

Статья поступила в редакцию 2.09.2017 г.

Михайлова Н.Н., Бондарев О.И., Бугаева М.С.

Научно-исследовательский институт комплексных проблем гигиены и профессиональных заболеваний,
Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей –
филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России,
г. Новокузнецк, Россия

ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ СОСУДОВ СЕРДЦА И ЛЕГКИХ ПРИ ПНЕВМОКОНИОЗЕ

Предмет исследования – патоморфологические изменения сосудов сердца и легких при пневмокониозе.

Цель исследования. Изучение морфологических изменений стенки сосудов сердца и легких в динамике развития пневмокониотического процесса.

Методы исследования. Осуществлено гистологическое и морфометрическое исследование аутопсийного материала сосудов сердца и легких, полученного при проведении 60 судебно-медицинских экспертиз шахтеров, имевших различный стаж работы. Для исследования ранних морфологических изменений сосудов сердечной мышцы и легких, развивающихся при длительном воздействии пылевого фактора, проведен эксперимент на белых лабораторных крысах-самцах, которые подвергались ингаляционному воздействию в затравочной камере угольно-породной пыли угля марки газово-жирный. Общая продолжительность эксперимента составила 12 недель.

Основные результаты. В условиях длительного воздействия на организм угольно-породной пыли в сосудах сердца и легких отмечалось формирование однотипных патологических изменений в виде эндотелиоза, гипертрофии медиального слоя, утолщения стенки, периваскулярного фиброза. Данные нарушения начинали отмечаться у шахтеров, имевших стаж работы в подземных условиях более 5 лет, и прогрессировали с увеличением стажированности, приводя к ремоделированию сосудов различного диаметра. Аналогичные нарушения структуры сосудов сердца и легких формировались при экспериментальном моделировании пневмокониоза. Морфологические изменения начинали развиваться после 3-й недели воздействия угольно-породной пыли и достигли максимальной степени выраженности к 12-й неделе эксперимента.

Область применения. Полученные результаты диктуют необходимость определения ранних изменений в сосудах сердечной мышцы и легких для своевременной диагностики и профилактики формирующихся нарушений.

Заключение. Длительное воздействие угольно-породной пыли является фактором риска развития морфологических нарушений в сосудах сердца и легких.

Ключевые слова: пневмокониоз; сосуды сердечной мышцы; сосуды легких; эндотелиоз.

Mikhailova N.N., Bondarev O.I., Bugaeva M.S.

Research Institute for Complex Problems of Hygiene and Occupational Diseases,
Novokuznetsk State Institute of Advanced Doctor Training –
a branch of the «Russian Medical Academy of Continuing Vocational Education», Novokuznetsk, Russia

PATHOMORPHOLOGICAL CHANGES IN THE VESSELS OF THE HEART AND THE LUNGS IN PNEUMOCOCONIOSIS

Subject – pathomorphological changes in the vessels of the heart and the lungs in pneumoconiosis.

Objective. The study of the morphological changes in the wall of the vessels of the heart and the lungs in the dynamics of the development of the pneumoconiotic process.

Methods. A histological and morphometric study of the autopsy material of the heart and lung vessels that was obtained in carrying out 60 forensic tests of the miners who had different length of the work was carried out. To study the early morpho-

logical changes in the vessels of the cardiac muscle and of the lungs that develop with prolonged exposure to a dusty factor an experiment was carried out on white laboratory male rats, which were exposed to inhalation of the coal-rock dust of the gas fatty type in a priming chamber. The total duration of the experiment was 12 weeks.

Main results. In the conditions of the prolonged exposure to coal-rock dust on the body in the vessels of the heart and the lungs we observed the formation of similar pathological changes in the form of endotheliosis, hypertrophy of the medial layer, thickening of the wall, perivascular fibrosis. These disturbances began to be noted in the miners who had worked in underground conditions for more than 5 years and progressed with an increasing of the length of the work that led to the remodeling of the vessels of different diameters. Similar disorders of the structure of the vessels of the heart and of the lungs were formed during the experimental pneumoconiosis modeling. Morphological changes began to develop after 3 weeks of exposure to coal-rock dust and reached a maximum degree of expression by the 12th week of the experiment.

