета.

Для цитирования: Бондарев О.И., Филимонов С.Н., Бугаева М.С., Уланова Е.В., Кизиченко Н.В. Цитологические изменения бронхолёгочного гистиона у шахтёров-угольщиков. *Гигиена и санитария*. 2024; 103(7): 680–686. <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2024-103-7-680-686> <https://elibrary.ru/ltxork>

Для корреспонденции: Бондарев Олег Иванович, канд. мед. наук, доцент, зав. лаб. патоморфологии производственно обусловленных заболеваний ФГБНУ «НИИ комплексных проблем гигиены и профессиональных заболеваний», 654041, Новокузнецк. E-mail: gis.bondarev@yandex.ru

Участие авторов: Бондарев О.И. – концепция и дизайн исследования, обработка данных, написание текста; Филимонов С.Н. – редактирование текста; Бугаева М.С. – статистическая обработка данных; Уланова Е.В. – сбор материала; Кизиченко Н.В. – сбор материала. Все соавторы – утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов в связи с публикацией данной статьи.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Поступила: 27.07.2023 / Поступила после доработки: 24.05.2024 / Принята к печати: 19.06.2024 / Опубликована: 31.07.2024

Oleg I. Bondarev^{1,2}, Sergey N. Filimonov¹, Maria S. Bugaeva¹, Evgeniya V. Ulanova¹,
Natalya V. Kizichenko¹

Cytological aspects of dust changes in bronchopulmonary histione in coal miners

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

²Novokuznetsk State Institute for Further Training of Physicians – Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Novokuznetsk, 654005, Russian Federation

ABSTRACT

Introduction. Cytological investigation of pneumoconiosis is a key tool in the diagnosis and monitoring of occupational lung diseases. It provides valuable information about the nature and extent of the damage to lung tissue, facilitates early detection of the disease and planning of adequate preventive and treatment measures. The inclusion of cytological analysis in the comprehensive examination of workers in the coal industry helps to reduce the risk of developing pneumoconiosis and improves health prognosis.

The aim of the study was to carry out a cytological analysis of the biological material of the bronchopulmonary system as a marker of early verification of pneumoconiosis in workers of the main coal mining occupations.

Materials and methods. Cytological analysis with the elements of histological and morphometric verification of the obtained data was conducted using light microscopy. Structure measurements were evaluated microscopically using West Medica computer technology software. The analysis included the study of smears-prints and washes, immunohistochemical staining of cytological and histological samples, morphometric analysis, and the implementation of semi-quantitative methods for evaluating immunohistochemical markers.

Results. In the studied biological samples of miners, there were noted a significant reduction in the cellular element diversity and an increase in the number of alveolar macrophages "loaded" with dust and coal particles indicating to a high degree of dust load and the development of pneumoconiotic processes. Morphometric analysis revealed a gain in the area of "dust cells" confirming the activation of macrophages. Signs of squamous metaplasia in the bronchial epithelium, indicating changes caused by coal dust exposure, were also detected. Immunohistochemical investigation confirmed the inflammatory response, and vimentin marker analysis suggested potential development of fibrosis. The results emphasize the importance of cytological and immunohistochemical methods in early diagnosing of dust pathology in coal miners.

Limitations. This study suggests further expansion using cytogenetic and electron microscopic examination.

Conclusion. The conducted research confirmed the importance of cytological data as a marker of early, pre-clinical pathological changes of bronchopulmonary system in coal miners, that allows reducing the risk of developing dust-related occupational diseases.

Keywords: cytological diagnosis; pneumoconiosis; coal miners; occupational diseases; pneumoconiotic markers

Compliance with ethical standards. This study did not require the conclusion of the Ethics Committee.

For citation: Bondarev O.I., Filimonov S.N., Bugaeva M.S., Ulanova E.V., Kizichenko N.V. Cytological aspects of dust changes in bronchopulmonary histone in coal miners. *Gigiena i Sanitariya / Hygiene and Sanitation, Russian journal.* 2024; 103(7): 680–686. <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2024-103-7-680-686> <https://elibrary.ru/ltxork> (In Russ.)

For correspondence: Oleg I. Bondarev, MD, PhD, Associate Professor, head of the Lab. of pathomorphology of occupation-related diseases of the of the Research Institute for Complex Problems of Hygiene and Occupational Diseases, Novokuznetsk, 654041, Russian Federation, Head of the Lab of the Novokuznetsk State Institute for Further Training of Physicians – Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Novokuznetsk, 654005, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0002-5821-3100> E-mail: gis.bondarev@yandex.ru

Contributions: Bondarev O.I. – the study concept and design, data processing, text writing; Filimonov S.N. – text editing; Bugaeva M.S. – statistical data processing; Ulanova E.V. – material collection; Kizichenko N.V. – material collection. All authors are responsible for the integrity of all parts of the manuscript and approval of the manuscript final version.

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

Acknowledgement. The study had no sponsorship.

Received: July 27, 2023 / Revised: May 24, 2024 / Accepted: June 19, 2024 / Published: July 31, 2024

Введение

Кузнецкий угольный бассейн (Кузбасс) остаётся лидером угольной промышленности России, обеспечивая значительную часть энергетических потребностей страны и продолжая развивать инфраструктуру для экспорта угля, особенно в страны Азиатско-Тихоокеанского региона, где сохраняется высокий спрос на топливные ресурсы.

С учётом глобальных тенденций сокращения выбросов углекислого газа и перехода к «зелёной экономике» важность угля как источника энергии подвергается переоценке. В этом контексте Россия активно исследует возможности добычи и использования угля более эффективно, развивает технологии улавливания и хранения углерода (CCS) и переработки с низким уровнем выбросов угля в газ или жидкое топливо. Стратегия развития угольной отрасли Кузбасса сосредоточена на инновациях, экологической безопасности и устойчивом развитии.

На правительственном и отраслевом уровнях внедряются программы улучшения условий труда, предполагающие использование современного оборудования для защиты от пыли, систем вентиляции и мониторинга качества воздуха в шахтах. Общенациональные усилия по повышению безопасности труда подразумевают регулярные проверки и обучение персонала мерам предосторожности. Эти мероприятия приводят к положительным результатам, снижению профессиональной заболеваемости шахтёров. При этом не утрачивают актуальности задачи продления трудового долголетия работающих в ресурсодобывающих регионах.

