

Сычугов Г.В.¹, Казачков Е.Л.¹, Азизова Т.В.², Теплякова О.В.², Ревина В.С.²

Иммуноморфологическая характеристика аденокарциномы легкого у работников плутониевого производства

1 – ГБОУ ВПО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Челябинск; 2 – ФГУП «Южно-Уральский институт биофизики» Федерального медико-биологического агентства, г. Озерск, Челябинская область

Sychugov G.V., Kazachkov E.L., Azizova T.V., Teplyakova O.V., Revina V.S.

Immunomorphological characteristics of pulmonary adenocarcinoma at workers of plutonium manufacture

Резюме

Цель работы – сравнительный морфологический анализ аденокарцином легких у работников, подвергшихся профессиональному облучению. Изучены морфологические особенности пневмофиброза на аутопсийном материале 57 работников ядерного предприятия ПО «Маяк», с учетом суммарной поглощенной дозы внутреннего альфа-облучения и продолжительности облучения. Показано, что прослеживается четкая связь между внутренним альфа-облучением от инкорпорированного плутония и структурными изменениями соединительной ткани легких, а также системы клеточного обновления в опухоли и перифокальной ткани легких.

Ключевые слова: аденокарцинома легкого, производство плутония, структура коллагена

Summary

The purpose of this work was to perform – the comparative morphological analysis of an adenocarcinoma of lung in workers with occupational exposure. We investigated morphological characteristics of pulmonary adenocarcinomas based on autopsy material taken from 57 Mayak workers taking total absorbed dose from internal alpha-radiation and duration of irradiation into account. There is a clear link between internal alpha-radiation from incorporated plutonium and structural changes connective tissue of lung, also cellular renovation system in tumor and pulmonary tissues.

Key words: adenocarcinoma of lung, pattern of collagen

Введение

Широкое внедрение в научные исследования молекулярно-генетического и иммуногистохимического методов исследования в последние десятилетия привело к лавинообразному увеличению информации об этиологии и патогенезе злокачественных новообразований. Анализ вновь полученных морфологических данных вкпе с клинической информацией и данными эпидемиологических исследований новообразований легких вызвал необходимость пересмотра существующей классификации аденокарциномы легких на основании междисциплинарного подхода [1,2]. При этом данные о патологической анатомии рака легкого, выявляемого у работников радиационноопасных производств, малочисленны и противоречивы. Исследования этой проблемы чаще всего посвящены изучению этиологии, определению дозовых характеристик рака легкого, расчету рисков и порогов доз ионизирующего излучения, инициирующего опухолевый рост [3,4]. Морфологическая характеристика злокаче-

ственных легочных новообразований во многих исследованиях имеет описательный характер.

Производство плутония представляет собой сложный технологический процесс с широким спектром факторов вредности радиационной и нерадиационной природы. Доминирующим из них на протяжении всего периода эксплуатации действующих производств являются аэрозоли плутония [5]. Естественно, органы дыхания – основной путь, через который радиоактивные аэрозоли поступают в организм человека и первые органы-мишени воздействия ионизирующей радиации [6].

До сегодняшнего дня остаются дискуссионными и недостаточно изученными вопросы заболеваемости и смертности от патологии органов дыхания в когортах лиц, подвергшихся внутреннему альфа-облучению от инкорпорированного плутония. В различных научных трудах приводится неоднозначная характеристика морфологических и патогенетических особенностей радиационного фиброза легких, предракочных и дисрегенераторных про-

цессов в бронхиальном и альвеолярном эпителии и рака легкого [7].

Повышенная опасность аэрозолей плутония обусловлена как высокой радиотоксичностью радионуклида, так и физиологическими особенностями дыхания. Дыхательный аппарат человека представляет собой эффективный адсорбирующий фильтр, способный задерживать разнообразные аэрозольные частицы. При этом, учитывая высокую способность плутония к окислению, наиболее распространенной формой радионуклида в воздухе является диоксид плутония ($^{239}\text{PuO}_2$). Диоксид плутония является весьма труднорастворимым веществом, что определяет его медленный легочный клиренс и высокий уровень облучения легких по сравнению с другими органами [5].

При поступлении в легочную паренхиму частицы диоксида плутония вызывают локальное поражение тканей за счет внутреннего облучения. В результате происходит длительное радиационное воздействие на ткани, но дозу облучения трудно измерить. Спонтанный распад плутония сопровождается выбросом альфа-частицы, ее пробег в мягких тканях равен примерно 25 мкм. При попадании в легкое пылинки диоксида плутония со временем обрастает капсулой плотной ткани. По мнению некоторых авторов, фиброзные оболочки предохраняют от облучения более чувствительные клетки, снижая тем самым риск канцерогенеза от внутреннего облучения [8,9].

