

2. Kuranov A.A., Baleev M.S., Mitrofanova N.N., Mel'nikov V.L. // Fundamental'nye issledovaniya. — 2014. — 10–6. — P. 1234–1238 (in Russian).

3. Panev N.I., Zakharenkov V.V., Korchagina Yu.S., et al. // Byulleten' Vostochno-Sibirskogo nauchnogo tsentra Sibirskogo otdeleniya Rossiyskoy akademii meditsinskikh nauk. — 2012. — 4. — P. 123–126 (in Russian).

4. Filimonov S.N., Semenova E.A., Zakharenkov V.V., et al. // Kompleksnye problemy serdechno-sosudistyykh zabolevaniy. — 2014. — 3. — P. 86 (in Russian).

5. Yadykina T.K., Zhukova A.G., Ulanova E.V., et al. // Byulleten' Vostochno-Sibirskogo nauchnogo tsentra Sibirskogo otdeleniya Rossiyskoy akademii meditsinskikh nauk. — 2010. — 4. — P. 64–68 (in Russian).

Поступила 16.03.2016

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Филимонов Сергей Николаевич (Filimonov S.N.),
вед. науч. сотр. лаб. охр. здор. раб. населения ФГБНУ
«НИИ КППГПЗ», прорект. по учеб. раб. ГБОУ ДПО «Но-
вокузнецкий государственный институт усовершенст-
вования врачей» МЗ России, д-р мед. наук, проф. E-mail:
fsn42@mail.ru.

Панев Николай Иванович (Panev N.I.),
нач. отд. мед. труда ФГБНУ «НИИ КППГПЗ», канд. мед.
наук. E-mail: panevni@gmail.com.

Коротенко Ольга Юрьевна (Korotenko O.Yu.),
зав. отд. функц. и ультразв. диагн. ФГБНУ «НИИ КППГПЗ»,
канд. мед. наук. E-mail: olgakorotenko@yandex.ru.

Семенова Елена Александровна (Semenova E.A.),
зав. профпатологич. отд. № 1 ФГБНУ «НИИ КППГПЗ»

УДК 616.24–003.661: 616–057: 661.49–091.8

Н.Н. Михайлова¹, В.В. Захаренков¹, М.С. Бугаева², О.И. Бондарев², А.С. Казизкая¹, Н.В. Кизиченко¹,
Е.В. Уланова¹

СПЕЦИФИЧНОСТЬ МОРФОЛОГИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ В ОРГАНАХ-МИШЕНЯХ, АССОЦИИРОВАННЫХ С ВОЗДЕЙСТВИЕМ НА ОРГАНИЗМ УГОЛЬНО-ПОРОДНОЙ ПЫЛИ И СОЕДИНЕНИЙ ФТОРА

¹ ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем гигиены и профессиональных заболеваний», 23,
ул. Кутузова, Новокузнецк, Россия, 654041

² ГБОУ ДПО «Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей» Минздрава России, 5,
пр. Строителей, Новокузнецк, Россия, 654005

Выявлена специфичность морфологических изменений в органах-мишенях в зависимости от действующего вредного производственного фактора. Показано, что вдыхание угольно-породной пыли сопровождается развитием необратимых склерозирующих и дегенеративных изменений, прежде всего в легких и бронхах, уже на 6-й неделе эксперимента. В печени выраженные изменения паренхимы и стромы сдерживаются репаративными процессами до 9-й недели. Накопление фторида натрия в организме приводит к необратимым некротическим изменениям, в первую очередь в печени, на 6-й неделе интоксикации. При этом морфологические нарушения легких и бронхов незначительны, носят характер иммунного воспаления в виде дегенеративных изменений только после 9-й недели. Независимо от действующего фактора изменения в сосудах характеризуются гипертрофией меди и интимы с развитием эндотелиальной дистрофии и гиалиноза с 6 недели эксперимента.

Ключевые слова: антракосиликоз, флюороз, морфология легких, морфология печени.

