

УДК 611–018.7:616.233.24.36:546.815  
© Коллектив авторов, 2015

## ЭПИТЕЛИЙ БРОНХИАЛЬНОГО ДЕРЕВА И ПЕЧЕНИ В ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ УСЛОВИЯХ

Е. И. Пискарева, О. В. Здорнова, Г. Л. Радцева, С. А. Душко  
ГБОУ ВПО «Ставропольский государственный медицинский университет»  
Минздрава России, г. Ставрополь, Россия

Проведено исследование изменений эпителия бронхиального дерева и печени 105 белых беспородных крыс-самцов при ингаляционном воздействии люминофора с содержанием фталата свинца в различных концентрациях. На основании анализа морфометрических показателей высоты эпителия бронхов, количества бокаловидных клеток, площади ядер эпителиоцитов, количества двуядерных гепатоцитов, площади ядер гепатоцитов и высоты эпителия желчных протоков в исследуемых органах выявлены признаки возникновения хронических воспалительных процессов.

*Ключевые слова:* фталат свинца, эпителий, бронхи, печень.

© The authors, 2015

Stavropol State medical University, Stavropol, Russia

Epithelium of the Bronchial Tree and the Liver in Experimental Conditions

Changes in bronchial and hepatic epithelium of 105 white male rats after inhalation exposure to luminophores, containing different levels of lead phtalate, were studied. Based on the analysis of the morphometric indices of the mean bronchial epithelium height, goblet cells amount, nuclei area of the epithelial cells, amount of double nuclei epithelial and hepatic cells, and bile ducts epithelium height in the organs studied, the signs of inflammatory processes emergence were revealed.

*Keywords:* lead phtalate, epithelium, bronchi, hepatic.

### Введение

Распространение опасных токсических веществ, связанное с высокими темпами развития научно-технического прогресса, приводит к увеличению заболеваемости населения, так как жизнедеятельность организма непосредственно связана с окружающей средой и зависит от его компенсаторно-приспособительных возможностей [4, 14]. Многие металлы обладают политропным характером воздействия, в результате чего в патологический процесс включаются такие системы органов, как дыхательная, пищеварительная, сердечно-сосудистая, половая, выделительная и др. [2, 8, 9], что может приводить к развитию хронических воспалительных реакций и возникновению онкологических заболеваний не только у взрослых, но и детей [3, 11, 12].

Опасность контакта человека с ксенобиотиками многократно увеличилась, из-за их использования в различных отраслях металлургической промышленности, сельского хозяйства, а также в процессе изготовления некоторых марок люминофоров, их применяют в светооптической и телевизионной промышленности, в производстве осциллографических и радиолокационных электронно-лучевых трубок, электронно-оптических преобразователей (приборы ночного видения) и

т.п. Широкое распространение получили люминесцентные вещества, применяемые при изготовлении светящихся красок самого различного назначения (дорожно-транспортные указатели, маскировочные и декоративные сооружения и др.). Диапазон применения люминофоров и веществ, производимых на их основе с каждым годом расширяется. Отсутствие в доступной литературе данных, касающихся воздействия люминофора с содержанием фталата свинца на ткани легкого и печени, определило цель и задачи данного исследования.

### Материал и методы исследования

105 беспородных лабораторных белых крыс-самцов были разделены на группы и подвергались хронической ингаляционной экспозиции пылью люминофора с содержанием фталата свинца в трех концентрациях: минимальной (МК – 0.5 мг/м<sup>3</sup>), средней (СК – 5 мг/м<sup>3</sup>) и высокой (ВК – 50 мг/м<sup>3</sup>). В первой серии опыта животные подвергались воздействию люминофора в указанных концентрациях на протяжении 4 месяцев. Во второй серии опыта после прекращения введения веществ часть животных дополнительно наблюдалась в течение месяца (табл. 1). Общая продолжительность хронического эксперимента составила 5 месяцев.

