

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

Иммуноморфологические особенности пневмофиброза у работников плутониевого производства

1 – ГОУ 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 pneumofibrosis at workers of plutonium manufacture

Резюме

Цель работы – сравнительный морфологический анализ пневмофиброза у работников, подвергшихся профессиональному облучению. Изучены морфологические особенности пневмофиброза на аутопсийном материале 125 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 особым типом пневмофиброза. Данный тип пневмофиброза отличается от пневмофиброза, возникающего в исходе хронической обструктивной болезни легких и застойной сердечной недостаточности.

Ключевые слова: плутониевый пневмофиброз, структура коллагена

Summary

The purpose of this work was to perform – the comparative morphological analysis of apneumofibrosis in workers with occupational exposure. We investigated morphological characteristics of pneumofibrosis based on autopsy material taken from 125 Mayak worker 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 specific type of pneumofibrosis. This type of pneumofibrosis differs from pneumofibrosis in terms of chronic obstructive pulmonary disease and congestive heart failure.

Key words: plutonium pneumofibrosis, pattern of collagen

Введение

Согласно данным многочисленных исследований отечественных и за-рубежных авторов, ионизирующее излучение оказывает повреждающее действие на морфо-функциональное состояние многих органов и систем. Необходимость изучения влияния ионизирующего излучения на организм человека вызвана существенным увеличением контингентов, подвергающихся профессиональному, техногенному и медицинскому облучению. Органы дыхания одна из систем, через которую радиоактивные аэрозоли поступают в организм человека [1-2].

Остаются пока спорными и недостаточно изученными вопросы, касающиеся заболеваемости и смертности от болезней органов дыхания в ко-ртах лиц, подвергшихся внутреннему альфа-облучению от инкорпорированного плутония, а также характеристика морфологических и патогенетических особенностей хронической обструктивной болезни легких, бронхоэктатической болезни, фиброзирующего альвеолита, радиационного

фиброза легких, предраковых и дисрегенераторных процессов в бронхиальном и альвеолярном эпителии и рака легкого [3].

Попадая в бронхи и легкие, «горячие частицы» (плутоний) вызывают локальное поражение тканей за счет внутреннего облучения. Такое облучение действует долго, но оно скрыто, его трудно измерить [4]. Спонтанный распад плутония сопровождается выбросом альфа-частицы, ее пробег в мягких тканях равен примерно 25 мкм [5]. При попадании в легкое пылинки плутония со временем обрастает коркой плотной ткани. Плутониевый пневмосклероз внешне сходен с другими профессиональными пневмокозиозами: асбестозом, бериллиозом и др., но механизма развития другой.

Детальное исследование аутопсийных тканей умерших работников ПО «Маяк», подвергавшихся внутреннему облучению, показало, что «горячие частицы» от инкорпорированного плутония неравномерно распределяются в ткани легкого [6]. Плутоний мало растворим в

биологической среде, и концентрируется в органах основного депонирования (легкие, печень, скелет). Это проявляется в стабилизации впервые установленных диагнозов (плутониевый фиброз во времени почти непрогрессирует). Заболевание становится заметным спустя значительный скрытый период – до 10 лет после начала контакта с радиоактивными аэрозолями плутония. По мнению некоторых авторов, фиброзные оболочки предохраняют от облучения более чувствительные клетки, снижая тем самым риск канцерогенеза от внутреннего облучения [4].

Частота плутониевого пневмофиброза среди работников, подвергшихся внутреннему альфа-облучению, значительно выше (17,5%), чем среди лиц, не подвергавшихся внутреннему облучению (7,2%), $p < 0,01$. По данным Newman L.S. [7] плутоний может вызвать фиброз легких у человека при внутреннем альфа-облучении в поглощенной дозе не менее 10 Зв. В экспериментах на животных получены данные, подтверждающие генетический дефект в развитии плутониевого пневмофиброза, сохраняющийся у потомства экспериментальных животных [8].

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 [9,10].

В экспериментах на животных моделях и у человека отмечается разница в изменениях системы клеточно-обновления при интерстициальном легочном фиброзе в периферийных областях легких и легочных опухолях. TUNEL-анализ показал повышение уровня апоптоза в слизистой оболочке трахеобронхиального дерева, опухолевых клетках в альвеолах и лимфатических узлах животных, но не в случае человека. В то же время, как у экспериментальных животных, так и у человека выявлены статистически значимые изменения в 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 эф-

фектах при пролонгированном облучении от инкорпорированного плутония [11].

