

УДК 611.24:615.916:1:546.76

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ В ЛЕГКИХ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ ИНТОКСИКАЦИИ ХРОМОМ*Л.Е. Кривенко¹, О.Г. Полушин¹, Т.Г. Вуд², Е.П. Шерстнева¹*

¹ Тихоокеанский государственный медицинский университет (690950, г. Владивосток, пр-т Острякова, 2), ² Griffith University, Gold Coast campus – Teaching Centre for Medicine and Oral Health (16 High St. Southport Qld 4215 Australia)

Ключевые слова: гальванический цех, крысы, бронхит, интерстициальный альвеолит.

MORPHOLOGICAL CHANGES IN THE LUNGS DUE TO THE CHRONIC CHROMIUM INTOXICATION*L.E. Krivenko¹, O.G. Polushin¹, T.G. Wood², E.P. Sherstneva¹*

¹ Pacific State Medical University (2 Ostryakova Ave. Vladivostok 690950 Russian Federation), ² Griffith University, Gold Coast campus – Teaching Centre for Medicine and Oral Health (16 High St. Southport Qld 4215 Australia)

Background. Insufficient previous study of changes in the lungs due to the industrial chromium intoxication at the early stages of exposure to permissible concentration of chromium.

Methods. Histological and electron microscopical examining organs of Wistar's rats after their exposure to the permissible concentration of chromium during a working shift in an electroplating shop for the period from two weeks to three months.

Results. Elicited facts of development of the pronounced inflammatory reactions in the bronchi and lungs after two weeks of exposure followed by development of the bronchitis, interstitial alveolitis, pneumosclerosis and emphysema.

Conclusions. Even small concentration of chromium causes an injurious effect mediated by a toxic, fibrogenic and sensitizing influence of its compounds on an organism. Dystrophic changes of the bronchial epithelium accompanied with an insufficient activity of macrophages and activation of fibroblasts in the background of the localized or diffuse alveolitis can cause development of the chronic inflammatory processes in the bronchi at the initial stages of the industrial chromium exposure.

Keywords: electroplating shop, Wistar's rats, bronchitis, interstitial alveolitis.

Pacific Medical Journal, 2014, No. 1, p. 62–65.

Хром (точнее, его соединения – окислы и соли хромовой кислоты) оказывает токсическое, фиброгенное и сенсибилизирующее действие на организм даже в небольших концентрациях вследствие способности к аккумуляции [2, 6]. Экспериментально установлено, что морфологические изменения в легких развиваются независимо от путей поступления хрома в организм, при этом достаточно быстро развиваются выраженные склеротические и воспалительные процессы [7, 9, 10]. В некоторых работах показано, что при воздействии пыли, содержащей соли хрома, пневмосклероз формируется уже через 1–2 недели [2]. Возможно, причиной этого является развитие токсических васкулитов. Показано, что выраженность повреждения иммунокомпетентных органов и воспалительной реакции зависит от длительности воздействия солей хрома [1, 6, 8].

Вышеописанные данные в основном получены при опытах в условиях острой, подострой и хронической токсичности. Изменения легких, возникающие при

интоксикации хромом в производственных условиях на ранних сроках воздействия его допустимых концентраций, изучены недостаточно.

Материал и методы. Исследование было проведено на 30 белых крысах линии Вистар массой 180–200 г. Животных разделили на 3 группы по 10 особей, которые находились в условиях гальванического цеха 2 недели, 1 месяц и 3 месяца, соответственно. Контролем послужили 10 интактных крыс, содержащихся в стандартных условиях вивария.

Клетки с экспериментальными животными находились на территории гальванического цеха в зоне дыхания в течение рабочей смены, после чего убивались. Концентрация хромового ангидрида в воздухе не превышала предельно допустимой. Содержание крыс осуществлялось в соответствии с приказом № 742 Министерства высшего и среднего специального образования СССР от 13.11.1984 г. «Об утверждении правил проведения работ с использованием экспериментальных животных» (приложение 4), крысы находились в карантине 14 дней. Выведение животных из опыта выполнялось путем вскрытия сонной артерии, после чего делали забор крови и взвешивание внутренних органов.