Рак легких возникает с большим последствием – около 20 лет. Наибольший риск заболеть обусловлен действием внутреннего альфа-облучения инкорпорированным плутонием. Наиболее высокий канцерогенный риск на 1 Гр альфа-облучения отмечен при заболевании аденокарциномой, являющейся преобладающим гистологическим типом рака легкого у работников плутониевого производства. Риск заболевания аденокарциномой у мужчин в 6 раз выше, чем заболевания плоскоклеточным раком (17,06 (95% ДИ: 8,5 - 36,5) против 3,03 (95% ДИ: 0,9 - 6,9)) [10].

Показано, что риск развития рака легких зависит от накопленной дозы внутреннего альфа-облучения, независимо от изотопа плутония, а риск развития фиброза легких зависит как от накопленной дозы облучения, так и от изотопа [11,12]. В настоящее время получены прямые доказательства, что основной клеточной мишенью для ионизирующей радиации является ядерная ДНК. Радиационно-индуцированные повреждения ДНК носят комплексный и кластерный характер. Одним из ранних специфических изменений в клетке, наблюдающемся после воздействия ионизирующей радиации, является индукция определенных протеинкиназ (р44/42 MAPKs, SAPKs, PK50, PK55). Киназы передают сигналы, индуцируемые повреждениями ядерной ДНК, и регулируют экспрессию генов раннего ответа (*jun*, *fos*, *egr*), которые кодируют соответствующие транскрипционные факторы. Сигнальные пути, активированные ионизирующей радиацией, вовлеченные в клеточные ответы на повреждение, вызывают задержку клеточного цикла и репарацию ДНК [13]. Первым следствием транскрипционной акти-

вазии, вызываемой белком p53, является остановка клеточного цикла в сверхочных точках для предупреждения умножения возникших дефектов ДНК путем репарации [14]. Утрата сверхочных точек приводит к нестабильности генома, неконтролируемой пролиферации и способствует злокачественной трансформации нормальных клеток.

В экспериментах на животных моделях и у человека выявлена разница в изменениях системы клеточного обновления при экспрессии Fas-лиганда (FASLG), белка В-клеточной лимфомы 2 (BCL2), и каспазы 3 (CASP3). Результаты исследования показали, что FASLG, BCL2, CASP3 и апоптоз играют значимую роль в воспалительных, фиброзных и канцерогенных эффектах при пролонгированном облучении от инкорпорированного плутония [15].

Цель исследования – определение состава стромы и паренхимы ткани легкого и оценка роли стромально-паренхиматозных взаимоотношений в развитии рака легкого у работников, подвергшихся профессиональному облучению.

Материалы и методы

Нам изучены морфологические особенности пневмофиброза на аутопсийном материале 57 работников ядерного предприятия ПО «Маяк», с учетом суммарной поглощенной дозы внутреннего альфа-облучения и продолжительности облучения. Материал исследования составили 2 группы биологических образцов ткани легкого (парафиновые блоки). 1-ую группу составили биологические образцы 22 работников с диагнозом аденокарциномы легкого (АКЛ), во 2-ую группу вошли 35 случаев без легочной патологии (БЛП).

С целью проведения обзорной микроскопии материала образцы ткани легкого окрашивали гематоксилином и эозином. Для определения соединительнотканного каркаса легочной стромы парафиновые срезы окрашивали по методу ван Гизона (выявление общего объема фиброза); по Гомори (на ретикулиновый каркас легочной стромы), по Вейгерту (на эластические волокна).

Во всех случаях было осуществлено углубленное морфологическое изучение аутопсийного материала с применением метода иммуногистохимии (ИГХ). Для иммунного окрашивания использовали пероксидазный метод с полимерной системой детекции (Histofine® Simple Stain MAX PO MULT, Япония). Срезы инкубировали с моноклональными антителами к коллагену I типа, коллагену IV типа, коллагену V типа, цитokerатинам, каспазе 3, антигену ядер пролиферирующих клеток Ki-67, рецепторам онкопротеина bcl-2, лейкемии-ингибирующему фактору LIF во влажной камере 60 мин при температуре 37°C (таблица 1).

Таблица 1. Панель антител, использованная в ИГХ-исследовании

Антитела	Клон	Рабочее разведение	Фирма-изготовитель
Collagen I type	polyclone	1:100	Abbiotec, USA
Collagen IV type	polyclone	1:100	Abbiotec, USA
Collagen V type	polyclone	1:100	Abbiotec, USA
Cytokeratin	AE1/AE3	1:200	Diagnostic BioSystems, USA
Caspase 3	3SCP01	1:75	GeneTex, USA
Ki-67	MIB-1	1:100	DakoCytomation, Denmark
bcl-2	100/D5	1:100	Cell Marque, USA
LIF	polyclone	1:100	GeneTex, USA

Для количественной оценки результатов ИГХ-реакции получали мик-фотографии образцов ткани с помощью системы фиксации микроскопических изображений, состоящей из микроскопа «Carl Zeiss Axioskop 40», цифровой камеры «Jenoptik ProgRes CT3», персонального компьютера на базе Intel® Core™ i7, программного обеспечения «ProgRes CapturePro 2.5». Из фотосъемки исключали поля зрения, содержащие дефекты ткани, дефекты окрашивания и артефакты.