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

Материал и методы

Нами изучены морфологические особенности пневмофиброза на аутопсийном материале 125 работников ядерного предприятия ПО «Маяк», с учетом суммарной поглощенной дозы внутреннего альфа-облучения и продолжительности облучения. Материал исследования составили 3 группы биологических образцов ткани легкого (парафиновые блоки). 1-ую группу составили биологические образцы 56 работников с диагнозом плутониевого пневмофиброза (239PuПФ), во 2-ую группу вошли 34 случая пневмофиброзом другого генеза (в исходе хронических воспалительных заболеваний легких) (ПФДГ); в 3-ю группу – 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 и очагов пневмофиброза 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 MAXIMUM MULTI, 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, рецептору 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	Abbotec, USA
Collagen IV type	polyclone	1:100	Abbotec, USA
Collagen V type	polyclone	1:100	Abbotec, USA
Цитокератин	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-рофотографии образцов ткани с помощью системы фиксации микроскопических изображений, состоящей из микроскопа «CarlZeissAxioskop 40», цифровой камеры «JenoptikProgResCT3», персонального компьютера на базе Intel® Core™ i7, программного обеспечения «ProgResCapturePro 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. [12].

Статистическую обработку полученных данных производили с использованием пакета прикладных программ «StatisticaforWindows 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

При исследовании образцов 1 группы очаги пневмофиброза (ПФ) определялись преимущественно в периферических отделах легочной паренхимы. Как правило, ПФ был представлен довольно крупными очагами склероза, местами сливающимися в обширные поля. Между фиброзными очагами определялись прослойки сохраненной легочной альвеолярной ткани (рис.1, слева - *эти и другие рисунки к статье см. на специальной цветной вставке журнала - прим.ред.*). Во всех случаях в препаратах образцов определялся полиморфноклеточный воспалительный инфильтрат разной степени выраженности. Состав инфильтрата был представлен лимфоцитами, плазматическими клетками, полиморфноядерными нейтрофилами, макрофагами.

В образцах 2 группы очаги ПФ преимущественно определялись перибронхиально и периваскулярно. Очаги сохранившейся легочной паренхимы в основном занимали большую площадь, чем в 1 группе, при этом легочная гистоархитектоника подвергалась меньшей трансформации (рис.1, справа). Также, во всех случаях в препаратах определялся полиморфноклеточный воспалительный инфильтрат разной степени выраженности. Состав инфильтрата был представлен лимфоцитами, плазматическими клетками, полиморфноядерными нейтрофилами, макрофагами, т.е. не отли-

чался от 1 группы.

При этом коллаген 1 и 5 типа определялся исключительно в стенках легочных сосудов, в то время как коллаген 4 типа составлял наибольшую долю в очагах ПФ (рис.2).

В образцах 3 группы ПФ был выражен незначительно или отсутствовал. В отличие от 1 и 2 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 1 и 5 типа определялся исключительно в стенках легочных сосудов.

Наиболее выраженный ПФ отмечен в 1 группе наблюдений. По сравнению со 2 группой фиброз был сильнее на 11%, а с 3 группой - на 40%.

Ретикулиновый каркас легочной ткани был наиболее сохранен в образцах 3 группы. При ПФ любого генеза количество ретикулярных волокон снижалось незначительно (рис.3).

В содержании эластических волокон отмечено выраженное их огрубение и повышение содержания при плутониевом поствоспалительном ПФ (рис.4).

Содержание коллагена 1 типа в группах изменялось незначительно. Аналогичная картина наблюдалась при исследовании коллагена 4 типа. При этом коллаген 5 типа наиболее значительно и достоверно повышался при плутониевом ПФ. Состав соединительнотканного каркаса легочной стромы и ПФ в исследуемых группах представлен в таблице 2.