Area of application. The results dictate the need to determine the early changes in the vessels of cardiac muscle and lungs for timely diagnosis and prevention of emerging disorders.

Conclusions. The long-term exposure to coal-rock dust is a risk factor for the development of morphological disturbances in the vessels of the heart and lungs.

Key words: *pneumoconiosis; vessels of cardiac muscle; vessels of lungs; endotheliosis.*

По данным Всемирной организации здравоохранения в 2010 г. по уровню смертности от патологий органов кровообращения Россия занимала место в группе наиболее неблагополучных стран [1]. Патология гемодинамической системы с изменением структуры сосудистой стенки часто рассматривается в качестве пускового механизма развития многих патологических изменений. В литературе последних лет большое внимание уделяется изменениям эндотелиального слоя сосудов, вошедшим в терминологическую группу эндотелиозов. Профессиональные факторы могут спровоцировать повреждение эндотелия, при этом создается относительно устойчивый дисбаланс вазоактивных веществ, в результате чего развиваются условия для развития сосудистой недостаточности, приводящие впоследствии к основному патогенетическому механизму повреждения ткани внутренних органов с провоцирующей фиброгенной дегенерацией. Поврежденные эндотелиальные клетки обуславливают дисфункцию многих систем организма с развитием органной недостаточности [2, 3]. Изменение морфогистоструктуры сосудов, так называемое ремоделирование, связано не только с различными факторами риска развития поражения сосудов органов-мишеней, но и долгосрочными изменениями во всей сосудистой системе, приводящими на начальных стадиях к функциональным малозаметным нарушениям органов, а в дальнейшем — к грубым органным перестройкам с неполноценностью того или другого органа.

Доказано, что эндотелиальный компонент занимает видное место в вегетативной функции и может оказывать определенное влияние на кровеносный сосуд. Материалы исследований последнего времени дают основания считать, что эндотелий модулирует реактивность гладких миоцитов сосудистой стенки. Модулирующее влияние эндотелия на гладкие миоциты не только с помощью химических, но и механических факторов осуществляется различными пу-

тами, среди которых, по общей оценке, ведущее значение имеют миоэндотелиальные контакты. Эндотелиальные клетки рассматриваются как матричная зона практически любого органа, как источник его репаративных процессов. Реализация этих возможностей может быть доказана благодаря наличию в эндотелиальном слое клеток, способных к пролиферации и дифференцировке в другие гистогенетические генерации с изменением морфофенотипа клеток. По мнению отечественных и зарубежных исследователей, изменения эндотелия сопровождаются возникновением дезорганизации сосудистого гистона с повреждением сосудистой стенки, сопровождаемая изменением молекул клеточной кооперации [4-6].

В связи с этим огромное значение приобретает расширение представления о патогенезе органных изменений у работников угольной промышленности, более точная идентификация, прогнозирование и доклиническая диагностика сосудистых факторов риска, что, несомненно, может способствовать разработке целенаправленных мер ранней диагностики поражений и профилактики заболеваний, связанных с пылевым фактором.

В связи с этим **целью** настоящей работы явилось изучение морфологических изменений стенки сосудов сердца и легких в динамике развития пневмоко-ниотического процесса.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Осуществлено гистологическое и морфометрическое исследование сердечной и легочной ткани 60 случаев судебно-медицинских экспертиз шахтеров, погибших в техногенной катастрофе, которые проходили периодические медицинские осмотры и были признаны годными к работе. Средний возраст шахтеров находился в пределах 22-64 лет ($39,3 \pm 2,1$), стаж работы во вредных условиях — 0,5-30 лет ($16,4 \pm 2,0$).

Все шахтеры искусственно были разделены на группы по возрасту. К I группе были отнесены лица, имеющие подземный стаж работы от 5 до 9 лет ($n = 15$), ко II — стаж от 10 до 20 лет ($n = 21$), в III группу вошли шахтеры со стажем работы более 20 лет ($n = 24$).