Фотосъемку проводили при увеличении 200 (окуляр 10, объектив 20) и 400 (окуляр 10, объектив 40) с полным закрытием апертурной диафрагмы, при поднятом конденсоре, время экспозиции 4,11 мс, размер изображения 1024x768 пикселей, графический формат изображения JPEG. Дальнейшее количественное исследование проводили с помощью программы компьютерного анализа изображений «Морфология 5.1» (ВидеоТест, Россия). При этом рассчитывали относительную плотность изучаемых структур по отношению к общей площади исследуемого кадра при длине волны 450 нм по методике М.Ю. Смирновой и соавт. [16].

Статистическую обработку полученных данных производили с использованием пакета прикладных программ «Statistica for Windows 6.0» с расчетом медианы и верхнего и нижнего квартилей. Равенство выборочных средних проверяли по непараметрическим критериям Вальда-Вольфовица и U-критерию Манна-Уитни. Тесноту связи между изучаемыми признаками оценивали с помощью непараметрического коэффициента корреляции Спирмена. Статистически значимыми принимали критерии при уровне $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

В биологических образцах I группы (аденокарцинома легкого) выявлялись очаги пневмофиброза (ПФ), распределенные крайне неравномерно. Фиброз был наиболее выражен в перифокальных к опухоли участках (рис. 1 - *этот и другие рисунки к статье см. на специальной цветной вкладке журнала - прим. ред.*). В то же время, в самой опухолевой ткани выраженность фиброза зачастую была минимальной. Поэтому, в целях валидации

исследования, в I группе образцов все морфометрические измерения были произведены вне опухоли (группа 1А) и в опухоли (группа 1В). Как показали полученные результаты, такой подход к группировке оказался вполне обоснованным. В подгруппах А и В I группы образцов были обнаружены значимые различия в структурах легочного каркаса и содержании LIF, в то время, как различия в экспрессии маркеров клеточной пролиферации и апоптоза оказались незначительными.

При исследовании образцов 1А группы очаги ПФ были представлены разнокалиберными очагами склероза, местами формирующими «мозаичную» структуру. Между фиброзными очагами определялись прослойки сохраненной легочной альвеолярной ткани. Во всех случаях в препаратах образцов определялся полиморфноклеточный воспалительный инфильтрат разной степени выраженности. Состав инфильтрата был представлен лимфоцитами, плазматическими клетками, полиморфноядерными нейтрофилами, макрофагами.

При этом коллаген I и V типа определялся исключительно в стенках легочных сосудов, в то время как коллаген IV типа составлял наибольшую долю в очагах ПФ (рис. 2).

В образцах 2 группы ПФ был выражен незначительно или отсутствовал. В отличие от 1А и 1В группы в легочном каркасе преобладали ретикулярные, а не коллагеновые волокна. Клеточный инфильтрат в легочной ткани определялся в единичных случаях и был представлен в основном интрамукозальными лимфоцитами и альвеолярными макрофагами. Коллаген I и V типа определялся исключительно в стенках легочных сосудов.

В то же время общее содержание коллагеновых волокон в перифокальной зоне АКЛ практически не отличалось от 2 группы (ткань легкого без патологии). Ретикулиновый каркас легочной ткани был наиболее сохранен также в образцах 2 группы; при АКЛ, как в перифокальной зоне, так и в опухоли отмечалось выраженное снижение количества ретикулярных волокон (рис. 3). В содержании эластических волокон отмечено их разрушение в опухолевой ткани (рис. 4).

В перифокальной зоне опухоли резко снижалось содержание коллагена I и V типа. Аналогичная картина наблюдалась при исследовании коллагена IV типа как в самой опухолевой ткани, так и в перифокальной зоне. Состав соединительнотканного каркаса легочной стромы и ПФ в исследуемых группах представлен в таблице 2.

При исследовании пролиферативной активности клеток легочной паренхимы получены неожиданные результаты: значительное снижение уровня пролиферативной активности клеток в опухоли и перифокальной зоне фиброза в образцах 1А и 1В групп по сравнению со 2 группой.