Таблица 1

**Характеристика групп животных в эксперименте**

Группа	Вещество	Концентрация	Сроки эксперимента
1	Контроль	Контроль	5 месяцев
2	Фталат свинца	Минимальная – 0.5 мг/м <sup>3</sup>	4 месяца
3	Фталат свинца	Средняя – 5 мг/м <sup>3</sup>	4 месяца
4	Фталат свинца	Высокая – 50 г/м <sup>3</sup>	4 месяца
5	Фталат свинца	Минимальная – 0.5 мг/м <sup>3</sup>	4+1 месяц
6	Фталат свинца	Средняя – 5 мг/м <sup>3</sup>	4+1 месяц
7	Фталат свинца	Высокая – 50 г/м <sup>3</sup>	4+1 месяц

Таблица 2

**Масса тела экспериментальных животных (г), М±m**

Группа	Первая серия опыта (4 месяца)	Вторая серия опыта (4+1 месяц)
Контроль	196.0±7.4	196.0±7.4
Минимальная концентрация	205.8±6.7	192.7±5.3
Средняя концентрация	231.6±6.1*	203.6±5.0
Высокая концентрация	262.8±7.7*	235.8±9.6*

Примечание: достоверность различий \* – при  $p < 0.05$ .

Для изучения морфологических изменений структурных компонентов бронхиального дерева и печени животных забивали путем мгновенной декапитации под эфирным наркозом. Фрагменты органов фиксировали в 10% нейтральном формалине и заливали в парафин. Серийные парафиновые срезы толщиной 5–7 мкм окрашивали гематоксилином и эозином, гликоген в клетках печени выявляли ШИК-реакцией, липиды – суданом черным по Мак-Манусу. При морфометрическом исследовании в легких изучались следующие параметры: высоту эпителия бронхов среднего калибра (мкм), количество бокаловидных клеток на 100 мкм базальной мембраны, площадь сечения ядер в эпителии бронхов среднего калибра (мкм<sup>2</sup>); в печени – количество двуядерных гепатоцитов (на 100000 мкм<sup>2</sup>), площадь сечения ядер гепатоцитов (мкм<sup>2</sup>), высоту эпителия желчных протоков (мкм). Количественные показатели подвергались обработке с использованием лицензированных пакетов программ “Statistica for Windows V 6.0”, “Statgraf-2007”, “Biostat-2007”, “ВидеоТест-Морфология 5.0” на персональном компьютере Pentium-IV. При морфологических исследованиях была использована микрофотометрическая система с сеткой Автандилова [1].

При статистической обработке полученных данных для каждого параметра вычисляли среднюю величину (М) и стандартную ошибку среднего (m). Харак-

теристики выборок приведены в соответствии с М±m, и расчетам ошибок и отклонений средних величин ( $\sigma$ , “правило трех сигм”). Значимость различий средних величин определялась на основании t-критерия Стьюдента с уровнем высокой степени достоверности при  $p < 0.001$ ; средней степени достоверности при  $p < 0.01$ ; низкой степени достоверности при  $p < 0.05$ . Все полученные в ходе исследования данные являются статистически достоверными и репрезентативными, как с позиций доказательной медицины, так и с позиции аналитического морфофункционального анализа.

**Результаты и их обсуждение**

При взвешивании контрольных и опытных животных выявлено увеличение массы тела при ингаляционном воздействии фталата свинца в средней концентрации в первой серии опыта и высокой концентрации – в обеих сериях эксперимента (табл. 2).

Дистрофические изменения многоядерного мерцательного эпителия бронхов обнаруживаются уже при ингаляции минимальной концентрации люминофора и нарастают с увеличением его дозировки. В цитоплазме эпителиальных клеток содержатся частицы фталата свинца, действие которого нередко приводит к исчезновению ресничек на поверхности мерцательных клеток, в результате чего появляются участки безресничатого эпителия.

Таблица 3

**Изменения морфометрических показателей эпителиальной выстилки бронхов среднего калибра при воздействии различных концентраций фталата свинца**

Экспериментальная серия		Высота эпителия бронхов, мкм	Количество бокаловидных клеток на 100 мкм базальной мембраны	Площадь сечения ядер эпителия бронхов, мкм <sup>2</sup>
Контроль		20.0±0.80	5.0±0.57	15.59±0.57
Фталат свинца МК	4 месяца	17.6±0.69*	6.0±0.35	14.03±0.53
	4+1 месяц	15.5±0.5*	7.0±0.45	14.75±0.74
Фталат свинца СК	4 месяца	14.9±0.49**	8.0±0.37*	12.58±0.26*
	4+1 месяц	13.0±0.25**	7.0±0.45	11.38±0.65* ^
Фталат свинца ВК	4 месяца	13.8±0.36** #	9.0±0.41* #	11.88±0.28* #
	4+1 месяц	12.0±0.15**	8.0±0.96*	10.56±0.45* #

Примечание: достоверность различий: \* – между группами и контролем (\* –  $p < 0.05$ ; \*\* –  $p < 0.01$ ); ^ – между минимальной и средней концентрациями (^ –  $p < 0.05$ ); # – между минимальной и высокой концентрациями (# –  $p < 0.05$ ).