N.N. Mikhailova¹, V.V. Zakharenkov¹, M.S. Bugaeva², O.I. Bondarev², A.S. Kazitskaya¹, N.V. Kizichenko¹, E.V. Ulanova¹. **Specificity of morphologic changes in target organs, associated with exposure to coal rock dust and fluorine compounds**

¹FSBSI «Research Institute for Complex Problems of Hygiene and Occupational Diseases», 23, Kutuzov str., Novokuznetsk, Russia, 654041

²SBEI APE «Novokuznetsk State Institute of Postgraduate Medicine» of Ministry of Health of the Russian Federation, 5, Stroiteley pr., Novokuznetsk, Russia, 654005

The studies revealed specificity of morphologic changes in target organs, depending on acting occupational hazard. Evidences are that inhalation of coal rock dust causes irreversible sclerotic and degenerative changes mostly in lungs and

bronchi even on 6th week of the experiment. In liver, changes in parenchyma and stroma are controlled by reparative processes by 9th week. Accumulation of sodium fluoride in the body causes irreversible necrotic changes mostly in liver, on 6th week of the intoxication. With that, morphologic changes in lungs and bronchi are minor, characterized by immune inflammation with degenerative changes only after the 9th week. Irrespective of the acting hazard, vascular changes are characterized by media and intima hypertrophy with endothelial dystrophy and hyalinosis since the 6th week of the experiment.

Key words: *anthracosilicosis, fluorosis, lung morphology, liver morphology.*

Длительное действие на организм вредных веществ производства приводит к развитию профессиональных заболеваний, преморбидный период которых, как правило, не имеет клинических и рентгенологических проявлений. Тем не менее, морфологические изменения отмечаются уже на ранних стадиях и являются органоспецифичными в зависимости от повреждающего фактора [1,8,9]. В угледобыче длительное вдыхание угольно-породной пыли (УПП), попадающей в глубокие разветвления бронхиального дерева и легкие, вызывает раннюю реакцию ткани на ее присутствие, а впоследствии развитие профессионального заболевания шахтеров — антракосиликоз. При производстве алюминия и использования угля в качестве топлива, аккумуляция биоагрессивных соединений фтора может привести к флюорозу — заболеванию не только костной системы, но и основного детоксикационного органа — печени.

В настоящее время достаточно полно изучено влияние обоих факторов на соответствующие органы-мишени на стадии хронической формы заболевания — антракосиликоза и флюороза [5,6,11]. Открытыми остаются вопросы сроков возникновения начальных морфологических изменений и их специфика, решение которых имеет для профилактической медицины большое значение.

В связи с этим **целью работы** явилось экспериментальное изучение специфичности ранних морфологических изменений в легких и печени при воздействии вредных веществ производства: УПП и фторида натрия.

Материал и методики. Эксперименты проведены на 120 взрослых белых лабораторных крысах-самцах массой 200–250 г, выращенных в стандартных условиях сертифицированного вивария. Содержание животных и эксперименты проводились в соответствии с международными правилами «Guide for the Care and Use of Laboratory Animals».

Морфологические изменения в органах-мишенях изучали на двух группах животных. В первую группу входили крысы, которым моделировали экспериментальный антракосиликоз (ЭАС) способом ингаляционной затравки в специальных камерах с УПП, средней концентрации 50 мг/м³, по 4 часа ежедневно в течение 12 недель [7]. Второй группе моделировали экспериментальный флюороз (ЭФ) свободным доступом в течение 12 недель раствора фтористого натрия концентрацией 10 мг/л [12]. Для каждой модели были свои контрольные группы сравнения.

Забор гистологического материала осуществляли на 1-, 3-, 6-, 9- и 12-й неделях эксперимента. Данные сроки ассоциируются с определенной стажированностью рабочих во вредных производственных условиях [7]. Кусочки тканей фиксировались в нейтральном 12% формалине и подвергались химической обработке при помощи аппарата для гистологической проводки АТ-4М (Россия), в котором материал проводился через спирты возрастающей концентрации и ксилол, а затем заливался в гистологическую среду «Гистомикс». На микротоме МС-1 (Россия) готовили срезы толщиной 3–5 мкм, окрашивали их гематоксилином-эозином, а также пикрофуксином по методу Ван Гизона. Микроскопирование и микрофотосъемка гистологических препаратов проводились с помощью микроскопа Микрос — МС-200 (Австрия) при увеличении окуляра 10 + 18 и объектива 25, 40 и 100 с водной и масляной иммерсией с использованием цифровой камеры Levenhuk C800.