В развитии злокачественных новообразований наряду с изменениями клеточной пролиферации важная роль отводится системе апоптоза. В нашем исследовании было изучено содержание каспазы 3 (рис.5) и белка bcl-2 (рис.6) в очагах АКЛ и перифокальной легочной ткани. Активация каспаз является ключевым моментом в промежуточных и терминальных стадиях апоптоза [17]. Механизм действия каспаз реализуется через инактивацию белков, которые защищают клетку от апоптоза, в частности белка bcl-2. Уменьшение количества этого белка индуцирует развитие апоптоза [18].

В ткани АКЛ отмечено незначительное снижение экспрессии онкопротейна bcl-2 по сравнению с образцами 2 группы наблюдений, в отличие от перифокальной зоны опухоли (группа 1В), в которой отмечена выраженное снижение экспрессии данного маркера. Наиболее высокий уровень экспрессии апоптогенного маркера каспазы 3 обнаруживался в 1 группе, причем не только в самой опухоли, но и в перифокальной зоне опухоли.

Уровень экспрессии LIF был значительно повышен в ткани АКЛ в 1А группе образцов. Примечательно, что в зоне перифокального ПФ в 1В группе образцов было обнаружено значительное снижение LIF по сравнению с образцами 2 группы наблюдений (рис. 7).

Результаты экспрессии биомолекулярных маркеров клеточной пролиферации, апоптоза и лейкемии-ингибирующего фактора в легочной ткани образцов исследуемых групп представлены в таблице 3.

Был проведен корреляционный анализ взаимосвязи между изучаемыми параметрами, а также дозами и продолжительностью внутреннего альфа- и внешнего гамма-излучения.

При анализе взаимосвязей элементов соединительнотканного каркаса легочной стромы выявлены отрицательные корреляционные взаимосвязи умеренной степени между суммарной поглощенной дозой внутрен-

Таблица 2. Состав соединительнотканного каркаса легочной стромы в очагах пневмофиброза (в объемных процентах от общего объема образца, об%)

Показатель	Обозначение	Общий фиброз	Ретикулиновые волокна	Эластические волокна	Эпителиальные структуры	Структура коллагена		
						Окраска	ван Гизон	Гомори
1А группа (опухоль)								
Число наблюдений	n	22	22	22	22	22	22	22
Медiana	Me	2,037	1,238	1,262	13,294	1,198	-	-
Ниж.квар-тиль	QL	1,289	0,785	0,826	7,819	0,824	-	-
Верх.квар-тиль	QU	3,212	2,654	2,190	16,715	1,944	-	-
1В группа (вне опухоли)								
Число наблюдений	n	22	22	22	22	22	22	22
Медiana	Me	7,898	5,699	4,569	2,079	3,977	0,807	0,977
Ниж.квар-тиль	QL	5,868	2,648	3,721	0,963	2,579	0,246	0,282
Верх.квар-тиль	QU	10,013	7,697	2,297	3,374	5,225	1,734	1,795
2 группа								
Число наблюдений	n	35	35	35	35	35	35	35
Медiana	Me	8,626	9,061	5,991	5,608	7,184	1,856	1,775
Ниж.квар-тиль	QL	6,259	5,585	4,326	2,689	4,804	1,294	0,888
Верх.квар-тиль	QU	11,422	12,196	7,99	7,681	10,34	3,926	3,522

Таблица 3. Экспрессия биомолекулярных маркеров клеточной пролиферации, апоптоза и LIF в легочной ткани образцов (в объемных процентах от общего объема образца, об%)

Показатель	Обозначение	crr32	bcl-2	LIF	Ki-67
IA группа (опухоль)					
Число наблюдений	n	22	22	22	22
Медиана	Me	0,123	0,720	4,222	0,316
Ниж.квартиль	QL	0,697	0,450	3,654	0,094
Верх.квартиль	QU	1,787	1,310	6,563	0,912
IB группа (вне опухоли)					
Число наблюдений	N	22	22	22	22
Медиана	Me	1,033	0,459	0,605	0,513
Ниж.квартиль	QL	0,537	0,113	0,162	0,116
Верх.квартиль	QU	1,893	1,103	1,353	1,281
2 группа					
Число наблюдений	n	35	35	35	35
Медиана	Me	0,995	0,903	1,901	2,94
Ниж.квартиль	QL	0,495	0,443	0,776	1,094
Верх.квартиль	QU	1,577	1,839	3,062	3,516

него альфа-излучения в легких на год диагностики АКЛ и содержанием ретикулярных волокон в опухолевой ткани ($r=0,65$; $p=0,042$), а также отрицательные корреляционные взаимосвязи умеренной степени с содержанием коллагена V типа в перифокальной зоне опухоли ($r=-0,65$; $p=0,031$). На содержание в перифокальной зоне опухоли эластических волокон оказывает умеренное отрицательное влияние как суммарная поглощенная доза внутреннего альфа-излучения ($r=-0,38$; $p=0,12$), так и продолжительность альфа-облучения ($r=-0,525$; $p=0,067$).