Воздействие угольно-породной пыли на дыхательную систему шахтёров приводит к серьёзным патологиям – от выявляемых на доклинической стадии дистрофии и атрофии структур бронхов до развития пневмофиброза различной степени тяжести. Работа в условиях постоянного контакта с угольной пылью значительно увеличивает риск развития тяжёлых поражений дыхательных путей, таких как пневмокониоз (ПК), пневмофиброз и рак лёгких [1–4]. Эти патологии на ранних стадиях могут протекать бессимптомно или с минимальными проявлениями, что затрудняет диагностику без использования специальных методов.

Изучение цитологических изменений в эпителии бронхов у шахтёров, погибших в результате техногенных катастроф, показало высокую значимость такого исследования

для глубокого понимания профессиональных болезней, связанных с работой в угольной промышленности. Этот анализ может выявить ранние прогностические признаки бронхолёгочной пылевой патологии, способствовать разработке эффективных мер профилактики пневмокониоза и других болезней, связанных с воздействием пыли [5–7]. Цитологические исследования предполагают детальный анализ состояния эпителиальных клеток, их структурных изменений, наличия воспалительных процессов и характеристику включений угольной пыли внутри тканей. Особенное внимание уделяется изменениям в межклеточных связях и нарушениям в механизмах самоочищения бронхов от пыли и иных частиц [8–11]. Понимание этих изменений критически важно для выявления маркёров, указывающих на раннюю стадию развития пневмокониоза и других профессиональных бронхолёгочных болезней [12–14].

Применение в диагностике современных технологий, таких как высокочувствительные методы молекулярно-биологического анализа и изображений на основе искусственного интеллекта, может значительно повысить эффективность ранней диагностики. Это позволит своевременно выявлять начальные стадии болезни, адаптировать лечебные и профилактические меры к индивидуальным особенностям каждого работника, регулярно контролировать его здоровье [15–20].

Цель исследования – провести цитологический анализ биологического материала бронхолёгочной системы как маркёра ранней верификации пневмокониоза у работников основных профессий угледобычи для разработки мер профилактики.

Материалы и методы

Проведено цитологическое изучение бронхоальвеолярных и бронхиальных смывов у 50 пациентов – шахтёров угольных предприятий, направленных в Новокузнецкий филиал ГБУЗ «Кузбасский клинический онкологический диспансер им. М.С. Раппопорта» для предварительной дифференциальной диагностики пневмокониоза и онкологической патологии. Также были исследованы мазки-отпечатки бронхов 50 шахтёров, погибших одновременно во время работы в шахте при техногенной катастрофе (аутопсийный материал). Средний возраст всех шахтёров составил $44,64 \pm 9,02$ года, средняя продолжительность вредного стажа – $27,5 \pm 6,08$ 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 для аутопсийного материала была сформирована из 25 случаев судебно-медицинских экспертиз погибших при автодорожных катастрофах мужчин в городах Кемеровской области Таштаголе и Междуреченске. Эти граждане проживали в экологически чистом регионе, не работали в условиях пылевой нагрузки и не имели по результатам вскрытий видимой органной (соматической) патологии.

Российским респираторным обществом определены нормальные значения цитограммы бронхоальвеолярных и бронхиальных смывов человека, которые взяли в исследование в качестве контрольных*.

Для углублённого анализа патологических изменений было проведено детальное цитологическое исследование мазков-отпечатков с поверхности слизистой оболочки бронхов и содержимого бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ). Методы окраски по Папенгейму и гематоксилин-эозином выявили существенные изменения в бронхиальном эпителии. Цитологические исследования мокроты и промывных вод у работников угольной промышленности сочетали с микробиологическими и иммунологическими исследованиями для исключения банальной флоры. Наиболее значимыми показателями при проведении бронхоальвеолярных смывов во время бронхоскопии (БС) и БАЛ были критерии имеющегося воспаления в трахеобронхиальном дереве, наличие метапластических и диспластических изменений бронхиального эпителия, признаки опухолевой трансформации.

Расширенное цитологическое исследование при БС и БАЛ с детальным изучением клеточного осадка позволило дифференцировать банальные воспалительные изменения при пневмониях и специфических воспалительных процессах и профессионально обусловленные поражения дыхательной системы. При исследовании БС и БАЛ на предмет пылевой патологии проводили оценку жизнеспособности полученных клеток смывов и лаважа, их морфометрических констант, оценку цветности цитоплазматического и ядерного компонента, подсчёт и оценку цитоплазматических включений с чёткой верификацией патологических включений (угольный пигмент и гранулы). Нами разработана методика подсчёта макрофагов, «нагруженных» угольными частицами (кониофаги – КФ). Исследование бронхиального секрета позволило с помощью морфометрического измерения объёма и площади цитоплазмы макрофагов оценить состояние поверхностного гидрозола и функциональной эпителиальной системы трахеобронхиального дерева. Бронхиальную порцию БАЛ использовали в качестве оценочных качественных и количественных констант при исследовании. Наряду с морфометрическими показателями условно оценивали выраженность воспалительной реакции и прогностические критерии будущего фиброза в лёгочной ткани. Для подтверждения полученных результатов использовали и гистологические методы исследования аутопсийного материала.

Кроме того, тонкую детализацию пылевых изменений выполняли иммуногистохимическим методом с использованием безбиотиновой системы детекции REVEAL Biotin-Free Polyvalent DAB от Spring Bioscience, что улучшило точность идентификации хромоген-позитивных элементов при патологическом воздействии на клеточные сообщества пылевого количества угольно-породной пыли.

Для анализа данных использовали полуколичественный метод, позволивший оценивать иммуногистохимическую реакцию в десяти полях зрения микроскопа по 100 клеток в каждом. Это дало возможность учитывать фенотипическую принадлежность клеток бронхиального эпителия и оценить

каждое свойство по четырёхбалльной шкале – от минимального до максимального проявления признака.