Результаты исследования. Проведенное исследование позволило выявить специфику изменений в органах-мишенях в зависимости от воздействующего на организм вредного производственного фактора. Микроскопическая структура органов животных в контрольной группе соответствовала норме. При затравке УПП на ранних сроках (1–3 недели) во всех изучаемых компонентах дыхательной системы наблюдались скопления частиц УПП, слабовыраженные дистрофические изменения эпителиального компонента бронхов сочетались с развитием выраженных компенсаторно-приспособительных реакций на вдыхание УПП в виде гипертрофии мышечного слоя воздухопроводящих структур, активного фагоцитоза пылевых частиц макрофагами, с появлением среди клеточных скоплений гистиоцитарных элементов и образованием клеточных пылевых гранул в респираторной части (рис. 1а, 1б). Кроме того, на фоне некоторого уменьшения дыхательной поверхности формировались эмфизематозно-расширенные альвеолы.

К 6-й неделе эксперимента в изучаемых органах наблюдалось развитие, наряду с компенсаторными, более выраженных патологических изменений. Помимо образования соединительной ткани в местах скопления пыли имело место диффузное ее разрастание вне этих зон (рис. 1в).

При увеличении сроков затравки патологические изменения получали еще большее развитие с формированием к 12-й неделе эксперимента картины выраженного антракосиликоза с резким уменьшением респираторной поверхности вследствие распростра-

нения пневмосклероза, диффузного интерстициального, периваскулярного и перибронхиального фиброза, склероза стенок воздухопроводящих и гемодинамических структур. Для слизистой оболочки всех типов бронхов — от крупных до терминальных бронхиол — были характерны выраженные дегенеративные изменения (рис. 1д).

Полученные данные согласуются с результатами проведенных нами ранее исследований аутопсийного материала шахтеров с пылевой патологией легких [3]. В то же время с первых недель развития ЭАС несколько манифестнее было представлено участие иммунных механизмов, проявляющееся присутствием лимфоцитарных элементов в изучаемых компонентах. Последнее обусловлено тем, что вдыхание УПП на ранних сроках приводит к запуску гуморального звена иммунитета с дальнейшим нарушением в системе иммунорегуляции и сдвигом в сторону Th-1 [10].

Морфологические изменения печени при затравке УПП с начала эксперимента характеризовались умеренно выраженной зернистой и баллонной дистрофией гепатоцитов, ядерным полиморфизмом. Одновременно с этим наблюдались признаки активной регенерации, о чем свидетельствовало большое количество двухъядерных гепатоцитов и повышение

функциональной активности ядер, морфологическими признаками которого являлись изменение ядерно-цитоплазматического соотношения в сторону увеличения ядра, гиперхроматоз ядер, конденсация хроматина (рис. 2а, 2в). Данные механизмы обеспечивали относительное сохранение паренхимы печени до 9-й недели, несмотря на раннее формирование стромально-паренхиматозных патологических изменений. На 9-й неделе в печени наблюдался срыв компенсаторных возможностей, в связи с чем в отдельных полях зрения начинали регистрироваться некробиотические изменения гепатоцитов, приводящие к незначительному коллапсу стромы, в портальных трактах развивался выраженный фиброз (рис. 2д). К 12-й неделе в паренхиме печени формировались уже множественные мелкофокусные некрозы с нарушением морфологической структуры.