После фиксации фрагментов органов в 10 % нейтральном формалине и парафиновой проводки проводилось гистологическое исследование легких, сердца, кишечника, печени, почек. Для объективизации полученных данных качественная интерпретация морфологических изменений была дополнена количественным морфометрическим анализом. Для электронной микроскопии кусочки легких фиксировали в 2 % глутаральдегиде. Препараты просматривали в электронном микроскопе JEM-100S (Япония).

Результаты исследования. Выраженность морфологических изменений в легких зависела от длительности пребывания крыс в цехе. Через 2 недели у 4 из 10 крыс 1-й группы наблюдались умеренно выраженные явления очагового или диффузного интерстициального альвеолита преимущественно с субплевральной лимфоидно-макрофагальной инфильтрацией межальвеолярных перегородок и формированием склеротических изменений в интерстиции, мышечно-эластических структурах сосудов и бронхов (рис. 1, а). Отмечалась выраженная сосудистая реакция: полнокровие с краевым стоянием лейкоцитов, утолщение и разволокнение стенок сосудов за счет отека. Регистрировались нерезко выраженные явления бронхоспазма, дистрофические изменения и повышение секреторной активности

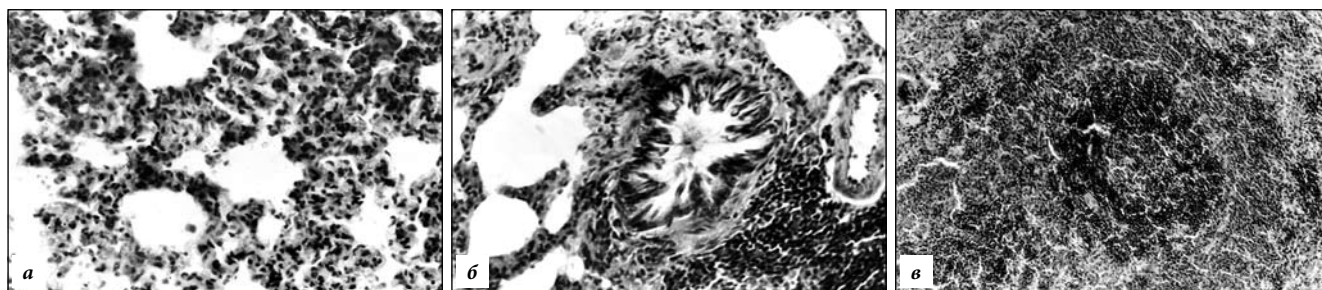


Рис. 1. Легкие и селезенка крыс через 2 недели эксперимента:

а – интерстициальный альвеолит: утолщение и полиморфноклеточная инфильтрация межальвеолярных перегородок с преобладанием мононуклеаров; *б* – бронхоспазм с дистрофическими изменениями эпителия и скоплением слизи в просвете малого бронха, перибронхиальная фиброblastическая реакция и гиперплазия бронхо-ассоциированной лимфоидной ткани; *в* – гиперплазия белой пульпы селезенки. Окр. гематоксилином и эозином; *а*, *б* – $\times 200$, *в* – $\times 100$.