Для оценки экспрессии TNF-α были выбраны определённые значимые участки с повышенной экспрессией иммунопозитивных клеток (ROI – Regions of Interest). При определении использовался автоматизированный анализ изображений с использованием компьютерной программы Bio Vision 4.0 от West Medica Handels-GmbH: выделение автоматически определяло и количественно оценивало иммунопозитивные клетки по интенсивности окраски хромогена. Процентное содержание TNF-α в исследуемой ткани слизистой бронхов было рассчитано как отношение числа иммунопозитивных клеток к общему числу клеток в ROI или как доля иммунопозитивной площади от общей площади области ROI. Формула расчёта:

$$\text{Процент} = \frac{\text{Количество иммунопозитивных клеток}}{\text{Общее количество клеток в ROI}} \cdot 100\%,$$

или:

$$\text{Процент} = \frac{\text{Площадь иммунопозитивной окраски}}{\text{Общая площадь ROI}} \cdot 100\%.$$

Для определения клеточных изменений использовали морфометрический метод, позволяющий при верификации патологических изменений проводить количественный анализ морфологических характеристик клеток и тканей. Определяли размеры клеток, их форму, площадь ядра и цитоплазмы, а также плотность распределения клеток в образце. Морфометрия применяется для детального описания структурных изменений в бронхиальном эпителии, обусловленных воздействием патогенных факторов, в том числе угольной пылью, с измерением размеров и площадей структурных компонентов. Определение прямых и криволинейных размеров выполняли с помощью микроскопа Nikon Eclipse E200 с цифровой видеокамерой Nikon Digital Sight-Fi1 и компьютерной программы Bio Vision 4.0 от West Medica Handels-GmbH, обеспечивающих высокую точность измерений (до 0,5 мкм). Особое внимание уделялось морфометрической оценке площади кониофагов – важному аспекту изучения воздействия угольной пыли на бронхиальный эпителий.

Этика. Цитологическое исследование бронхоальвеолярных и бронхиальных смывов пациентов, обратившихся в Новокузнецкий филиал ГБУЗ «Кузбасский клинический онкологический диспансер им. М.С. Раппопорта», не требовало заключения этического комитета.

Исследования бронхолёгочного гистона погибших шахтёров основывались на вторичной экспертизе блоков и готовых гистологических микропрепаратов (стёкол) материала бюро судебно-медицинской экспертизы Новокузнецка, Осинников, 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» (ст. 67 «Проведение патологоанатомических вскрытий»), Федерального закона от 12.01.1996 г. № 8-ФЗ «О погребении и похоронном деле» (ст. 5, п. 1, 2), в соответствии с приказом Минздравмедпрома Российской Федерации от 29.04.1994 г. № 82 «О порядке проведения патологоанатомических вскрытий» (приложение к приказу Минздравмедпрома от 29.04.1994 г. № 82), приказом Минздрава России от 24.03.2016 г. № 179н «О правилах проведения патологоанатомических исследований».

Результаты

При цитологическом исследовании бронхоальвеолярных и бронхиальных смывов обнаруживалось значительное снижение разнообразия клеточных элементов по сравнению с нормой и резкое увеличение количества активно фагоцитирующих альвеолярных макрофагов (АМ), что указывало

* Черняев А.Л., Самсонов М.В. Патологическая анатомия лёгких: Атлас. 2-е изд., испр. и доп. (Серия монографий Российского респираторного общества.) М.: Издательский холдинг «Атмосфера»; 2011.

на высокую степень пылевой нагрузки. Эти макрофаги, содержащие множество ядер и обильную цитоплазму, «загруженные» пылевыми и угольными частицами, становились ключевыми индикаторами пневмоконнотического процесса. В световом микроскопе макрофаги выглядели как буро-оранжево-чёрные «пятна» типа клеток «нафаршированной кляксы» с остатками нуклеолеммы (так называемые «пылевые клетки», или «кониофаги»). В цитоплазме таких АМ наряду с чёрными и бурными зёрнами обнаруживались многочисленные мелкие округлые, непрозрачные и дымчато-серые частицы. Площади кониофагов были в контроле от 121,4 до 325,3 μ^2 и составляли в среднем 172 μ^2 , а у шахтёров — от 174,9 до 552,1 μ^2 , в среднем — 374,6 μ^2 .

Также определялись дисметаболические признаки морфометрических показателей всех клеточных генераций слушённных клеток альвеолярного и бронхиального эпителия, повышалось число метаплазированных клеток эпителия, при этом незначительно увеличивались нейтрофильные гранулоциты, характерные для инфекционного бронхита (табл. 1).

Морфометрический анализ показал значительное увеличение площади этих «пылевых клеток» у шахтёров по сравнению с контрольными значениями, что свидетельствовало о повышенной функциональной активности макрофагов в условиях пылевого воздействия.

Для доказательства количественных и качественных отличий макрофагального воспаления при антракосиликозе от других патологических процессов нами была применена раздельная морфометрия макрофагов в группе шахтёров и контрольной группе с выраженным бактериальным воспалительным процессом неспецифического характера. В среднем площадь макрофагов у шахтёров при пылевой нагрузке увеличивалась на 2,1% при сравнении этих показателей с бактериальным воспалительным процессом, что свидетельствовало о повышении функциональной активности макрофагов при пылевом воздействии. У шахтёров наряду с гистологическими признаками ПК более показательные объёмные изменения отмечались с использованием экспрессии макрофагального антигена (НАМ 56). Усиление экспрессии хромоген-позитивного материала, а также максимальный объём макрофагов был характерной особенностью работников угольной промышленности при ПК.