При моделировании ЭФ в печени экспериментальных животных с первых недель фтористого воздействия наблюдались резко выраженные дистрофические изменения гепатоцитов, пикноз большого количества ядер, что приводило к незначительному стиранию балочного строения уже на ранних сроках, в портальных трактах регистрировалась скудная лимфоцитарная инфильтрация (рис. 2б). Несмотря на параллельное развитие ярко выраженных репара-

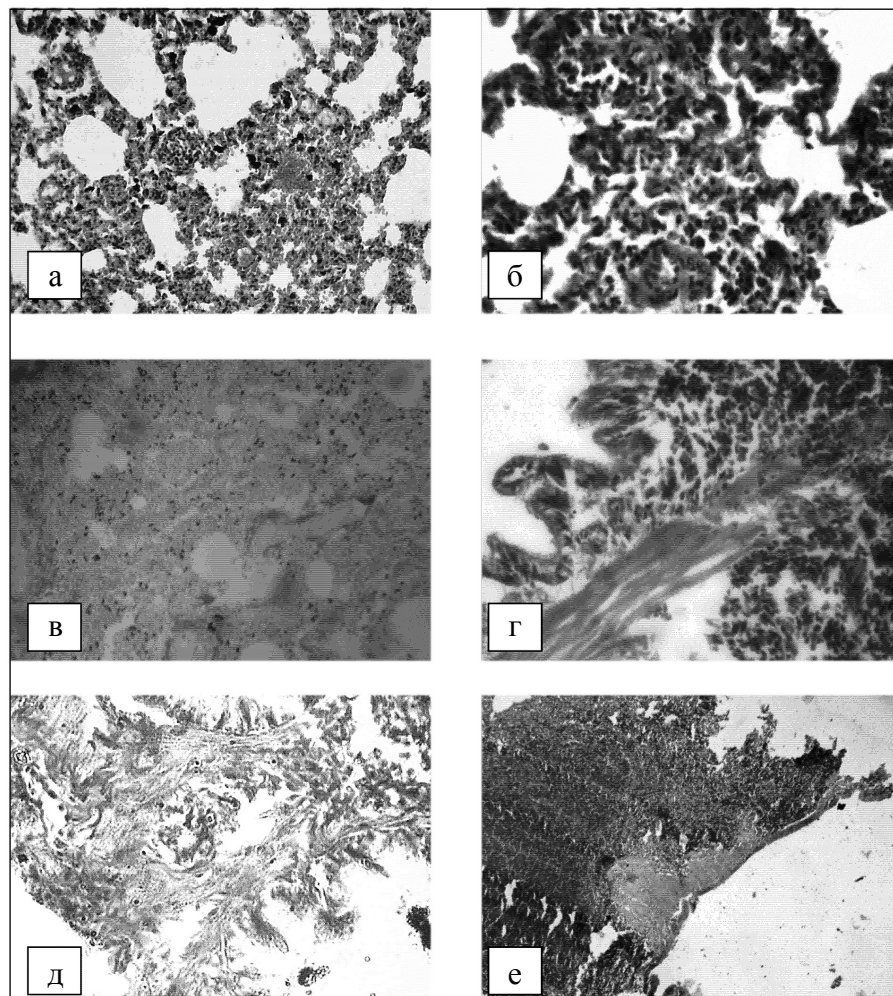


Рис. 1. Влияние угольно-породной пыли и фторида натрия на морфологические изменения ткани легких крыс:

а) ЭАС, 3 недели: скопления УПП и макрофагов, формирование клеточных пылевых гранул; б) ЭФ, 3 недели: выраженная лимфоцитарная инфильтрация, утолщение межальвеолярных перегородок; в) ЭАС, 6 недель: очаговый и диффузный склероз; г) ЭФ, 6 недель: выраженная лимфоцитарная инфильтрация стенки бронха, гипертрофия мышечной пластинки с частичной фрагментацией; д) ЭАС, 9–12 недель: зоны пневмосклероза, интерстициального и перибронхиального фиброза, склероз стенок сосудов и бронхов, атрофия слизистой бронха; е) ЭФ, 9–12 недель: атрофия слизистой бронха, выраженная лимфоцитарная инфильтрация стенки бронха. Окраска гематоксилин-эозином, пикрофуксином по методу Ван Гизона; $\times 20, \times 40$