При сравнении общего фиброза в изучаемых группах наблюдений наибольшая выраженность фиброза определялась при 239PuПФ. Общее содержание фиброзной ткани в легких превышало аналогичное в образцах без легочной патологии на 46%, а в образцах с поствоспалительным легочным фиброзом - на 11%. При анализе состава соединительной ткани во всех исследованных группах, за исключением третьей, отмечено снижение плотности ретикулярной стромы. В то же время, в группах 239PuПФ и ПФДГ отмечено повышение содержания эластических волокон. Однако строение эластических волокон в образцах этих групп было резко нарушено. Эластические волокна отличались нарушенной архитектурой, были деформированы, резко утолщены, неоднородной толщины. При этом каких-либо особенностей в строении и содержании ретикулиновых и эластических волокон между группами 239PuПФ и ПФДГ не обнаружено. Таким образом, при пневмофиброзе, обусловленном внутренним альфа-облучением от инкорпорированного плутония, изменения легочного соединительно-тканного каркаса не отличались от таковых при пневмофиброзе, развивающемся при хронических воспалительных заболеваниях легких [13].

При ИГХ-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 представ-

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

Показатель	Обозначение	Общий фиброз	Ретикулярные волокна	Эластические волокна	Эпителлиальные структуры	Структура коллагена		
						ванГизон	Гомори	Вейгерт
1 группа								
Число наблюдений	n	56	56	56	56	56	56	56
Медиана	Me	12,07	7,904	7,591	3,318	7,309	2,058	2,6
Ниж.квар-тиль	QL	8,29	5,086	5,514	2,19	4,691	0,927	1,78
Верх.квар-тиль	QU	16,682	10,821	10,326	6,456	9,788	3,025	4,319
2 группа								
Число наблюдений	n	34	34	34	34	34	34	34
Медиана	Me	10,837	7,525	7,305	3,68	8,175	1,708	1,448
Ниж.квар-тиль	QL	8,798	2,266	5,387	2,661	5,377	1,106	1,043
Верх.квар-тиль	QU	12,999	9,992	8,194	4,89	11,24	2,529	2,618
3 группа								
Число наблюдений	n	35	35	35	35	35	35	35
Медиана	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

лены фибриллярные коллагены 1, 3 и 5 типов, обеспечивающие прочность и растяжение ткани. Также в легких представлен сетевидный коллаген 4 типа, формирующий опорную сеть базальных мембран [14]. В проведенном исследовании обнаружено резкое превалирование содержания в очагах пневмофиброза коллагена 4 типа в образцах 1 группы с 239PuПФ. Коллагены 1 и 5 типов обнаруживались преимущественно в стенках предсуществовавших сосудов и бронхов.

При исследовании пролиферативной активности клеток легочной па-ренхимы было выявлено превышение экспрессии белка Ki-67 в образцах 1 группы по сравнению с образцами без пневмофиброза (3 группа) на 33%. При этом, уровень пролиферативной активности в очагах ПФДГ (2 группа) снижался по сравнению с 3 группой на 17%, что согласуется с литературными данными [15].

В развитии пневмофиброза 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 239PuПФ и ПФДГ. Активация каспаз является ключевым моментом в промежуточных и терминальных стадиях апоптоза [16]. Механизм действия каспаз реализуется через инактивацию белков, которые защищают клетку от апоптоза, в частности белка bcl-2. Уменьшение количества этого белка индуцирует развитие апоптоза [13].

При плутониевом ПФ отмечено снижение экспрессии онкопротейна bcl-2, в отличие от 2 группы наблюдений, в которой отмечена выраженная сверхэкспрессия данного маркера. Наиболее высокий индекс пролиферации был отмечен в образцах с плутониевым ПФ (рис.7). Уровень экспрессии LIF в 1 и 2 группах был ожидаемо ниже, чем в 3 группе.

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 239PuПФ выявлены положительные корреляционные взаимосвязи умеренной степени между суммарной поглощенной дозой внутреннего альфа-излучения в легких на год диагностики ПФ и огрубением тонкого ретикулярного легочного каркаса ($r=0,31$; $p=0,023$), а также отрицательные корреляционные взаимосвязи умеренной степени с содержанием коллагена 5 типа ($r=-0,33$; $p=0,037$). При ПФДГ взаимосвязи между альфа-облучением и разрушением ретикулярных волокон не обнаружено ($r=-0,21$; $p=0,18$), а корреляционная связь с коллагеном 5 типа, принимает противоположный знак ($r=0,52$; $p=0,00079$).