В отдельных участках эпителия наблюдается размножение клеток, в других – пролиферативная активность выражена слабо. В локусах пролиферации эпителиоциты характеризуются картинами дискариоза, гипо- и гиперхроматоза. За счет выраженных воспаления, отека и дистрофических изменений собственной пластинки слизистой оболочки эпителий нередко отслаивается пластами в просвет бронхов. Высота эпителиального пласта варьирует: многорядный призматический эпителий становится однорядным кубическим или плоским. Уменьшение высоты эпителиального пласта можно объяснить уплощением клеток эпителия, восстанавливающего дефекты слизистой оболочки в местах его сращивания в просвет бронха. Введение фталата свинца вызывает достоверное снижение высоты многорядного мерцательного эпителия бронхов среднего калибра по сравнению с контролем под влиянием всех исследуемых доз люминофора в обеих сериях эксперимента.

Возрастает количество бокаловидных клеток мерцательного эпителия бронхов, их секреторная активность усиливается. Достоверное увеличение числа мукоцитов происходит под воздействием средней концентрации фталата свинца в первой серии экспериментальных исследований, при использовании высокой концентрации вещества – в обеих сериях опыта.

Уменьшение площади сечения ядер эпителиоцитов наблюдается при применении средней и высокой концентраций фталата свинца в обеих сериях опыта.

При воздействии люминофора в высокой концентрации наблюдаются случаи

врастания клеток мерцательного эпителия бронхов в собственную пластинку слизистой оболочки с образованием крупных эпителиальных тяжей. В этих участках большинство эпителиоцитов приобретает кубическую форму, не содержит ресничек. В некоторых из них определяются фигуры митоза, дискариоз. Отдельные клетки содержат гиперхромные ядра.

Через месяц после прекращения ингаляционной заправки нарушения в структуре многорядного реснитчатого эпителия сохраняются. Наблюдается пролиферация эпителиоцитов с последующим восстановлением поврежденной поверхности слизистой оболочки за счет образующихся однослойных плоских клеток с дальнейшим переходом их в кубические. Пролиферативные изменения преобладают над дистрофическими. Для клеток многорядного мерцательного эпителия характерны картины дискариоза, гипо- и гиперхроматоза.

Показатели высоты эпителия бронхов, количества бокаловидных клеток и площади сечения ядер эпителия при воздействии различных концентраций фталата свинца в обеих сериях эксперимента представлены в табл. 3.

Выявленные картины выраженного полиморфизма мерцательного эпителия воздухоносных путей, обусловленные ингаляционным воздействием фталата свинца (пролиферация эпителиоцитов, изменение высоты эпителиального пласта вплоть до однослойного плоского, дискариоз, гипо- и гиперхроматоз), а также нередкие случаи врастания пролиферирующего эпителия бронхов в подлежащую соединительную ткань, не нашли

Таблица 4

**Морфометрические изменения печени крыс при воздействии фталата свинца в первой серии опытов**

Экспериментальная серия		Количество двуядерных гепатоцитов на 100 000 мкм <sup>2</sup>	Площадь сечения ядер гепатоцитов, мкм <sup>2</sup>	Высота эпителия желчных протоков, мкм
Контроль		72.12±0.19	29.72±1.32	4.61±0.16
Фталат свинца МК	4 месяца	83.14±0.35	30.52±1.67	4.91±0.22
	4+1 месяц	90.21±0.24	31.98±1.21	4.74±0.14
Фталат свинца СК	4 месяца	134.21±2.12*** &&&	31.68±1.04	5.01±0.16
	4+1 месяц	140.51±1.42*** &&&	32.41±1.01	4.94±0.16
Фталат свинца ВК	4 месяца	160.18±2.25***^^^###	32.44±1.11	5.65±0.23
	4+1 месяц	168,61±1,81***^^^###	34.25±1.12	5.21±0.22

*Примечание:* достоверность различий: \* – между группами и контролем (\*\*\*p<0.001); ^ – между средней и высокой концентрациями (^^^p<0.001); # – между минимальной и высокой концентрациями (### p<0.001);& – между минимальной и средней концентрациями (&&& p<0.001).

подтверждения в доступной литературе. Однако, некоторые авторы отмечают способность эпителия воздухоносных путей к метаплазии в многослойный [6, 10].