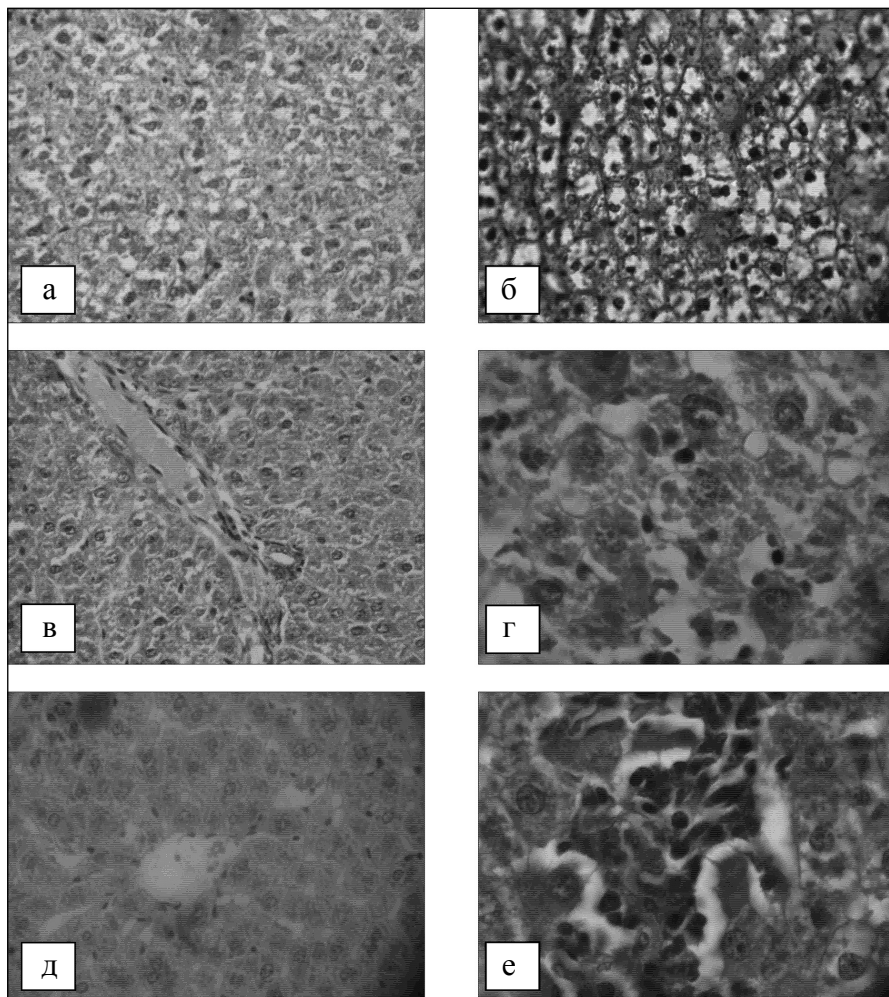


Рис. 2. Влияние угольно-породной пыли и фторида натрия на морфологические изменения ткани печени крыс:

а) ЭАС, 3 недели: выраженные дистрофические изменения гепатоцитов; б) ЭФ, 3 недели: ярко выраженные дистрофические изменения гепатоцитов; в) ЭАС, 6 недель: выраженные дистрофические изменения гепатоцитов с базофилией цитоплазмы; г) ЭФ, 6 недель: некробиотические изменения гепатоцитов, д) ЭАС, 9–12 недель: выраженная зернистая и баллонная дистрофия гепатоцитов, участки некробиотических изменений паренхимы; е) ЭФ, 9–12 недель: участок некроза. Окраска гематоксилин-эозином; $\times 40, \times 100$

тивных механизмов, аналогичных таковым в печени при ЭАС, уже на 6-й неделе фтористой интоксикации отмечалось прогрессирование патологических изменений, развитие необратимых очаговых некротических изменений паренхимы и, как следствие, коллапса стромы, в портальных трактах, где впервые наблюдалась незначительная коллагенизация (рис. 2г). При продолжении эксперимента изменения усугублялись (рис. 2е).