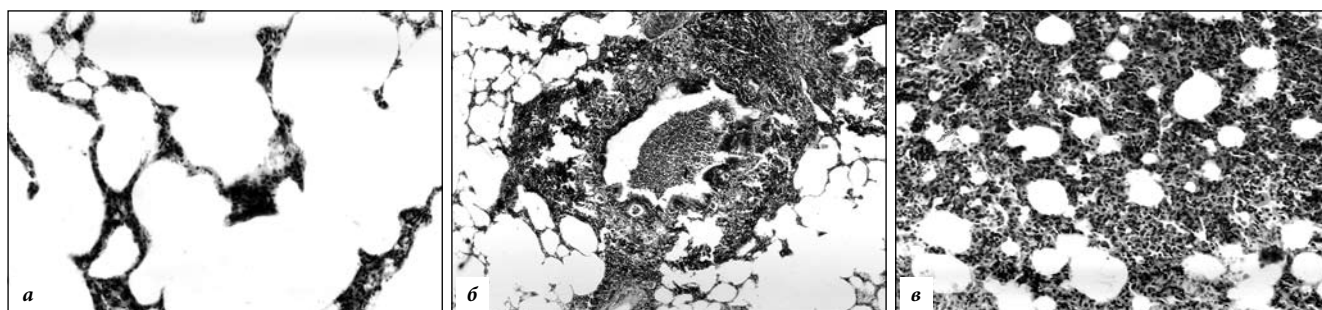


Рис. 2. Легкие крыс через 1 и 3 месяца эксперимента:

а – панацинарная эмфизема и диффузный пневмосклероз через 1 месяц; *б* – острый гнойный панбронхит через 1 месяц; *в* – диффузный интерстициальный альвеолит с выраженным ангиосклерозом через 3 месяца эксперимента. Окр. гематоксилином и эозином; *а* – $\times 200$, *б*, *в* – $\times 100$.

бронхиального эпителия. В просвете части бронхов и бронхиол появлялись скопления эозинофилов с примесью мононуклеаров и слущенных эпителиоцитов (рис. 1, б). Наблюдавшиеся у части животных перибронхиальные и периваскулярные инфильтраты состояли из полиморфноядерных лейкоцитов. У 3 крыс обнаружены дис- и ателектазы, очаговая эмфизема. У половины животных выявлена умеренно выраженная гиперплазия бронхоальвеолярной легочной ткани и В- и Т-зависимых зон лимфоидных фолликулов селезенки (рис. 1, в).

Через 1 месяц от начала эксперимента интерстициальный альвеолит той или иной степени выраженности регистрировался во всех наблюдениях. Появлялись участки плазматического пропитывания и деструкции стенки сосудов с образованием кровоизлияний, периваскулярные инфильтраты в виде муфт, у 3 животных обнаружен склероз стенок мелких артерий. У большинства крыс регистрировался бронхоспазм и чаще, чем в предыдущей группе, наблюдались ателектазы и очаговая эмфизема легких (рис. 2, а). У 4 животных сформировался очаговый перибронхиальный пневмосклероз, в 2 случаях диагностирован острый гнойный бронхит, осложнившийся мелкоочаговой пневмонией (рис. 2, б). У большинства крыс наблюдалась гиперплазия лимфоидных фолликулов селезенки с преимущественной активацией В-зависимых зон. В 5 случаях обнаружена умеренно выраженная гиперплазия перибронхиальной лимфоидной ткани.

Через три месяца у большинства крыс оставались явления интерстициального очагового и диффузного

воспаления легких, выраженная перибронхиальная лимфоидно-макрофагальная инфильтрация (рис. 2, в). В половине случаев определялись бронхоспазм и гиперсекреция бронхиальной слизи. Чаще, чем в предыдущие сроки, регистрировалась картина очагового или диффузного пневмосклероза. В 2 случаях диагностирован хронический бронхит с поражением бронхов всех калибров, при этом отмечалась полиморфноклеточная, преимущественно, мононуклеарная, инфильтрация всей стенки бронхов (панбронхит), очаговая гиперплазия и метаплазия бронхиального эпителия, явления бронхоспазма и бронхообструкции.

Данные электронной микроскопии позволили уточнить особенности воспалительного процесса в легких. Через две недели эксперимента прослеживались деструктивные изменения в альвеолоцитах, септальных клетках (фибробласты, гистиоциты, лимфоциты, нейтрофилы) и альвеолярных макрофагах (рис. 3, а). В значительном числе альвеолоцитов I и II типов некротические изменения сопровождались резким отеком и разрежением кариоплазмы, локальными повреждениями перинуклеарной мембраны, лизисом органелл и резким разрежением цитоплазмы (рис. 3, б). В альвеолоцитах II типа наблюдалось повреждение микроворсинок, в альвеолярных макрофагах и септальных клетках – вакуолизация и явления цитолиза. Ультраструктурные изменения в легких через месяц были идентичны вышеописанным. Через три месяца на фоне картины альвеолита наблюдалось утолщение стенок альвеол за счет пролиферации фибробластов.