К признакам пылевой патологии при цитологическом исследовании можно отнести дистрофию клеток бронхиального эпителия. К дистрофическим изменениям в мазках-отпечатках относятся потеря ресничек и разрушение терминальной полоски; неравномерность и «изъеденность» рисунка ядерного хроматина от разреженного до грубо-сетчатого и ячеистого рисунка в ресниччатых и бокаловидных клетках и их вакуолизация; снижение интенсивности окрашивания, нечёткость контуров, вакуолизация и (или) полное разрушение цитоплазмы; появление «голых» ядер и ядерных обломков. В ряде случаев цитоплазма клеток выглядит непрозрачной и неравномерно окрашенной, а в ядрах отмечается нарушение структуры хроматина в виде крупнопетлистой сети из полиморфных грубых глыбок, с появлением пикноза, рексиса и лизиса ядер. При выраженных дистрофических изменениях клеток эпителия бронхов в мазках-отпечатках появляются многочисленные крупные «голые» ядра или ядра с узким, нечётко контурированным ободком цитоплазмы (так называемая «рваная», «изъеденная» цитоплазма дистрофически изменённых клеток).

В бронхиальном эпителии при цитологическом исследовании определялись признаки плоскоклеточной метаплазии, что указывало на серьёзные изменения в эпителии бронхов, связанные с длительным воздействием угольной пыли.

Основные цитологические признаки плоскоклеточной метаплазии включали:

1. Изменение клеток с переходом от колоннарной (цилиндрической) формы к плоской. Клетки были более плоскими и широкими, относительно крупными, овальными или округлыми, с ровными контурами.

Таблица 1 / Table 1

Критерии бронхиального секрета в норме и при пневмоконнотическом поражении у работников угольной промышленности

Criteria for bronchial secretion in normal state and pneumoconiotic lesions in coal industry workers

Показатель Index	Цитограмма, % Cytogram, %	
	норма normal	у шахтёров in miners
А. Цилиндрический / A. Cylindrical	4–15	5–20
Б. Плоский / B. Flat	1–5	5–10
Альвеолярные макрофаги Alveolar macrophages	64–80	70–90
Нейтрофилы / Neutrophils	5–11	8–13
Лимфоциты / Lymphocytes	2–4	7–15
Тучные клетки / Mast cells	0–0.5	0.5–0.7
Эозинофилы / Eosinophils	0–0.5	1–1.5
Кониофаги / Coniophages	0	45–75
Свободно содержащиеся включения неорганического типа (пигмент, гранулы) Freely contained inorganic inclusions (pigment, granules)	0	10–15

2. Увеличение плотности ядер: ядра становились более плотными с выраженными контурами. Хроматин в этих ядрах был распределён равномерно, ядрышки визуализировались, имели увеличенные размеры. В ядрах имелись участки с конденсацией и рассеянностью хроматина. В отдельных клетках имелись признаки пикноза с уменьшением размера ядра.

3. Изменения в цитоплазме: цитоплазма была более обильной и эозинофильной (окрашивалась в красноватый цвет при использовании эозина). Иногда цитоплазма имела характерный «стекловидный» оттенок и становилась интенсивно окрашенной, теряя свою прозрачность, что является чётким признаком ороговения. В цитоплазме отдельных клеток обнаруживались пылевые частицы.

4. Наличие межклеточных мостиков: в метаплазированном бронхиальном эпителии отмечались характерные межклеточные соединения, которые свидетельствовали о наличии клеточной адгезии.

5. Потеря полярности: разрозненное распределение клеток цилиндрического эпителия с потерей организованной полярности.

6. Дисплазия: возникновение в клетках диспластических изменений с изменением ядерно-цитоплазматического соотношения, появление псевдомногоядерности.

7. Дистрофические изменения: в мазках-отпечатках отмечались чёткие признаки дистрофии клеток эпителия, которые подтверждались потерей ресничек, разрушением терминальной полоски, вакуолизацией с частичным разрушением цитоплазмы.

Данный метод исследования основывался на применении морфометрии, что позволяло получать объективные количественные параметры. При обработке с помощью автоматизированной программы выделены значимые информативные морфометрические признаки, относящиеся к параметрам ядра, с использованием основных диагностических морфометрических признаков: площади, периметра, оптической плотности, коэффициента поляризации ядер, числа ядрышек, их площади и периметра.

К пневмоконнотическим изменениям, обнаруживаемым в цитограмме БАЛ-отпечатков, можно отнести неспецифические изменения иммунофенотипа лимфоцитарного звена клеточных генераций: преобладание клеток с фенотипом

Таблица 2 / Table 2

Цитограмма отпечатков бронхоальвеолярного лаважа в норме и при пневмокониотическом поражении у работников угольной промышленности, Me (25%; 75%)

Cytogram of bronchoalveolar lavage prints in the norm and pneumoconiotic lesions in coal industry workers, Me (25%; 75%)

Показатель Index	Цитограмма / Cytogram	
	норма normal	у шахтёров in miners
Альвеолярные макрофаги, μ^2 Alveolar macrophages, μ^2	120.4	335.4
Кониофаги Coniophages, μ^2	0	450.95
Свободно содержащиеся включения неорганического типа (пигмент, гранулы) Freely contained inorganic inclusions (pigment, granules), μ^2	0	56.3
Соотношение CD4 ⁺ CD8 ⁺ The CD4 ⁺ to CD8 ⁺ ratio	2.2–2.8 · 10 ⁴	3.2–4.7 · 10 ⁴
Дистрофия клеток, % Cell degeneration, %	1–2	3–7
Метаплазия, % Metaplasia, %	0	2–2.5

CD4⁺ CD8⁺, нарушения их соотношения и абсолютных количественных показателей, дистрофию и метаплазию клеток и др. (табл. 2).

Применение иммуноцитогистологического метода позволило идентифицировать конкретные белки и маркёры в тканях лёгких и бронхах. Степень выраженности маркёров может стать важным дифференциально-диагностическим критерием при выявлении пылевой патологии в отличие от воспалительных, опухолевых процессов, пролиферации клеток и других изменений соматического характера.

В исследовании применялся регулируемый цитокин TNF- α (фактор некроза опухоли α), уровень которого был значительно больше, чем в контрольной группе. В среднем у шахтёров до 15% клеток в области ROI демонстрировали положительную окраску на TNF- α , в группе здоровых лиц этот показатель составлял не более 2% (табл. 3).

Для регулирования индуцированного воспалительного ответа мы измеряли уровень CD14 (кластер дифференцировки 14), который в 1,9% случаев был выше у шахтёров, чем в группе контроля.