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

Показатель	Обозначение	cyp32	bcl-2	LIF	Ki-67
1 группа					
Число наблюдений	n	56	56	56	56
Медиана	Me	0,9435	0,7645	1,0365	3,9215
Ниж.квартиль	QL	0,431	0,322	0,3635	1,19
Верх.квартиль	QU	1,8675	1,434	1,9745	4,456
2 группа					
Число наблюдений	n	34	34	34	34
Медиана	Me	1,014	1,246	0,973	2,441
Ниж.квартиль	QL	0,541	0,468	0,434	0,937
Верх.квартиль	QU	1,509	2,136	1,599	3,256
3 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

При 239PuПФ выявлены положительные корреляционные взаимосвязи слабой степени между продолжительностью внутреннего альфа-облучения до года диагностики ПФ и пролиферативной активностью клеток эпителиальных щелей в легочных рубцах ($r=0,25$; $p=0,001$), а также отрицательные корреляционные взаимосвязи умеренной степени с содержанием эластических стромальных волокон ($r= -0,41$; $p=0,003$), что свидетельствует о разобщении стромально-паренхиматозных соотношений. Таким образом, результаты анализа показали, что экспрессия белка Ki-67 именно при 239PuПФ не стабильная величина, а прогрессирующая субстанция, что может свидетельствовать о т.н. «иммортализации» клеток [16], являющейся начальным этапом онкогенеза.

В первой и второй группах наблюдений статистически значимых корреляционных взаимосвязей между дозой облучения, продолжительностью внутреннего альфа-облучения и экспрессией маркеров клеточной пролиферации и апоптоза в очагах пневмофиброза не установлено. В группе наблюдений 239PuПФ выявлена отрицательная корреляционная зависимость умеренной степени выраженности между экспрессией LIF и суммарной дозой альфа-облучения ($r= -0,39$; $p=0,00035$). В группе ПФДГ данная взаимосвязь не определялась ($r=0,025$; $p=0,0057$). На экспрессию LIF во второй группе иссле-

дований оказывалось умеренное отрицательное влияние возраст на год диагностики хронических заболеваний легких ($r= -0,36$; $p=0,00046$) и продолжительность альфа-облучения ($r= -0,34$; $p=0,0012$).

Заключение

В развитии плутониевого пневмофиброза, в отличие от поствоспалительного пневмофиброза, преимущественную роль играет гиперпродукция коллагена 4 типа (т.н. «паренхиматозного коллагена», коллагена базальных мембран), а не коллагенов 1 и 5 типов, входящих в структуру крупных стромальных элементов. При этом структурные изменения соединительной ткани статистически значимо взаимосвязаны с суммарной дозой и продолжительностью внутреннего альфа-облучения от инкорпорированного плутония. В то же время, в других исследованиях показано, что в очагах пневмофиброза, не связанных с альфа-облучением, превалирует коллаген 3 и 5 типов [18,19].

Прослеживается четкая связь между внутренним альфа-облучением от инкорпорированного плутония особым типом пневмофиброза, отличающегося от пневмофиброза, возникающего в исходе хронической обструктивной болезни легких и застойной сердечной недостаточности.

Содержание белков-регуляторов системы апоптоза в очагах плутониевого пневмофиброза значительно отличается от очагов поствоспалительного фиброза, что согласуется с литературными данными [11].

Выявлена зависимость нарушений процессов клеточного обновления и пролиферации от внутреннего альфа-облучения в очагах легочного пневмофиброза, что, вероятно, играет роль в развитии и прогрессировании плутониевого пневмофиброза. ■

Сычугов Г.В., Казачков Е.Л., Азизова Т.В., Теплякова О.В., Ревина В.С., ГОУ ВПО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Челябинск; ФГУП «Южно-Уральский институт биофизики» Федерального медико-биологического агентства, г. Озерск; Автор, ответственный за переписку - Казачков Е.Л., 454 052, Челябинск, а/я 6132, тел. 8(351)232-01-45, e-mail: dokorkel@narod.ru

Литература:

1. Бисалиев Р.В. Состояние респираторного тракта человека и экспериментальных животных при радиационном воздействии. Со-врем.наукоемкие технологии. 2007; 5: 62-3.
2. Плутоний. Радиационная безопасность. Под ред. Л.А. Ильина, М: Изд.АТ; 2005.
3. Сагидикова Г. Е. Морфологические и молекулярно-биологические особенности патологии легких, развившейся в условиях повышенной радиации [диссертация]. М: 2007; 1-240.
4. 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://zhurnalape.relarn.ru>.
5. Булдаков Л. А., Калистратова В. С. Радиоактивное излучение и здоровье. М: Информ-Атом; 2003.
6. Романов С.А., Е.В. Зайцева, Нифатов А.П. и соавт. Микрораспределение плутония-239 в легких. Сиб.мед. журн.2003; 5: 112.
7. Newman LS, Mroz MM, Ruttenber AJ. Lung fibrosis in plutonium workers. Radiat Res. 2005 Aug;164(2):123-31.
8. Wilson DA, Brigantic A, Morgan WF. The association of inbreeding with lung fibrosis incidence in Beagle dogs that inhaled 238PuO₂ or 239PuO₂. Radiat Res. 2011 Dec;176(6):781-6.
9. Wilson DA, Diel JH, Hoel DG. Lung fibrosis and lung cancer incidence in beagle dogs that inhaled 238PuO₂ or 239PuO₂. Health Phys. 2009 Apr;96(4):493-503.
10. Park JF, Watson CR, Buschbom RL, Dagle GE, Strom DJ, Weller RE. Biological effects of inhaled 239PuO₂ in Beagles. Radiat Res. 2012 Nov;178(5):447-67.
11. Nielsen CE, Wang X, Robinson RJ et al. Carcinogenic and inflammatory effects of plutonium-nitrate retention in an exposed nuclear worker and beagle dogs. Int J Radiat Biol. 2014 Jan;90(1):60-70.
12. Смирнова М.Ю., Джемлиханова Л.Х., Костючек И.Н., Кветной И.М., Ниаури Д.А., Пальцев М.А. Количественная иммуногистохимия: оптимизация анализа экспрессии сигнальных молекул в миометрии. Арх. патологии. 2010; 4: 51-5.
13. Пальцев М.А., Кактурский Л.В., Зайратьянц О.В., редакторы. Патологическая анатомия: национальное руководство. М: ГЭОТАР-Медиа; 2011.
14. Пальцев М.А., Иванов А.А., Северин С.Е. Межклеточные взаимодействия. М: Медицина; 2003.
15. Kogan EA, Cherniaev AL, Chuchalin AG et al. Morphologic and molecular-genetic characterization of lung cancer developing in people who have worked at nuclear facilities and who have lived in Russian territories polluted after the accident at the Chernobyl power plant. Arkh Patol. 1999 Jan-Feb;61(1):22-6.
16. Earnshaw WC, Martins LM, Kaufmann SH. Mammalian caspases: structure, activation, substrates and function during apoptosis. Annu Rev Biochem. 1999; 68: 383-424.
17. Shay JW. J Cell Physiol. 1997; 173:266-70.
18. Кодолова И.М., Коган Е.А. Периферический рак легкого (диссертация). Арх. патологии. 1992; 8: 52-60.
19. Коган Е.А. Морфогенез периферического рака легкого (диссертация). М: 1991; 1-350.