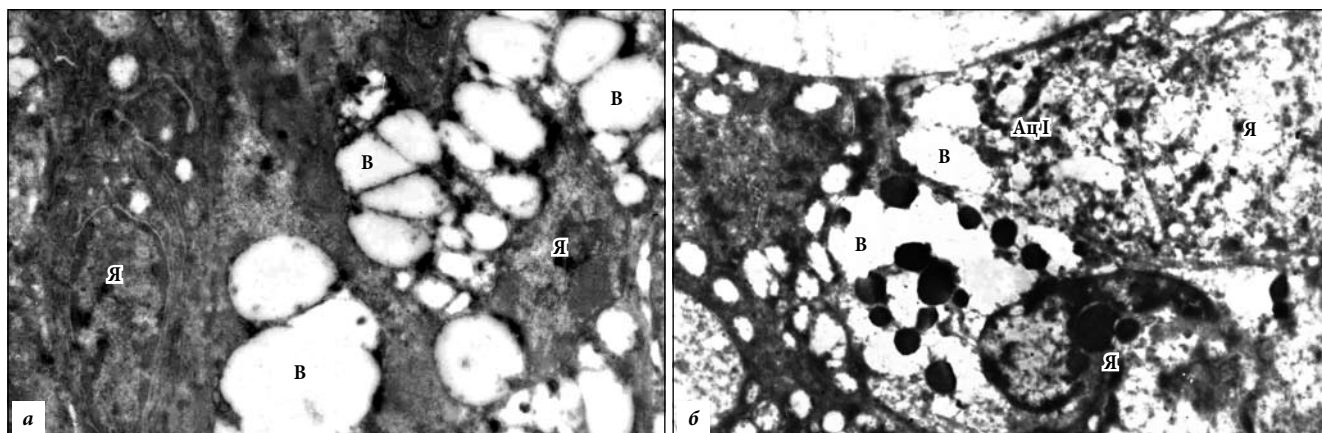


Рис. 3. Ультраструктура легких крыс, содержащихся в условиях гальванического цеха:

а – вакуолизация (В) септальных клеток со смещением и деформацией ядер (Я); *б* – деструктивные изменения альвеолоцита I типа (Ац I) с резким отеком и разрежением оболочки ядра (Я), лизисом цитоплазматических органелл с образованием вакуолей (В) и резким разрежением цитоплазмы. Электронограммы, *а* – $\times 10\,000$, *б* – $\times 7\,500$.

Обсуждение полученных данных. Изменения в легких крыс, находившихся в условиях гальванического цеха, представляли собой комплекс стереотипных структурно-функциональных реакций легкого, возникающих при воздействии различных техногенных факторов. К ним относятся альтерация аэрогематического барьера (повреждение альвеолоцитов, эндотелиоцитов капилляров, их базальных мембран), склероз интерстиция, повреждение бронхиального эпителия, нарушение процессов его регенерации и дифференцировки, склероз слизистой оболочки бронхов [2, 3].

Особенностью морфологических изменений при хромовой интоксикации оказалось быстрое развитие альвеолита с мононуклеарной инфильтрацией стенок альвеол и фибробластической пролиферацией. Значение воспалительной мононуклеарной инфильтрации в формировании хронического воспаления альвеолярной ткани и бронхов состоит в том, что моноциты активизируют фибробласты, источник стимуляции которых связан с Т-лимфоцитами, активированными продуктами распада тканей [8, 9]. Отмеченные в ранние сроки повреждения клеточных мембран, способствуют выходу ферментов и белков из клеток, а их адсорбция в основном аморфном веществе может служить пусковым механизмом для развития аутоиммунного компонента хронического воспалительного процесса [5].