Для определения метапластических и фенотипических изменений нами были исследованы клеточные сообщества бронхиального эпителия с применением интермедиарного филамента виментина. При цитологическом исследовании в 20% всего материала определялся непрофильный мезенхимальный маркёр, что может подтверждать предположение о развитии фиброза и других пылевых патологических изменений в дыхательной системе шахтёров.

Патологические изменения в лёгочной ткани при гистологическом исследовании характеризовались умеренно выраженным фиброзом в перибронхиальных зонах и периваскулярных областях с чётким отложением пылевых частиц и выраженной макрофагальной реакцией. Следует отметить определённую активность макрофагального воспаления в периваскулярных пространствах, которое давало положительную реакцию на макрофагальный антиген (НАМ 56). Это подтверждало правильность выбранного цитологического метода исследования, направленного на раннюю диагностику ПК-поражений у шахтёров.

Наряду с регистрацией количественных изменений макрофагов частым проявлением ПК была дистрофия клеток бронхиального эпителия в мазках-отпечатках: потеря реснич-

Таблица 3 / Table 3

Иммуногистохимические маркёры пневмокониоза шахтёров в бронхиальных мазках-отпечатках

Immunohistochemical markers of pneumoconiosis in bronchial smears-prints in miners

Показатель Index	Цитограмма / Cytogram	
	норма normal	у шахтёров in miners
TNF- α (фактор некроза опухоли α) TNF- α (tumor necrosis factor α)	+	+++
Макрофагальный антиген (НАМ 56) Macrophage antigen (NAM 56)	+	++++
Виментин / Vimentin	–	++
Соотношение CD14 ⁺ / The CD 14 ⁺ ratio	+	+++
Соотношение CD31 ⁺ за пределами сосудов The CD31 ⁺ ratio outside the vessels	–	+
Соотношение CD34 ⁺ за пределами сосудов The CD34 ⁺ ratio outside the vessels	–	++
Ki-67 в участках метаплазии Ki-67 in areas of metaplasia	–	+

чек и разрушение терминальной полоски; неравномерность рисунка ядерного хроматина от разреженного до грубого сетчатого и тенистого рисунка в ресниччатых и бокаловидных клетках и их вакуолизация; снижение интенсивности окрашивания, нечёткость контуров, вакуолизация и (или) полное разрушение цитоплазмы; появление «голых» ядер и ядерных обломков. В ряде случаев цитоплазма клеток выглядела непрозрачной и неравномерно окрашенной, а в ядрах отмечалось нарушение структуры хроматина в виде крупнопетливой сети из полиморфных грубых глыбок с появлением пикноза, рексиса и лизиса ядер. При выраженных дистрофических изменениях клеток эпителия бронхов отмечались признаки спутанности слоистости эпителиального пласта, частичное нарушение полярности и стратификации.

Иммуногистохимические маркёры, применяемые при цитологии, нашли подтверждение в тканевых элементах дыхательной системы. При этом мы детально углубили гистологическую оценку изменений в бронхах и лёгких.

У шахтёров в слизистой оболочке бронхов отмечалось постоянное увеличение экспрессии цитокина TNF- α , CD14, виментина. Интенсивность экспрессии данных антител была неоднородной не только при различном стаже профессиональной деятельности, но и в топографическом распределении. Умеренная экспрессия данных антител, которые можно считать диагностическими маркёрами, наблюдалась в центральных отделах лёгких, более высокая экспрессия отмечалась в дистальных зонах. В крупных долевых бронхах лёгкого экспрессия виментина была умеренной практически у всех шахтёров.

Характерной особенностью длительного пылевого воздействия было наличие типичного резко выраженного периваскулярного склероза. В зонах склероза, выходящих за пределы сосудистого гистона, чётко определялись отдельные клетки, а также группы клеток с положительной экспрессией CD14, CD31 и CD34. Вид позитивных клеточных элементов отличался от клеток воспалительного и иммунологического рядов: клетки имели вытянутую форму, различное направление без определённой гистотопографии, острые апикальные клеточные края. У шахтёров экспрессия CD14, CD31 и CD34 выявлялась не только во внутреннем слое, но и за пределами сосудистой стенки. Зарегистрирована слабая экспрессия белка Ki-67 в очагах метаплазии бронхиального эпителия.

В некоторых зонах лёгочной ткани и бронхов отмечалась умеренно выраженная пролиферация клеток с положительной экспрессией CD31, CD34, локализованных, как правило, вокруг сосудов артериального типа, в так называемых «точках пролиферативного роста». Подсчёт и оценку иммунопозитивных клеток в каждой области интереса ROI проводили полуколичественным методом.

Обсуждение

Результаты цитологического исследования мазков-отпечатков и БАЛ с бронхов шахтёров предоставляют ценную информацию о ранних признаках пневмокониотического процесса и подчёркивают важность комплексного подхода к диагностике и профилактике профессиональных болезней у работников угольной промышленности. Эти данные могут стать основой для разработки новых методов ранней диагностики и эффективной профилактики пневмокониоза, что существенно улучшит здоровье и качество жизни шахтёров.

Данное исследование демонстрирует значительные преимущества использования цитологического метода для детализации и углубления понимания патологических процессов у шахтёров при воздействии пыли. Применение специфических моноклональных антител для идентификации ключевых биомаркёров, таких как TNF- α , CD14 и виментин, позволяет не только точно оценить степень воспаления, фиброза и эпителиально-мезенхимального перехода в тканях дыхательных путей, но и выявить специфические изменения на клеточном уровне, которые могут быть определены цитологическим методом.

Значительное, ненормативное увеличение количества и размеров альвеолярных макрофагов (кониофагов), «загрязнённых» в различной степени пылевыми частицами, а также дистрофия и метаплазия бронхиального эпителия однозначно подтверждали наличие пневмокониотического процесса у шахтёров даже в отсутствие клинических проявлений.