Феномен мегакариоцитоза легких в практике морфолога: факты и концепции

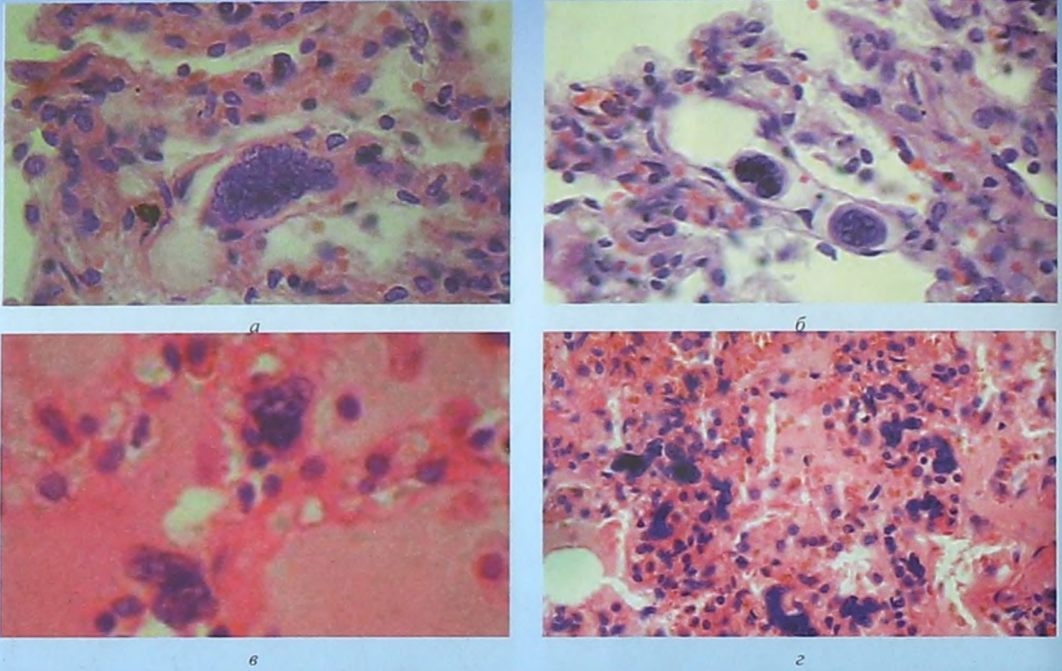


Рисунок 2. Мегакариоциты в просвете микроциркуляторного русла лёгких. Окр. гематоксилином и эозином.
а), б) зрелые мегакариоциты с сохранённой цитоплазмой. а) $\times 400$, б) $\times 200$.
в) «голаядерные» мегакариоциты без цитоплазмы. $\times 400$.
г) большое количество «голаядерных» мегакариоцитов в одном поле зрения. $\times 100$.

Иммунорфологические особенности пневмофиброза у работников плутониевого производства

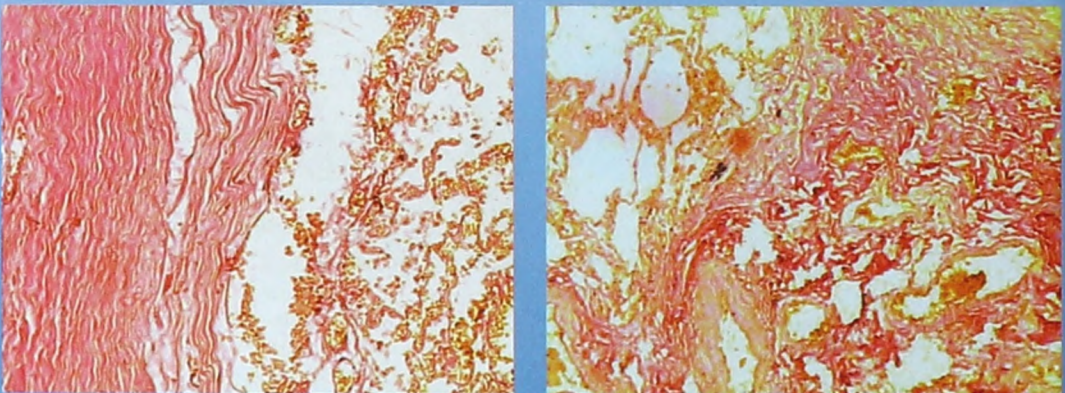


Рис. 1. Выраженный очаг фиброза при ^{239}Pu ПФ (слева), периваскулярный очаг фиброза при ПФДГ (справа).
Окраска по ван Гизону, $\times 200$.

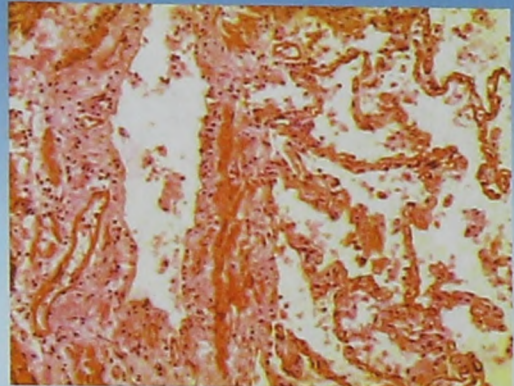
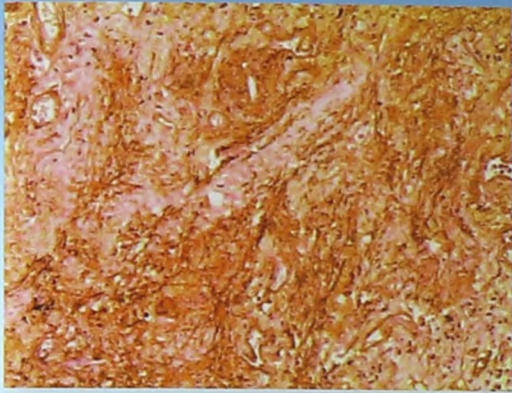


Рис. 2. Экспрессия коллагена IV типа в строме соединительно-тканного рубца при $^{239}\text{PuPF}$ (слева) и ПФДГ (справа). Иммуногистохимический метод с АТ collagen IV, полимерная тест-система, $\times 200$.