Группа контроля была сформирована из 25 судебно-медицинских экспертиз погибших при автодо-

Корреспонденцию адресовать:

МИХАЙЛОВА Надежда Николаевна,
654041, г. Новокузнецк, ул. Кутузова, д. 23,
ФГБНУ «НИИ КППЗ».
Тел.: +7-903-908-38-59.
E-mail: napmih@mail.ru

рожной катастрофе мужчин г. Новокузнецка, находившихся в возрасте не старше 30 лет и не имевших органичной патологии.

Для гистологического и морфометрического исследования использовался аутопсийный материал, представленный участками сердечной мышцы и легочной ткани с фрагментами гемодинамической системы.

С целью изучения ранних морфологических изменений сосудов (артерий) сердечной мышцы и легких, формирующихся при длительном вдыхании угольно-породной пыли (УПП), проведен эксперимент на белых лабораторных крысах-самцах 2 групп: опытной ($n = 90$) и контрольной ($n = 45$). Животные опытной группы подвергались ингаляционному воздействию в затравочной камере УПП угля марки газово-жирный с размером пылевых частиц до 5 микрон в средней концентрации 50 мг/м^3 . Запыление проводили 5 раз в неделю по 4 часа в интермиттирующем режиме. Общая продолжительность эксперимента составила 12 недель. Контрольные животные находились в равной по объему камере, где поддерживался тот же режим температуры и воздухообмена, но без поступления УПП. Для гистологического исследования морфологических изменений сосудов сердца и легких у крыс экспериментальной и контрольной групп через 1, 3, 6, 9 и 12 недель эксперимента, после декапитации, которую проводили под эфирным наркозом, забирали фрагменты легких и сердца.

Эксперименты проводили в соответствии с международными правилами Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и иных целей «Guide for the Care and Use animals» (Страсбург, 1986), «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных» (приложение к приказу МЗ № 755 от 12.08.1977; приказ № 1179 от 10.10.83).

Приготовление гистологических образцов тканей было стандартным. Кусочки органов фиксировали в нейтральном 12 % формалине. Далее материал промывали, обезжовивали в спиртах возрастающей концентрации. Для гистологической окраски тканей применялись основные и дополнительные красители: окраски гематоксилин-эозином, пикрофуксинном по Ван-Гизону, азаном по Гайденайну, трехцветной окраской по Массону, окраской по Вейгерту и Гомори. Микроскопирование и микрофотосъемка гистологических препаратов проводились с помощью микроскопа Olympus CX31 RBSF (Германия) при увеличении окуляра 10×20 и объектива 20, 40 и 100 с водной и масляной иммерсией.

Морфометрические измерения сосудов сердца и легких шахтеров проводились с использованием программы Bio Vision 4.0 серии. В сосудах сердца изме-

ряли площадь клеток эндотелиального слоя, толщину стенки сосудов, толщину периваскулярного фиброза. В сосудах легких — толщину эндотелия, гладкомышечного слоя и периваскулярного фиброза. Линейные размеры в гистологических образцах измеряли многократно, в среднем 10 раз, в связи с чем количество измерений в несколько раз превышало количество исследуемых объектов.