При АКЛ выявлены отрицательные корреляционные взаимосвязи сильной степени между продолжительностью альфа-облучения и экспрессией маркера апоптотической активности каспазы 3 (crr32) в опухолевой ткани ($r=-0,76$; $p=0,013$), а также положительные корреляционные взаимосвязи сильной степени с экспрессией crr32 в легочной ткани, окружающей опухоль ($r=0,78$; $p=0,033$). Также при АКЛ выявлены отрицательные корреляционные взаимосвязи сильной степени между продолжительностью альфа-облучения и экспрессией онкобелка bcl-2 как в опухолевой ткани ($r=-0,87$; $p=0,041$), так и в легочной ткани, окружающей опухоль ($r=-0,697$; $p=0,016$).

В ткани АКЛ выявлены отрицательные корреляционные взаимосвязи сильной степени между продолжительностью внутреннего альфа-облучения и пролиферативной активностью клеток опухоли ($r=-0,69$; $p=0,01$), а также отрицательные корреляционные взаимосвязи умеренной степени пролиферативной активности клеток перифокальной зоны опухоли с суммарной поглощенной дозой внутреннего альфа-излучения в легких ($r=-0,34$; $p=0,033$).

Выявлена положительная корреляционная зависимость умеренной степени выраженности между экспрессией LIF в опухолевой ткани и суммарной дозой альфа-облучения ($r=0,56$; $p=0,037$). На экспрессию LIF в перифокальной зоне опухоли оказывали умеренное положительное воздействие суммарная доза альфа-облучения ($r=0,33$; $p=0,14$) и продолжительность альфа-облучения ($r=0,43$; $p=0,12$).

Заключение

Таким образом, при анализе состава соединительной ткани во всех исследованных группах образцов, за исключением второй (БЛП), отмечено снижение плотности ретикулярной стромы. Наиболее выраженное снижение плотности ретикулярной стромы выявлено в

образцах опухолевой ткани при АКЛ. В этой же группе наблюдений обнаружено выраженное уменьшение плотности эластических структур легочной ткани.

При иммуногистохимическом исследовании состава коллагеновых волокон в очагах легочного фиброза в исследованных группах были обнаружены существенные различия. Как известно, коллагеновые волокна в легочной ткани представлены различными типами коллагена. Наиболее часто встречаются фибриллярные коллагены I, III и V типов, обеспечивающие прочность и растяжение тканям. Также в легких представлен сетевидный коллаген IV типа, формирующий опорную сеть базальных мембран [19]. В настоящем исследовании обнаружено, что в образцах опухолевой ткани и перифокальной зоны опухоли существенно снижается содержание коллагенов всех исследованных типов (I, IV, V). В то время, как в очагах пневмофиброза, развивающегося в результате хронических заболеваний легких, превалирует коллаген III и V типов, при чем состав коллагенов при пневмо-склерозе, развивающемся в результате хронических заболеваний легких и периферического рака легкого, идентичен [20,21], установлено, что структурные изменения соединительной ткани в перифокальной зоне опухолевой ткани при АКЛ статистически значимо взаимосвязаны с суммарной поглощенной дозой и продолжительностью альфа-облучения.

В развитии рака наряду с изменениями клеточной пролиферации важнейшая роль отводится системе апоптоза. При АКЛ установлена взаимосвязь между продол-

жительностью альфа-облучения и экспрессией маркера апоптотической активности каспазы 3 и онкобелка bcl-2 как в опухолевой ткани, так и в легочной ткани, окружающей опухоль. При этом содержание белков-регуляторов системы апоптоза в очагах плутониевого пневмофиброза, изученного в предыдущих исследованиях [22], и перифокального фиброза опухолевой ткани было примерно одинаковым.

Выявлена зависимость между суммарной дозой и продолжительностью альфа-облучения и экспрессией LIF в опухолевой ткани и в перифокальной зоне АКЛ, но это требует дальнейшего изучения. ■

Сычугов Г.В. – к.м.н., ассистент кафедры патологической анатомии и судебной медицины ГБОУ ВПО ЮУГМУ Минздрава России, г. Челябинск; Казачков Е.Л. – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой патологической анатомии и судебной медицины ГБОУ ВПО ЮУГМУ Минздрава России, г. Челябинск; Теплякова О.В., ФГУП «Южно-Уральский институт биофизики» Федерально-го медико-биологического агентства, г. Озёрск, Челябинская область; Азизова Т.В. – к.м.н., зав. клиническим отделом ЮУрИБФ, г. Озёрск; Ревина В.С., научный сотрудник ЮУрИБФ, г. Озёрск; Автор, ответственный за переписку - Казачков Е.Л., 454 052, Челябинск, а/я 6132, тел. 8(351)232-01-45, e-mail: doktorkel@narod.ru