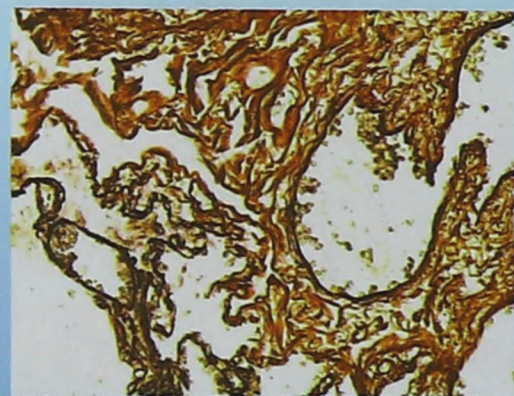
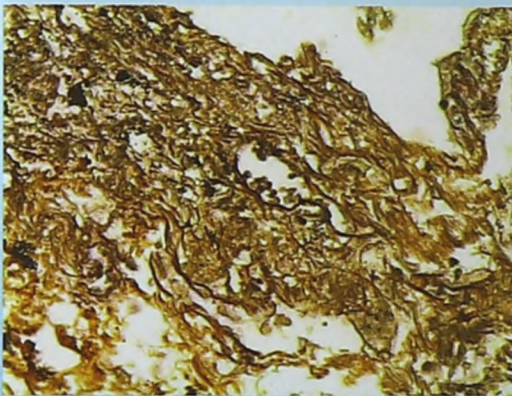


Рис. 3. Снижение плотности и очаговое огрубение ретикулиновых волокон при $^{239}\text{PuPF}$ (слева) и ПФДГ (справа). Окраска по Гомори, $\times 400$.

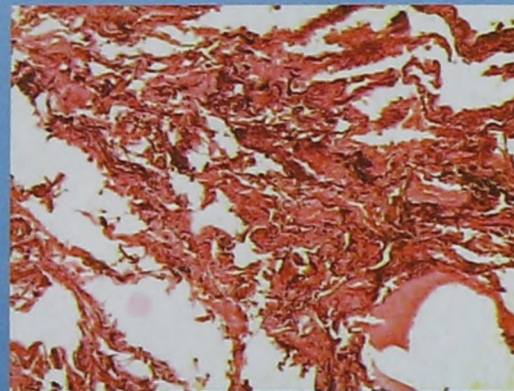
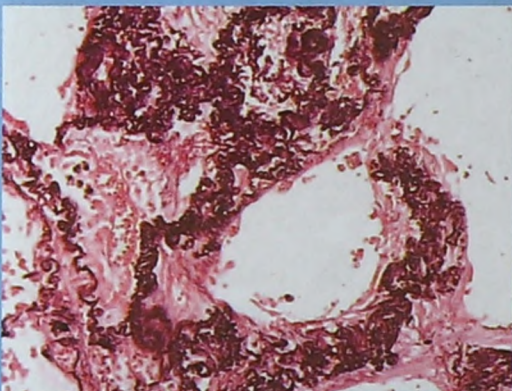


Рис. 4. Деформация, очаговая деструкция, разволокнение эластических волокон при $^{239}\text{PuPF}$ (слева) и ПФДГ (справа). Окраска по Вейгерту, $\times 200$.

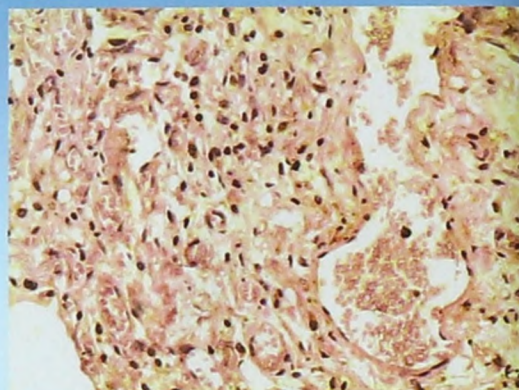
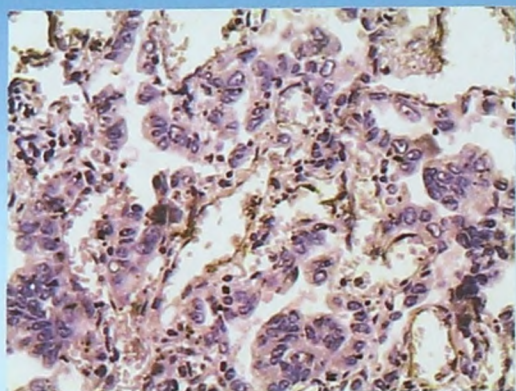