Приведенные в литературе данные о морфологических нарушениях в органах дыхания при флюорозе немногочисленны [2,4]. В нашем эксперименте изменения носили преимущественно воспалительный характер иммунного происхождения, на что указывала выраженная лимфоцитарная инфильтрация респираторных отделов легких, воздухопроводящих и гемодинамических структур, наблюдавшаяся с первых недель фтористой интоксикации (см. рис. 1б, 1г). Данное явление объясняется тем, что избыток фтора вызывает раннюю экспрессию провоспалительных цитокинов, активацию прежде всего клеточного иммунитета (Th1-путь) и отсроченный противовоспалительный иммунный ответ [10]. Выраженные морфологические нарушения в легких формировались только к 9-й неделе эксперимента и выражались в виде уменьшения респираторной поверхности, де-

генеративных изменений слизистой бронхов и мышечной пластинки, развития перибронхиального и периваскулярного склероза (см. рис. 1е). Следует отметить, что фибропластические нарушения были слабо выражены и не затрагивали респираторную часть легких.

На экспериментальных моделях развития антракосиликоза и флюороза было показано, что независимо от повреждающего фактора характер и сроки формирования изменений гемодинамических структур были однотипны. Для сосудов легких и печени с первых недель эксперимента были характерны морфологические признаки нарушения кровообращения в виде полнокровия, гипертрофические изменения гладкомышечного компонента меди и эндотелиоцитов. На 6-й неделе при сохранении сформировавшихся ранее изменений в некоторых клетках интимы начинали развиваться дистрофические изменения. После 6-й недели на фоне сохранения выраженной гипертрофии мышечного слоя отмечалось прогрессирующее развитие эндотелиальной дисфункции. Кроме того, при воздействии фторида натрия в сосудах исследуемых органов уже на 6-й неделе формировались дистрофические изменения в виде гиалиноза, в то время как при затравке УПП они регистрировались несколько позже — к 12-й неделе.

Выводы. 1. Действие УПП и фторида натрия органоспецифично и приводит к морфологическим нарушениям соответствующих органов-мишеней уже на ранних сроках эксперимента. Изменения в сосудах исследуемых органов на начальных сроках характеризуются выраженной гипертрофией гладкомышечного компонента меди и интимы с последующим развитием эндотелиальной дистрофии и гиалиноза. 2. Вдыхание УПП сопровождается ранним срывом компенсаторных механизмов и развитием необратимых склерозирующих и дегенеративных изменений в легких и бронхах уже на 6-й неделе эксперимента, продолжающихся усугубляться при увеличении сроков заправки. В печени также наблюдается раннее формирование фибропластических изменений, но развитие выраженных нарушений структуры паренхимы и стромы печени до 9-й недели ЭАС сдерживается репаративными механизмами. 3. Аккумуляция фторида натрия в организме приводит к необратимым некротическим изменениям в печени уже к 6-й неделе эксперимента, в то время как в органах дыхания патологические нарушения до 9-й недели носят характер иммунного воспаления; в последующем в воздухопроводящих структурах происходит развитие дегенеративных изменений.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абалмасов В.Г., Семенихин В.А., Кожина И.Н. // Экография. — 2000. — № 4. — С. 458–462.
2. Авцын А.П. Патология флюороза. — Новосибирск: Наука. Сиб. отд., 1981. — 335 с.
3. Бондарев О.И., Разумов В.В., Бугаева М.С. и др. // Бюлл. Восточно-Сибирского НЦ Сиб. отд. РАМН. — 2010. — № 4 (74). — С. 79–84.
4. Гайдаш А.А. // Сиб. мед. обозрение. — 2002. — № 1. — С. 11–14.
5. Гринберг Л.М., Казак Т.И., Кириллов Ю.А. // Проблемы туберкулеза и болезней легких. — 2004. — № 5. — С. 42–51.
6. Жовтык Е.П., Семенихина Т.К., Ярина А.А. и др. // Мед. труда и пром. эколог. — 2000. — № 3. — С. 17–20.
7. Захаренков В.В., Михайлова Н.Н., Горохова Л.Г. и др. Способ моделирования антракосиликоза: патент № 2534872 от 07.10.2014.
8. Каримова Л.К., Гизатуллина Д.Ф. // Гиг. и санит. — 2012. — № 2. — С. 38–40.
9. Малащенко А.В. // Мед. труда и пром. эколог. — 2006. — № 1. — С. 22–26.
10. Михайлова Н.Н., Казикская А.С., Горохова Л.Г. и др. // Мед. труда и пром. эколог. — 2015. — № 9. — С. 98.
11. Профессиональная патология: национальное руководство / под ред. Н.Ф. Измерова. — М.: Гэотар-Медиа, 2011. — 784 с.
12. Уланова Е.В., Михайлова Н.Н., Данилов И.П. и др. Способ профилактики хронической фтористой остеопатии при моделировании фтористой интоксикации в эксперименте: патент № 2300374 от 10.06.2007.