Литература:

1. Travis WD, Brambilla E, Noguch M, et al. The new IASLC/ATS/ERS international multidisciplinary lung adenocarcinoma classification. *J. Thoracic Oncol.* 2011; 6: 244-285.
2. Гринберг Л.М., Бердников Р.Б., Сорокина Н.Д., Костерина Н.Е. Эволюция представлений о бронхоальвеолярном раке и новая классификация аденокарциномы легкого. *Уральский медицинский журнал.* 2014; 08 (122): 17-22.
3. Токарская Э. Б. Зависимости доза-ответ при развитии рака легкого у работников радиохимического производства. *Вопр. онкол.* 1996; 1(42): 48-52.
4. Сокольников М. Э. Оценка канцерогенного риска в органах основного депонирования плутония-239 при ингаляционном поступлении промышленных соединений радионуклида: эпидемиологическое исследование [диссертация]. М: 2004; 1-354.
5. Плутоний. Радиационная безопасность. Под ред. Л.А. Ильина, М: Изд.АТ; 2005.
6. Бисалиев Р.В. Состояние респираторного тракта человека и экспериментальных животных при радиационном воздействии. *Соврем. наукоемкие технологии.* 2007; 5: 62-63.
7. Сагиндикова Г. Е. Морфологические и молекулярно-биологические особенности патологии легких, развивающейся в условиях повышенной радиации [диссертация]. М: 2007; 1-240.
8. Садовский А.С., Товмаш А.В. Плутониевый пневмофиброз глазами химика (история и причины профзаболевания), часть 1. *Электронный научный журнал «Исследовано в России» [электронный ресурс 2007].* Режим доступа: <http://zhurnal.ape.relarn.ru>.
9. Будаков Л. А., Калистратова В. С. Радиоактивное излучение и здоровье. М: Информ-Атам; 2003.
10. Лабутина Е.В. Риск заболевания раком легкого среди персонала ПО «МАЯК» [автореферат канд. дис.] М. 2010; 1-25.
11. Wilson D.A., Diel J.H., Hoel D.G. Lung fibrosis and lung cancer incidence in beagle dogs that inhaled 238PuO₂ or 239PuO₂. *Health Phys.* 2009; 96(4): 493-503.
12. Park J.F., Watson C.R., Buschbom R.L., Dagle G.E., Strom D.J., Weller R.E. Biological effects of inhaled 239PuO₂ in Beagles. *Radiat Res.* 2012; 178(5): 447-467.
13. Аклеев А.В. Хронический лучевой синдром у жителей прибрежных сел реки Теча. Челябинск: Книга 2012.
14. Sasaki M.S., Ejima Y., Tachibana A et al. DNA damage response pathway in radioadaptive response. *Mutat Res.* 2002; 504: 101-118.
15. Nielsen C.E., Wang X., Robinson R.J. et al. Carcinogenic

- and inflammatory effects of plutonium-nitrate retention in an exposed nuclear worker and beagle dogs. Int J Radiat Biol.* 2014; 90(1): 60-70.
16. Смирнова М.Ю., Джемлиханова Л.Х., Костючек И.Н., Кветной И.М., Нисаури Д.А., Пальцев М.А. Количественная иммуногистохимия: оптимизация анализа экспрессии сигнальных молекул в миометрии. *Арх. патологии* 2010; 4: 51-55.
 17. Earnshaw W.C., Martins L.M., Kaufmann S.H. Mammalian caspases: structure, activation, substrates and function during apoptosis. *Annu Rev Biochem.* 1999; 68: 383-424.
 18. Пальцев М.А., Кактурский Л.В., Зайратьянц О.В., редакторы. *Патологическая анатомия: национальное руководство*. М: ГЭОТАР-Медиа; 2011.
 19. Пальцев М.А., Иванов А.А., Северин С.Е. Межклеточные взаимодействия. М: Медицина: 2003.
 20. Кодолова И.М., Коган Е.А. Периферический рак легкого и туберкулез. *Арх. патологии*. 1992; 8: 52-60.
 21. Коган Е.А. Морфогенез периферического рака легкого [диссертация]. М: 1991; 1-350.
 22. Сычугов Г.В., Казачков Е.Л., Азизова Т.В., Теплякова О.В., Ревина В.С. Иммуноморфологические особенности пневмофиброза у работников плутониевого производства. *Уральский медицинский журнал*. 2014; 08 (122): 71-76.

Сычугов Г.В., Казачков Е.Л., Азизова Т.В., Теплякова О.В., Ревина В.С.