Параллельное использование цитологических и гистологических методов исследования обогащает диагностический процесс, позволяя сравнивать и подтверждать полученные результаты. Хотя гистологический анализ предоставляет более широкий контекст патологических изменений в тканях, цитологическое исследование с иммуногистохимическим анализом предлагает уникальную возможность детального

изучения клеточных изменений и выявления маркёров патологии на ранних стадиях. Это говорит о важности и значимости при профилактических осмотрах шахтёров цитологического исследования как эффективного метода ранней диагностики болезней дыхательных путей. Цитологическое исследование необходимо, поскольку позволяет своевременно выявить начальные стадии развития бронхолёгочной патологии, даст объективные критерии диагностики пневмокониоза и разработки мер его профилактики.

Заключение

1. Существенное снижение разнообразия клеточных элементов и увеличение количества активно фагоцитирующих альвеолярных макрофагов, «загрязнённых» пылевыми и угольными частицами, подчёркивают высокую степень пылевой нагрузки на дыхательную систему шахтёров.

2. Наличие макрофагов с множественными ядрами и обильной цитоплазмой, наполненной пылевыми частицами, служит ключевым индикатором развития пневмокониотического процесса.

3. Значительное увеличение площади «пылевых клеток» у шахтёров по сравнению с контрольной группой указывает на повышенную функциональную активность макрофагов под воздействием пылевой нагрузки и является морфометрическим критерием пневмокониоза.

4. Применение раздельной морфометрии макрофагов в группе шахтёров и контрольной группе с бактериальным воспалением подтверждает специфичность макрофагального воспаления при антракосиликозе.

5. Признаки плоскоклеточной метаплазии в бронхиальном эпителии, такие как изменение формы клеток, увеличение плотности ядер и изменения в цитоплазме, свидетельствуют о серьёзных изменениях в эпителии бронхов, вызванных длительным воздействием угольной пыли.

6. Иммуногистохимические методы незаменимы при идентификации специфических белков и маркёров в тканях лёгких и бронхов шахтёров для диагностики пылевой патологии.

7. Полученные данные показывают потенциал цитологического и иммуногистохимического исследований в ранней диагностике пневмокониотических поражений у шахтёров для обеспечения эффективного лечения и профилактики.

Литература

- Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. *Злокачественные новообразования в России в 2020 году (заболеваемость и смертность)*. М.: 2021.
- Бутенко Г.Р., Плякин В.А., Полонская Н.Ю., Волченко Н.Н., Глухова Ю.К., Трубицын М.А. Развитие клинической цитологии в России как медицинской специальности. *Онкология. Журнал им. П.А. Герцена*. 2023; 12(5): 39–44. <https://doi.org/10.17116/onkolog20231205139> <https://elibrary.ru/jbsnxi>
- Николенко О.Ю., Ластков Д.О., Николенко В.Ю. Иммунопатогенетические нарушения при хроническом обструктивном пылевом бронхите. *Архив клинической и экспериментальной медицины*. 2019; 28(2): 172–9. <https://elibrary.ru/alzond>
- Бабанов С., Стрижаков Л., Будащ Д., Байкова А., Вострокнутова М. Пневмокониозы: модификация представлений, молекулярно-генетические маркеры, фармакотерапия. *Врач*. 2019; 30(2): 19–25. <https://doi.org/10.29296/25877305-2019-02-03> <https://elibrary.ru/yubmqx>
- Киреев А.А., Пацап О.И., Сапожкова Ж.Ю. Анализ проекта профессионального стандарта «Врач-клинический цитолог». *Лабораторная и клиническая медицина. Фармация*. 2023; 3(1): 11–8. <https://doi.org/10.14489/lcmp.2023.01.pp.011-018> <https://elibrary.ru/iesdno>
- Лелевич С.В., Анинович Е.И. Цитологические исследования в медицине. *Медицинские новости*. 2018; (2): 33–5. <https://elibrary.ru/ytesfg>
- Воронова О.В., Карапетян К.К., Зеленкова В.Н., Акименко М.А., Колесников Г.Д. Эффективность цитологического и морфологического методов исследования при патологических изменениях шейки матки. В кн.: *Тезисы XVI Общероссийского семинара «Репродуктивный потенциал России: версии и контраверсии» и IX Общероссийской конференции «FLORES VITAE. Контраверсии неонатальной медицины и педиатрии»*. М.; 2022: 18–9. <https://elibrary.ru/pqajkj>
- Новик В.И. Дискуссионные вопросы цитологического скрининга рака шейки матки (обзор литературы). *Отхоли женской репродуктивной системы*. 2020; 16(2): 63–71. <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2020-16-2-63-71> <https://elibrary.ru/afmhcc>
- Файнбург Г.З., Михайловская Л.В., Васильев Ю.А. Аэродисперсные воздушные среды и их лечебное воздействие на организм человека. *Безопасность и охрана труда*. 2021; (2): 39–47. <https://elibrary.ru/dppers>
- Мухин Н.А., Косарев В.В., Бабанов С.А., Фомин В.В. *Профессиональные болезни*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2016.
- Стрижаков Л.А., Бабанов С.А., Будащ Д.С., Лебедева М.В., Байкова А.Г., Вострокнутова М.Ю. и др. Иммунологические особенности и прогнозирование при современных формах профессиональных заболеваний легких. *Медицина труда и промышленная экология*. 2020; 60(2): 81–8. <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2020-60-2-81-88> <https://elibrary.ru/lkkguv>
- Dou L., Shi X., He X., Gao Y. Macrophage phenotype and function in liver disorder. *Front. Immunol.* 2020; 10: 3112. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.03112>
- Кирьяков В.А., Павловская Н.А., Лапко И.В., Богатырева И.А., Антошина Л.И., Ошкодеров О.А. Воздействие производственной вибрации на организм человека на молекулярно-клеточном уровне. *Медицина труда и промышленная экология*. 2018; 58(9): 34–43. <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2018-9-34-43> <https://elibrary.ru/syigvad>
- Бабанов С.А., Будащ Д.С. Оценка профессионального риска развития пылевых заболеваний легких с помощью биологических маркеров. *Медицина труда и промышленная экология*. 2019; 59(9): 550–1. <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2019-59-9-550-551> <https://elibrary.ru/wuzixb>
- Панев Н.И., Кунгурова С.О., Казичкая А.С., Филимонов С.Н., Евсеева Н.А., Герасимова Г.А. и др. Иммуновоспалительные механизмы формирования хронического пылевого бронхита у шахтёров. *Медицина в Кузбассе*. 2022; 21(1): 47–54. <https://doi.org/10.24412/2687-0053-2022-1-47-54> <https://elibrary.ru/cfktvy>
- Бондарев О.И., Филимонов С.Н. Гистогенетические аспекты пневмофиброза при кониотических изменениях у шахтёров Кузбасса. *Медицина в Кузбассе*. 2022; 21(3): 54–60. <https://doi.org/10.24412/2687-0053-2022-3-54-60> <https://elibrary.ru/nzbygm>