Быстрое развитие эмфиземы при хромовой интоксикации, видимо, определяется следующими факторами. Скопление нейтрофилов в капиллярной сети альвеол, наблюдавшееся уже через 2 недели, приводит к истощению местного антипротеазного потенциала, разрушению структурных элементов альвеол, контактирующих с терминальными бронхиолами, и формированию эмфиземы. Важным элементом патогенного воздействия нейтрофилов является оксидативный стресс, который оказывает разностороннее повреждающее действие на все легочные структуры. Повреждение эпителия создает благоприятные условия

для имплантации микроорганизмов, а снижение иммунологической резистентности и неспецифических факторов местной защиты легких приводит к развитию гнойного бронхита и пневмонии [8, 9].

Нарушению адаптивных реакций клетки способствовала редукция цитоплазматических органелл, исчезновение полисом, повреждение клеточных мембранных структур. Уже в ранние сроки воздействия хрома повреждение альвеолярного эпителия приводит к дефициту сурфактанта, что способствовало развитию у большинства животных межуточного воспаления, ателектазов и эмфиземы вокруг участков деструкции [9, 10].

На всем протяжении эксперимента у крыс обнаруживался бронхоспазм, развитие которого можно объяснить сенсibiliзирующим влиянием солей хрома [6], а также спастической реакцией мелких бронхов и бронхиол, играющей основную роль в защите дистального отдела бронхов от агрессивных факторов из-за отсутствия «адвентиции» и хрящей [8].

Токсические васкулиты развивались в легких крыс уже в первые недели эксперимента. Через 1 месяц прогрессирование гемоциркуляторных нарушений приводило к отеку межальвеолярных перегородок, увеличению контактов макрофагов с фибробластами, стимулировало пролиферацию и активацию последних. В результате уже через две недели у некоторых крыс развивался фиброзирующий альвеолит, а через месяц – диффузный легочный фиброз, что совпадает с данными, полученными другими авторами [4, 8].

Учащение случаев формирования пневмосклероза и эмфиземы легких через 1 месяц эксперимента явилось следствием прогрессирования продуктивного воспаления в виде интерстициального альвеолита и нарушения дренажной функции бронхов. Патологические изменения в легких сопровождались иммуноморфологическими реакциями. Об участии иммунных механизмов в воспалительном процессе в легких крыс свидетельствовала гиперплазия перибронхиальной лимфоидной, а также В- и Т-зависимых зон селезенки

[6, 8]. В свою очередь деструкция легочной ткани способствовала раннему и прогрессирующему развитию необратимого компонента бронхиальной обструкции [5, 8]. Наличие морфологических признаков бронхоспазма у крыс отражало глубокие изменения, возникшие уже на ранних сроках воздействия хрома в допустимой концентрации.

Значительная глубина поражения бронхиального и альвеолярного эпителиев, достигающая базальной мембраны, имеет важное значение в формировании хронического воспаления в бронхах. Дистрофические изменения в бронхиальном эпителии, обнаруженные у крыс, сопровождались развитием перибронхиального и периартериального фиброза и бронхиальной обструкции [4, 7, 9].

В комплексе структурных изменений в легких, выявленных у экспериментальных животных уже на ранних этапах воздействия хрома, выделялся ряд компенсаторных реакций, характерных для гипоксии. Последняя развивается вследствие редукции легочного кровотока и альвеолярно-капиллярного блока, которые являются не только мощным фактором защиты органов дыхания, но и механизмами дальнейшего повреждения морфологических структур легких и других органов [2, 7, 8].

Некоторыми авторами также было отмечено поражение легких и кишечника при хромовой интоксикации, то есть воспалительные процессы были более выражены в органах, в которых постоянно содержатся микроорганизмы. Гистологические и гистохимические исследования показали, что нарушение клеточного и гуморального барьера в слизистых оболочках способствует проникновению микробов, вызывающих воспаление тканей по типу аутоинфекции [1, 5, 6].

Выводы

1. В первые две недели воздействия комплекса техногенных факторов в производственных условиях в легких крыс отмечалось развитие выраженной воспалительной реакции, для которой была характерна значительная глубина повреждения, наличие аллергического компонента, формирование ателектазов, эмфиземы и пневмосклероза.