Иммуноморфологическая характеристика аденокарциномы легкого у работников плутониевого производства

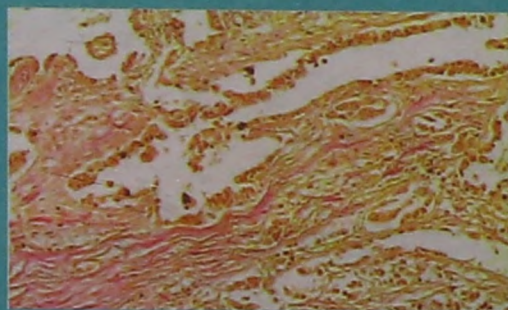
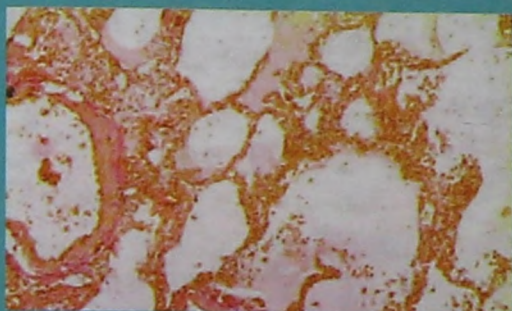


Рис. 1. Фиброзная строма легкого в образце без легочной патологии (БЛП) (слева), коллагеновые волокна в очаге роста АКЛ (справа). Окраска по ван Гизону, $\times 200$.

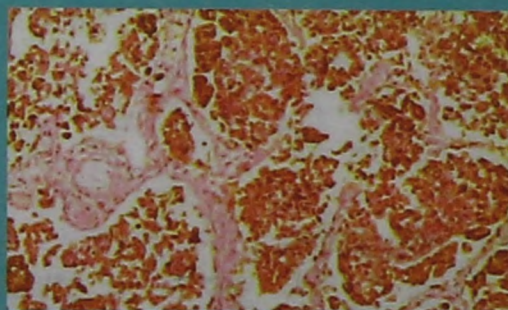
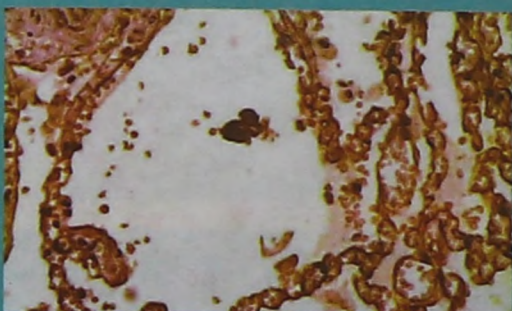


Рис. 2. Экспрессия коллагена IV типа в базальных мембранах альвеол в образце БЛП ($\times 400$, слева) и в строме АКЛ ($\times 200$, справа). Иммуногистохимический метод с АТ collagen IV, полимерная тест-система.

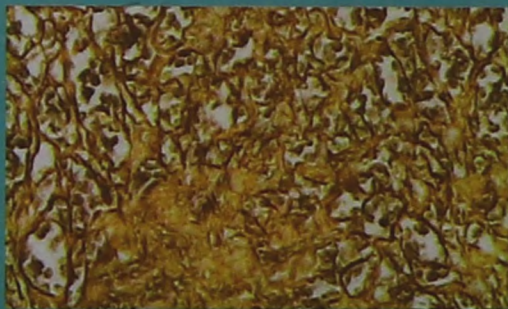
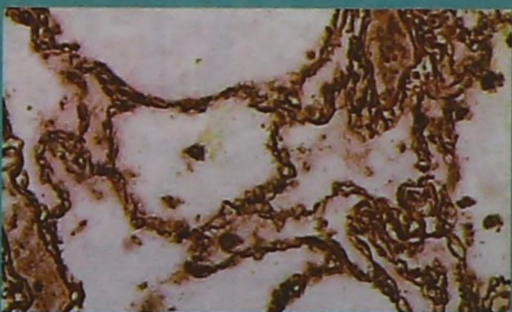


Рис. 3. Содержание и распределение ретикулиновых волокон в строме легочной ткани в образце БЛП (слева). Снижение плотности, дистрофия, разволокнение ретикулиновых волокон в строме АКЛ (справа). Окраска по Гомори, $\times 400$.