При исследовании печени в первой серии опыта нами отмечена гипохромность эпителия междольковых желчных протоков, содержащего полиморфные гипертрофированные ядра. В цитоплазме клеток, в просветах желчных протоков и окружающей их соединительной ткани располагаются частицы фталата свинца. Наблюдается интенсивная пролиферация эпителиоцитов желчных протоков в виде тяжелей, врастающих в окружающую их соединительную ткань. Происходит образование очагов некроза. Деструктивно измененные гепатоциты имеют оксифильную, гомогенную цитоплазму. Наряду с деструктивными изменениями отмечаются регенерационные процессы, характеризующиеся гипертрофией клеток, а также увеличением размеров их ядер, повышением возрастом численности двуядерных гепатоцитов, которые достигали значимых различий при ингаляционном введении средней и высокой концентраций фталата свинца в обеих сериях опыта. В цитоплазме гепатоцитов наблюдаются неравномерное распределение гликогена, выраженные зернистая, мелкокапельная и крупнокапельная жировая, а также гидропическая дистрофии. Клетки характеризуются явлениями гипо- и гиперхроматоза. Нередко хроматин располагается по периферии, центральная часть остается светлой. Ядра гепатоцитов крупнее на периферии по сравнению с

клетками, расположенными в центральных отделах классической печеночной дольки. Наблюдается вакуолизация ядер.

Вблизи очагов некроза гепатоцитов выявляются участки регенерации, которая, очевидно, осуществляется путем эндомитоза с последующей двусторонней глубокой перетяжкой ядра. Отмечается наличие клеток печени с фрагментированными ядрами.

Через месяц после прекращения ингаляции патологические процессы в печени по сравнению с первой серией опытов уменьшаются, однако, по сравнению с контролем они остаются достаточно выраженными. Изменения структурных компонентов органа во второй серии опыта характеризуются пролиферацией эпителия желчных протоков с образованием эпителиальных почек, врастающих в соединительную ткань. В эпителиальных клетках наблюдаются amitotические перешнуровки ядер. Междольковые желчные протоки выстланы однослойным кубическим эпителием с крупными, резко гипертрофированными гипохромными полиморфными ядрами. В гепатоцитах отмечается зернистая, жировая и гидропическая дистрофии. Выявляется пикноз ядер, встречаются фигуры митоза, выражены ядерный полиморфизм. Морфометрические показатели, установленные нами в процессе экспериментальных исследований, отражены в табл. 4.

В результате токсического ингаляционного воздействия фталата свинца и сосудистых нарушений в паренхиме печени развиваются воспалительные и де-

структивные изменения, сопровождаемые зернистой, гидропической и жировой дистрофиями. Жировая дистрофия носит характер мелкокапельной, реже встречается крупнокапельная. Наши данные нашли подтверждение в работах других авторов по изучению токсического действия свинца на печень [5, 13]. Воздействие люминофора с содержанием фталата свинца приводит к нарушению углеводного обмена, о котором можно судить по резкому снижению содержания гликогена в гепатоцитах, его неравномерному распределению, что подтверждается экспериментальными данными других авторов по изучению соединений свинца [7].

Нужно отметить, что в изученной нами литературе отсутствуют данные об изменениях в печени после прекращения ингаляционного воздействия фталата свинца.

### Заключение

При хронической ингаляционной заправке крыс пылью люминофора, содержащего фталат свинца, в легких отмечаются дистрофические процессы, сопровождающиеся развитием хронического воспаления. Структурная перестройка многорядного мерцательного эпителия бронхов среднего калибра характеризуется снижением средней высоты эпителиального пласта, увеличением количества бокаловидных экзокриноцитов и уменьшением площади сечения ядер эпителиоцитов. В результате интенсивного воспаления и отека собственной пластинки слизистой оболочки бронхов наблюдается гибель участков многорядного мерцательного эпителия с десквамацией его в просвет бронхов. Регенерация эпителия осуществляется за счет неповрежденных участков эпителиальной выстилки с образованием однослойного плоского эпителия, постепенно переходящего в однослойный кубический и, далее, – в многорядный мерцательный.

Морфологические изменения в печени проявляются в виде нарушений кровообращения, прогрессирующих соответственно возрастанию концентрации вещества и вызывающих развитие зернистой, гидропической и жировой дистрофий гепатоцитов, вплоть до образования очаговых некрозов.