REFERENCES

1. Abalmasov V.G., Semnikhin V.A., Kozhinova I.N. // Ekhografiya. — 2000. — 4. — P. 458–462 (in Russian).
2. Avtsyn A.P. Pathology of fluorosis. — Novosibirsk: Nauka. Sib. otd-nie, 1981. — 335 p. (in Russian).
3. Bondarev O.I., Razumov V.V., Bugaeva M.S., et al. Byulleten' Vostochno-Sibirskogo nauchnogo tsentra Sibirskogo otdeleniya Rossiyskoy akademii meditsinskikh nauk. — 2010. — 4 (74). — P. 79–84 (in Russian).
4. Gaydash A.A. // Sibirskoe meditsinskoe obozrenie. — 2002. — 1. — P. 11–14 (in Russian).
5. Grinberg L.M., Kazak T.I., Kirillov Yu.A. // Problemy tuberkuleza i bolezney legkikh, 2004; 5: 42–51 (in Russian)
6. Zhovtyak E.P., Semennikova T.K., Yarina A.L., et al. Industr. med. — 2000. — 3. — P. 17–20 (in Russian).
7. Zakharenkov V.V., Mikhaylova N.N., Gorokhova L.G., et al. Method of anthrasilicosis modelling. Patent RF N 2534872 on 07/10/2014 (in Russian).
8. Karimova L.K., Gizatullina D.F. // Gig. i sanita. — 2012. — 2. — P. 38–40 (in Russian).
9. Malashenko A.V. // Industr. med. — 2006. — 1. — P. 22–26 (in Russian).
10. Mikhaylova N.N., Kazitskaya A.S., Gorokhova L.G., et al. // Industr. med. — 2015. — 9. — 98 p. (in Russian).
11. N.F. Izmerov, ed. Occupational diseases: national manual. — Moscow: Geotar-Media, 2011. — 784 p. (in Russian).
12. Ulanova E.V., Mikhaylova N.N., Danilov I.P., et al. Method of preventing chronic fluorine osteopathy in experimentally modelled fluorine intoxication. Patent RF N 2300374 on 10/06/2007 (in Russian)

Поступила 16.03.2016

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

- Михайлова Надежда Николаевна (Mikhailova N.N.),
зав. лаб. эксп. гиг. иссл. ФГБНУ «НИИ КППГПЗ», д-р биол.
наук, проф. E-mail: narmih@mail.ru.
- Захаренков Василий Васильевич (Zakharenkov V.V.),
дир. ФГБНУ «НИИ КППГПЗ», д-р мед. наук, проф. E-mail:
vasiliy.zakharenkov@mail.ru
- Бугаева Мария Сергеевна (Bugaeva M.S.),
науч. сотр. научно-иссл. лаб. патанатомии ГБОУ ДПО
НГИУВ Минздрава России.
- Бондарев Олег Иванович (Bondarev O.I.),
зав. научно-иссл. лаб. патанатомии ГБОУ ДПО НГИУВ
Минздрава России, канд. мед. наук, доцент.
- Казикская Анастасия Сергеевна (Kazitskaya A.S.),
науч. сотр. лаб. популяционной генетики ФГБНУ «НИИ
КППГПЗ».
- Кизиченко Наталья Викторовна (Kizichenko N.V.),
ст. науч. сотр. лаб. эксп. гиг. иссл. ФГБНУ «НИИ КППГПЗ».
- Уланова Евгения Викторовна (Ulanova E.V.),
ст. науч. сотр. лаб. эксп. гиг. иссл. ФГБНУ «НИИ КППГПЗ».