Рис 5. Экспрессия каспазы 3 в эпителиальных клетках в «эпителиальных щелях» в толще соединительно-тканного рубца при $^{239}\text{PuPF}$ (слева) и ПФДГ (справа). Иммуногистохимический метод с АТ сrrp32, полимерная тест-система, х400.

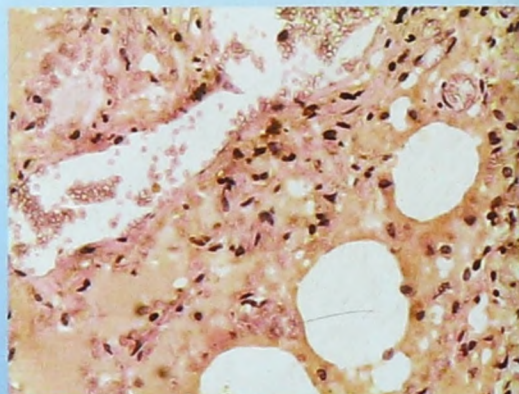
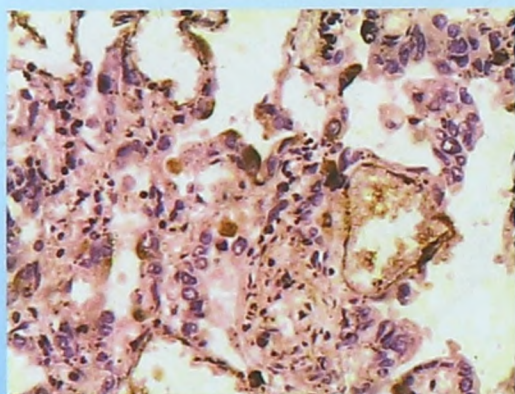


Рис 6. Экспрессия онкобелка bcl-2 в эпителиальных клетках в «эпителиальных щелях» в толще соединительно-тканного рубца при $^{239}\text{PuPF}$ (слева) и ПФДГ (справа). Иммуногистохимический метод с АТ против bcl-2, полимерная тест-система, х400.

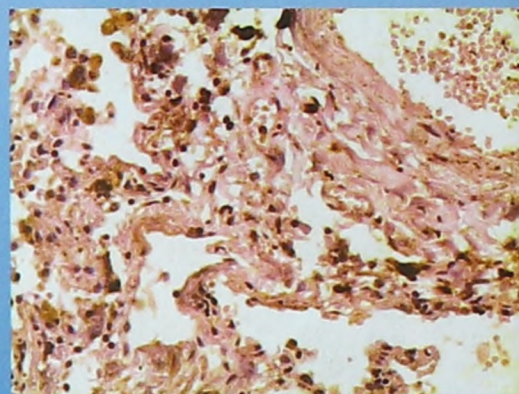
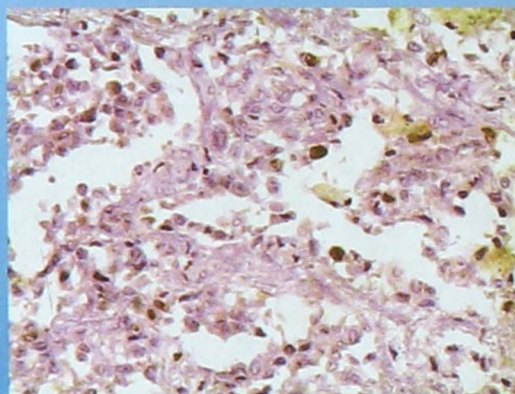


Рис 6. Экспрессия онкобелка bcl-2 в эпителиальных клетках в «эпителиальных щелях» в толще соединительно-тканного рубца при $^{239}\text{PuPF}$ (слева) и ПФДГ (справа). Иммуногистохимический метод с АТ против bcl-2, полимерная тест-система, х400.