17. Сахаров В.Н., Литвицкий П.Ф. Алгоритм оценки процесса активации макрофагов с целью определения прогноза течения и эффективности лечения заболеваний человека. *Вестник Российской академии медицинских наук*. 2015; 70(4): 493–8. <https://doi.org/10.15690/vramn.v70.i4.1417> <https://elibrary.ru/ujfpih>
18. Поздина В.А., Данилова И.Г., Абидов М.Т. Иммунофенотипические особенности альвеолярных макрофагов и макрофагов селезенки животных с моделью сахарного диабета 1-го типа и их коррекция аминодигидрофталазиндионом натрия *in vitro*. *Российский иммунологический журнал*. 2020; 23(2): 145–52. <https://doi.org/10.46235/1028-7221-350-IAO> <https://elibrary.ru/eygvkt>
19. Поздина В.А., Данилова И.Г., Абидов М.Т. Иммунофенотипические особенности макрофагов печени и перитонеальной области животных с моделью сахарного диабета 1-го типа и их коррекция аминодигидрофталазиндионом натрия *in vitro*. *Цитология*. 2020; 62(8): 581–90. <https://doi.org/10.31857/S0041377120080064> <https://elibrary.ru/okjzsh>
20. Лохонина А.В., Покусаев А.С., Арутюнян И.В., Ельчанинов А.В., Макаров А.В., Еремина И.З. и др. Характеристика иммунофенотипа резидентных макрофагов печени и профиля экспрессируемых генов. *Клиническая и экспериментальная морфология*. 2018; (1): 49–60. <https://elibrary.ru/yvjsgj>

References

1. Kaprin A.D., Starinskii V.V., Shakhzadova A.O. *Malignant Neoplasms in Russia in 2020 (Incidence and Mortality) [Zlokachestvennye novoobrazovaniya v Rossii v 2020 godu (zabolevaemost' i smertnost')]*. Moscow; 2021. (in Russian)
2. Butenko G.R., Plyakin V.A., Polonskaya N.Yu., Volchenko N.N., Glukhova Yu.K., Trubitsyn M.A. Development of clinical cytology as a medical specialty in Russia. *Zhurnal im. P.A. Gertsena*. 2023; 12(5): 39–44. <https://doi.org/10.17116/onkolog20231205139> <https://elibrary.ru/jbsnix> (in Russian)
3. Nikolenko O.Yu., Lastkov D.O., Nikolenko V.Yu. Immunopathogenic disorders in chronic obstructive dust bronchite. *Arkhiv klinicheskoi i eksperimental'noi meditsiny*. 2019; 28(2): 172–9. <https://elibrary.ru/alzond> (in Russian)
4. Babanov S., Strizhakov L., Budash D., Baikova A., Vostroknutova M. Pneumoconiosis: view modifications, molecular genetic markers, pharmacotherapy. *Vrach*. 2019; 30(2): 19–25. <https://doi.org/10.29296/25877305-2019-02-03> <https://elibrary.ru/yvbmqx> (in Russian)
5. Kireev A.A., Patsap O.I., Sapozhnikova Zh.Yu. Analysis of the draft professional standard «Clinical Cytologist». *Laboratornaya i klinicheskaya meditsina. Farmatsiya*. 2023; 3(1): 11–8. <https://doi.org/10.14489/lcmp.2023.01.pp.011-018> <https://elibrary.ru/iesdno> (in Russian)
6. Lelevich S.V., Anisovich E.I. Cytological research in medicine. *Meditsinskie novosti*. 2018; (2): 33–5. <https://elibrary.ru/yresfg> (in Russian)
7. Voronova O.V., Karapetyan K.K., Zelenkova V.N., Akimenko M.A., Kolesnikov G.D. Efficiency of cytological and morphological research methods in pathological changes of the cervix. In: *Abstracts of the XVI All-Russian Seminar «Reproductive Potential of Russia: Versions and Controversies» and the IX All-Russian Conference «FLORES VITAE. Controversies of Neonatal Medicine and Pediatrics» [Tezisy XVI Obshcherossiiskogo seminar «Reproduktivnyi potentsial Rossii: versii i kontroversii» i IX Obshcherossiiskoi konferentsii «FLORES VITAE. Kontroversii neonatal'noi meditsiny i pediatrii»]*. Moscow; 2022: 18–9. <https://elibrary.ru/pqajkj> (in Russian)
8. Novik V.I. Controversial issues in cytological screening of cervical cancer (literature review). *Opukholi zhenskoi reproduktivnoi sistemy*. 2020; 16(2): 63–71. <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2020-16-2-63-71> <https://elibrary.ru/afmhcc> (in Russian)
9. Fainburg G.Z., Mikhailovskaya L.V., Vasil'ev Yu.A. Aerodispersed air environments and their curative effects on the human body. *Bezopasnost' i okhrana truda*. 2021; (2): 39–47. <https://elibrary.ru/dppers> (in Russian)
10. Mukhin N.A., Kosarev V.V., Babanov S.A., Fomin V.V. *Occupational Diseases [Professional'nye bolezni]*. Moscow: GEOTAR-Media; 2016. (in Russian)
11. Strizhakov L.A., Babanov S.A., Budash D.S., Lebedeva M.V., Baikova A.G., Vostroknutova M.Yu., et al. Immunological features and prognosis in modern forms of occupational lung diseases. *Meditsina truda i promyshlennaya ekologiya*. 2020; 60(2): 81–8. <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2020-60-2-81-88> <https://elibrary.ru/lkkguv> (in Russian)
12. Dou L., Shi X., He X., Gao Y. Macrophage phenotype and function in liver disorder. *Front. Immunol*. 2020; 10: 3112. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.03112>
13. Kir'yakov V.A., Pavlovskaya H.A., Lapko I.V., Bogatyreva I.A., Antoshina L.I., Oshkoderov O.A. Impact of occupational vibration on molecular and cell level of human body. *Meditsina truda i promyshlennaya ekologiya*. 2018; 58(9): 34–43. <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2018-9-34-43> <https://elibrary.ru/yjgvad> (in Russian)
14. Babanov S.A., Budash D.S. Assessment of occupational risk of dust lung diseases using biological markers. *Meditsina truda i promyshlennaya ekologiya*. 2019; 59(9): 550–1. <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2019-59-9-550-551> <https://elibrary.ru/wuzixb> (in Russian)
15. Panev N.I., Kungurova S.O., Kazitskaya A.S., Filimonov S.N., Evseeva N.A., Gerasimova G.A., et al. Immunoinflammatory mechanisms of the formation of chronic dust bronchitis in miners. *Meditsina v Kuzbasse*. 2022; 21(1): 47–54. <https://doi.org/10.24412/2687-0053-2022-1-47-54> <https://elibrary.ru/cfktyv> (in Russian)
16. Bondarev O.I., Filimonov S.N. Histogenetic aspects of pneumofibrosis during coniotic changes in Kuzbass miners. *Meditsina v Kuzbasse*. 2022; 21(3): 54–60. <https://doi.org/10.24412/2687-0053-2022-3-54-60> <https://elibrary.ru/nzbygm> (in Russian)
17. Sakharov V.N., Litvitskii P.F. Algorithm of macrophage activation assessment for forecasting and evaluation of treatment effectiveness of human diseases. *Vestnik Rossiiskoi akademii meditsinskikh nauk*. 2015; 70(4): 493–8. <https://doi.org/10.15690/vramn.v70.i4.1417> <https://elibrary.ru/ujfpih> (in Russian)
18. Pozdina V.A., Danilova I.G., Abidov M.T. Immunophenotypic aspects of lung and spleen macrophages derived animals with the model of alloxan diabetes (type I) and their correction by sodium aminodihydrophthalazinedione *in vitro*. *Rossiiskii immunologicheskii zhurnal*. 2020; 23(2): 145–52. <https://doi.org/10.46235/1028-7221-350-IAO> <https://elibrary.ru/eygvkt> (in Russian)
19. Pozdina V.A., Danilova I.G., Abidov M.T. Immunophenotypic aspects of peritoneal and liver macrophages derived animals with the model of alloxan diabetes (type I) and their correction by sodium aminodihydrophthalazinedione *in vitro*. *Tsitologiya*. 2020; 62(8): 581–90. <https://doi.org/10.31857/S0041377120080064> <https://elibrary.ru/okjzsh> (in Russian)
20. Lokhonina A.V., Pokusaev A.S., Arutyunyan I.V., Elchaninov A.V., Makarov A.V., Eremina I.Z., et al. Characteristics of the immunophenotype of the resident macrophages of the liver and profile of expressed genes. *Klinicheskaya i eksperimental'naya morfologiya*. 2018; (1): 49–60. <https://elibrary.ru/yvjsgj> (in Russian)