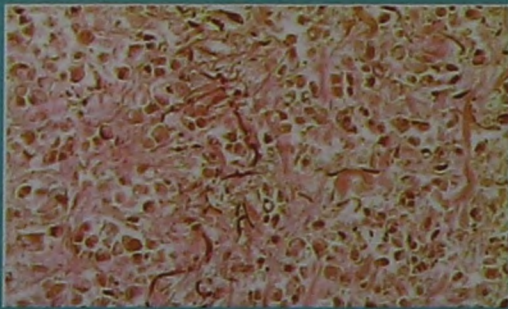
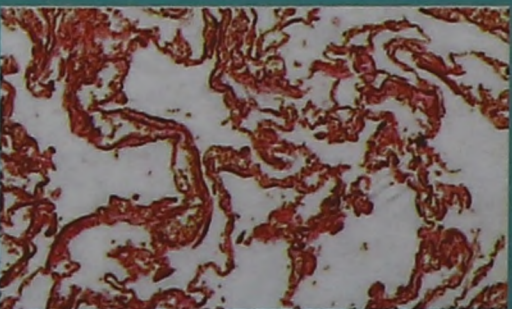


Рис. 4. Содержание и распределение эластических волокон в строме легочной ткани в образце БЛП ($\times 200$, слева). Субтотальный распад эластических волокон в строме АКЛ ($\times 400$, справа). Окраска по Вейгерту.

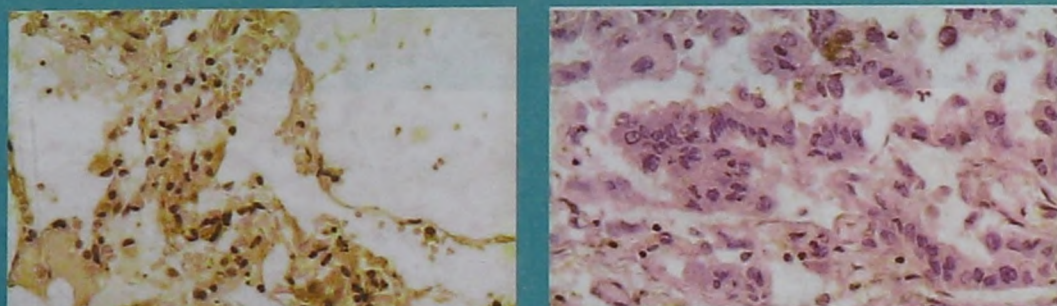


Рис 5. Экспрессия каспазы 3 в альвеолоцитах в образце БЛП (слева) и в ткани АКЛ (справа). Иммуногистохимический метод с АТ сrrp32, полимерная тест-система, х400.

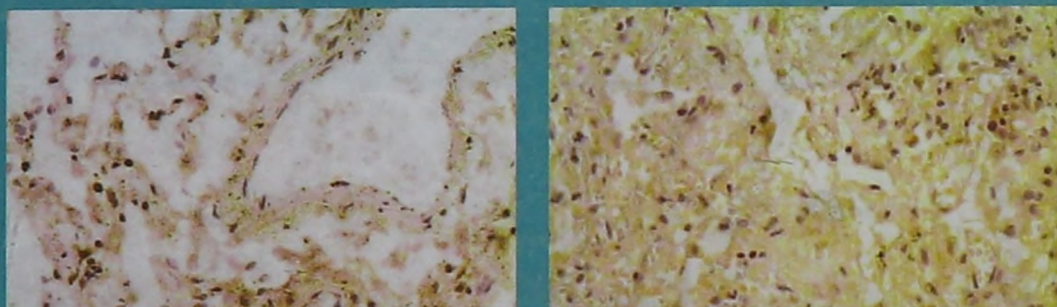


Рис 6. Экспрессия онкобелка bcl-2 в альвеолоцитах в образце БЛП (слева) и в цитоплазме клеток АКЛ (справа). Иммуногистохимический метод с АТ bcl-2, полимерная тест-система, х400.

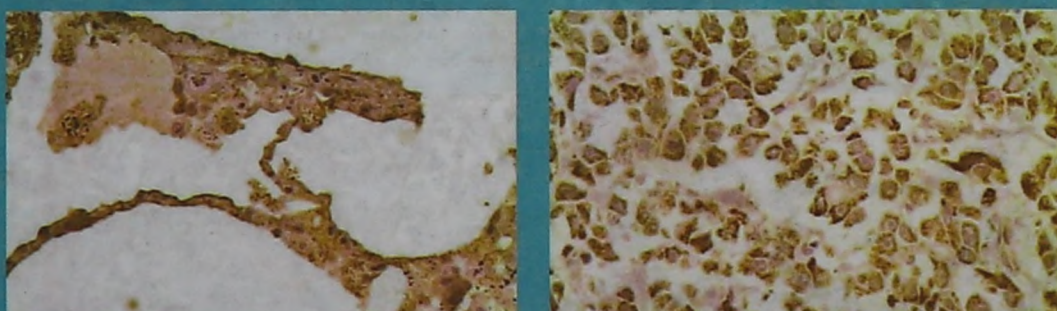


Рис 7. Экспрессия лейкемии-ингибирующего фактора в альвеолоцитах в образце БЛП (слева). Резко повышенная экспрессия лейкемии-ингибирующего фактора в цитоплазме клеток АКЛ (справа). Иммуногистохимический метод с АТ против LIF, полимерная тест-система, х400.