Через 30 дней после прекращения ингаляционного воздействия люминофора патоморфологические изменения в

легких и печени сохраняются, что является свидетельством продолжающихся хронических воспалительных процессов.

### Список литературы

1. Автандилов Г.Г. Медицинская морфометрия / Г.Г. Автандилов. М., 1990. 384 с.
2. Ахметжанова Б.Т. Патоморфологические исследования легких, печени и почек у экспериментальных животных при совместном действии угольно-породной пыли и физической нагрузке / Б.Т. Ахметжанова, В.Н. Бесков, Л.Т. Базелюк // Медицина труда и пром. экология. 2005. № 4. С. 42–45.
3. Влияние атмосферных выбросов коксохимического производства на заболеваемость злокачественными новообразованиями / С. А. Мун [и др.] // Гигиена и санитария. 2008. № 3. С. 11–14.
4. Загрязнение свинцом окружающей среды в Улан-Баторе и состояние здоровья детей / В.Б. Дорогова [и др.] // Гигиена и санитария. 2008. № 4. С. 8–9.
5. Захлабаева В.В. Морфофункциональные изменения печени животных под воздействием ионизирующего излучения и солей тяжелых металлов / В.В. Захлабаева // Тавр. медико-биол. вестн. 2006. Т. 9, № 3. Ч. I. С. 66–69.
6. Коган Е.А. Цитогенетические варианты дисрегенераторных и предраковых изменений эпителия при хронических воспалительных заболеваниях легких / Е.А. Коган, Н.Б. Парамонова, С.А. Демур // Арх. патологии. 2003. № 4. С. 12–17.
7. Лебедев С.В. Морфофункциональное состояние печени животных при разной обеспеченности рациона микроэлементами / С.В. Лебедев, Е.А. Сизова // Сельскохозяйственная биология. 2008. № 2. С. 115–117.
8. Некоторые особенности патологии сердечно-сосудистой системы, возникающей при воздействии соединений, содержащих свинец и медь / Г.А. Гудзовский [и др.] // Медицина труда и пром. экология. 2006. № 8. С. 32–36.
9. Никитин А.И. Гормоноподобные ксенобиотики и их роль в патологии репродуктивной функции человека / А.Н. Никитин // Экология человека. 2006. № 1. С. 9–23.
10. Феномен нестабильности бронхиального эпителия при хронической патологии легких / Г.И. Непомнящих [и др.] // Бюл. эксперим. биологии и медицины. 2000. № 4. С. 47–474.
11. Экологическая обусловленность злокачественных новообразований у детей в Воронежской области / Н.М. Пичужкина [и др.] // Экология человека. 2009. № 4. С. 8–14.

12. Экспериментальное испытание комплекса средств биологической защиты организма от канцерогенного действия комбинации экотоксинов / Б.А. Кацнельсон [и др.] // Токсикол. вестн. 2007. № 3. С. 15–20.
13. Amelioration of lead toxicity rat liver with Vitamin C and silymarin supplements / M. G. Shalan Mostafa [et al.] // Toxicology. 2005. Vol. 206, № 1. P. 1–15.
14. Carruthers C.M. Critical window of male reproductive tract development in rats following gestational exposure to di-n-phthalate / C.M. Carruthers, P.M. Foster // Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol. 2005. Vol. 74, №3. P. 277–277.

#### **Информация об авторах**

**Пискарева Евгения Ивановна** – канд. мед. наук, доцент кафедры гистологии ГБОУ ВПО “Ставропольский государственный медицинский университет” Минздрава России. 355017, г. Ставрополь, ул. Мира, 310. ivga.stgma@mail.ru

**Здорнова Олеся Владимировна** – канд. мед. наук, ассистент кафедры гистологии ГБОУ ВПО “Ставропольский государственный медицинский университет” Минздрава России. 355017, г. Ставрополь, ул. Мира, 310. zovst@yandex.ru

**Радцева Галина Львовна** – канд. мед. наук, доцент, зав. кафедрой гистологии ГБОУ ВПО “Ставропольский государственный медицинский университет” Минздрава России. 355017, г. Ставрополь, ул. Мира, 310. gadcev@gmail.com

**Душко Светлана Анатольевна** – канд. мед. наук, доцент, доцент кафедры госпитальной терапии ГБОУ ВПО “Ставропольский государственный медицинский университет” Минздрава России. 355017, г. Ставрополь, ул. Мира, 310.

Поступила в редакцию 31.03.2015 г.