2. При воздействии хрома в легких крыс отмечалось развитие стойкой моноцитарной инфильтрации, бронхоспазма, токсических васкулитов, опосредованное иммунными механизмами, что способствовало фиброзированию легочной ткани и пролонгированию воспалительного процесса.

3. Наличие дистрофических изменений в бронхиальном эпителии при недостаточной активности макрофагов и активировании фибробластов на фоне очагового или диффузного альвеолита уже в ранние сроки воздействия техногенных факторов может способствовать развитию хронического воспалительного процесса в бронхах.

Литература

1. Адайбаев Т.А., Умбетов Т.Ж., Нейстеров А.Н. Влияние хромовой интоксикации на лимфоидные образования тонкой кишки // Клинические и гигиенические аспекты влияния на организм хрома и других химических веществ. Актыбинск, 1990. Ч.1. С. 114–116.
2. Блохин В.А., Троп Ф.С. Динамика морфологических изменений в организме животных, подвергавшихся ингаляционно-му запылению окисью хрома и трехзамещенным фосфатом хрома. // Профессиональные болезни пылевой этиологии. М., 1974. Вып. 2. С. 157–165.
3. Бондарев О.И., Бугаева М.С., Михайлова Н.Н. Специфичность морфологических изменений в органах и тканях на воздействие различных производственных факторов (экспериментальные исследования) // Влияние окружающей и производственной среды на здоровье человека. Пути решения проблем: мат. XLVII науч.-практ. конф. «Гигиена, организация здравоохранения и профпатология» и семинара «Актуальные вопросы современной профпатологии» / под ред. В.В. Захаренкова. Кемерово: Примула, 2012. С. 42–44.
4. Бугаева М.С. Специфичность морфологических изменений в органах-мишенях на действие различных ксенобиотиков // Вестник Кузбасской государственной педагогической академии. 2013. №1 (26). URL: <http://vestnik.kuzspa.ru/journals/31/> (дата обращения 08.12.2013).
5. Гойер Р.А., Клаксон Т.В. Токсическое воздействие металлов // Токсикология Кассарет и Доул. Основные научные данные о ядах / ред. С.Д. Клаксон. Нью-Йорк: МакГроХилл, 2001.
6. Гумарова Ж.Ж. Кинетика накопления хрома внутренними органами // Проблемы медицинской экологии. Караганда, 1995. Т. 2. С. 44–47.
7. Кривенко Л.Е. Функционально-метаболические и морфологические аспекты кардио-респираторных нарушений при хроническом бронхите: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Владивосток, 1999. 36 с.
8. Мамырбаев А.А. Токсикология хрома и его соединений. Актобе, 2012. 284 с.
9. Насиров И.Н., Бегалин Т.Б., Омаров С.Д., Тасимова А.Э. Морфологические особенности течения воспалительного процесса при подострой хромовой интоксикации // Клинические и гигиенические аспекты влияния на организм хрома и других химических веществ: сб. трудов. Актыбинск, 1989. Ч. 1. С. 105–108.
10. Шабанова О.М. Содержание хрома и морфологические изменения в органах при различных путях поступления хромовых соединений в организм: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Ярославль, 1972. 22 с.

Поступила в редакцию 24.12.2013.

Морфологические изменения в легких при хронической интоксикации хромом

Л.Е. Кривенко¹, О.Г. Полушин¹, Т.Г. Вуд², Е.П. Шерстнева¹

¹Тихоокеанский государственный медицинский университет (690950, г. Владивосток, пр-т Острякова, 2), ²Griffith University, Gold Coast campus – Teaching Centre for Medicine and Oral Health (16 High St. Southport Qld 4215 Australia)

Резюме. Проведено гистологическое и электронномикроскопическое исследование органов крыс линии Вистар, находившихся в гальваническом цехе в течение рабочей смены под воздействием производственных факторов допустимых концентраций от 2 недель до 3 месяцев. Описаны этапы формирования картины интерстициального альвеолита, показано развитие выраженной воспалительной реакции в бронхах и легких уже через 2 недели воздействия с развитием бронхита, пневмосклероза и эмфиземы.

Ключевые слова: гальванический цех, крысы, бронхит, интерстициальный альвеолит.