Сведения об авторах

Бондарев Олег Иванович, канд. мед. наук, доцент, зав. лаб. патоморфологии производственно обусловленных заболеваний ФГБНУ «НИИ КПППЗ», 654041, Новокузнецк, Россия; зав. каф. патологической анатомии и судебной медицины Новокузнецкого государственного института усовершенствования врачей – филиала ФГБОУ ДПО «РМАНПО» Минздрава России, 654005, Новокузнецк, Россия. E-mail: gis.bondarev@yandex.ru

Филимонов Сергей Николаевич, доктор мед. наук, профессор, начальник отд. экологии человека, общественного здоровья и здравоохранения ФГБНУ «НИИ КПППЗ», 654041, Новокузнецк, Россия.

Бугаева Мария Сергеевна, канд. биол. наук, ст. науч. сотр. лаб. патоморфологии производственно обусловленных заболеваний ФГБНУ «НИИ КПППЗ», 654041, Новокузнецк, Россия. E-mail: bugms14@mail.ru

Уланова Евгения Викторовна, канд. биол. наук, ст. науч. сотр. лаб. патоморфологии производственно обусловленных заболеваний ФГБНУ «НИИ КПППЗ», 654041, Новокузнецк, Россия. E-mail: sledui_mechte@mail.ru

Кизиченко Наталья Викторовна, канд. биол. наук, ст. науч. сотр. лаб. патоморфологии производственно обусловленных заболеваний ФГБНУ «НИИ КПППЗ», 654041, Новокузнецк, Россия. E-mail: natakiz8@mail.ru

Information about the authors

Oleg I. Bondarev, MD, PhD, Associate Professor, head of the Lab. of pathomorphology of occupation-related diseases of the 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 Training of Physicians – branch of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Novokuznetsk, 654005, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0002-5821-3100> E-mail: gis.bondarev@yandex.ru

Sergey N. Filimonov, MD, PhD, DSci., professor, head of the Department of human ecology, public health and healthcare, Research Institute for Complex Problems of Hygiene and Occupational Diseases, Novokuznetsk, 654041, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0001-6816-6064> E-mail: fsn42@mail.ru

Evgenia V. Ulanova, MD, PhD, senior researcher of the Lab. of pathomorphology of occupation-related diseases of the Research Institute for Complex Problems of Hygiene and Occupational Diseases, Novokuznetsk, 654041, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0003-2657-3862> E-mail: bugms14@mail.ru

Natalya V. Kizichenko, MD, PhD, senior researcher of the Lab. of pathomorphology of occupation-related diseases of the Research Institute for Complex Problems of Hygiene and Occupational Diseases, Novokuznetsk, 654041, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0001-5665-2604> E-mail: natakiz8@mail.ru