Морфометрического измерения гемодинамических структур в эксперименте не проводилось. Степень выраженности изменений в сосудах сердца и легких опытной группы животных оценивалась полуколичественным методом по балльной системе: 0 баллов — отсутствие изменений, 1 балл — минимальные, 2 балла — умеренно выраженные, 3 балла — выраженные изменения.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью пакета программ Statistica 6.0. Определяли средние значения показателей (M) и стандартные ошибки среднего значения ($\pm m$). Нормальность распределения количественных признаков проверяли с помощью W-критерия Шапиро-Уилка. При нормальном распределении значений переменной различие между группами оценивали по t-критерию Стьюдента. Различия между выборками считались достоверными при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Гистологические и морфометрические исследования сосудов сердца шахтеров, имевших стаж работы от 5 до 9 лет, показали развитие гипертрофии эндотелиальных клеток с признаками увеличения ядерного компонента клетки и гиперхромии ядра, отмечалось взбухание клеток в просвет сосудов с явлениями ядерной дезориентации по отношению к их стенке, что приводило к увеличению общей площади эндотелиоцитов (табл. 1). Ядра эндотелиоцитов имели различную плотность, контуры кариолеммы были неровные, частично размытые. Нередко рядом с измененными клетками располагались мелкие зоны с признаками отека и фенестрации, сопровождающиеся деструкцией цитолеммы и кариолеммы. Данные признаки вероятнее всего свидетельствовали о возрастании функциональной активности внутриклеточных структур эндотелиоцитов в условиях повышенной пылевой нагрузки. Отмечалось увеличение общей толщины стенки самих сосудов, в большей степени из-за гипертрофических изменений медиальной оболочки (табл. 2). Аналогичные изменения всех структур кардиососудов наблюдались у экспериментальных животных, подвергающихся воздействию УПП на протяжении 3-6 недель (1 балл).

Сведения об авторах:

МИХАЙЛОВА Надежда Николаевна, доктор биол. наук, профессор, зам. директора по научной работе, зав. лабораторией экспериментальных гигиенических исследований, ФГБНУ «НИИ КППЗ», г. Новокузнецк, Россия. E-mail: narmih@mail.ru

БОНДАРЕВ Олег Иванович, канд. мед. наук, зав. научно-исследовательской лабораторией патологической анатомии, НГИУВ – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, г. Новокузнецк, Россия. E-mail: gis.bondarev@yandex.ru

БУГАЕВА Мария Сергеевна, канд. биол. наук, науч. сотрудник, научно-исследовательская лаборатория патологической анатомии, НГИУВ – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, г. Новокузнецк, Россия. E-mail: bugms14@mail.ru

Таблица 1
Диаметроассоциированные значения площади эндотелиоцитов сосудов сердца (M ± m)
Table 1
Diametrically associated values of the area of endotheliocytes of the heart vessels (M ± m)

Наружный диаметр сосудов (µm)	Площадь эндотелиоцитов сосудов сердца (µm)			
	Группа контроля	I группа шахтеров	II группа шахтеров	III группа шахтеров
<50	25 ± 3,29	32,79 ± 4,72*	54,9 ± 5,43*	41,63 ± 2,99*
>50-<100	32,17 ± 2,59	40,59 ± 3,24*	56,51 ± 4,16*	75,91 ± 6,4*
>100-<200	40,53 ± 3,88	51,17 ± 4,9	79,19 ± 5,42*	89,54 ± 6,63*
>200	52,35 ± 7,62	65,95 ± 9,48	49,56 ± 2,83	82,89 ± 11,46*

Примечание: * - при $p < 0,05$ достоверные различия данных по сравнению с контрольной группой.

Note: * - for $p < 0,05$ reliable data differences compared with the control group.

Таблица 2
Диаметроассоциированные значения толщины стенки сосудов сердца (M ± m)
Table 2
Diametrically associated values of the thickness of the wall of the heart vessels (M ± m)

Наружный диаметр сосудов (µm)	Толщина стенки сосудов сердца (µm)			
	Группа контроля	I группа шахтеров	II группа шахтеров	III группа шахтеров
<50	11,05 ± 0,71	14,25 ± 0,89*	16,25 ± 0,82*	13,91 ± 0,6*
>50-<100	11,22 ± 0,39	14,38 ± 0,49*	19,33 ± 0,7*	19,59 ± 0,58*
>100-<200	16,48 ± 0,71	20,99 ± 0,88*	30,16 ± 1,2*	32,69 ± 1,22*
>200	49,3 ± 1,03	61,63 ± 1,59*	66,2 ± 4,85*	44,78 ± 3,07

Примечание: * - при $p < 0,05$ достоверные различия данных по сравнению с контрольной группой.

Note: * - for $p < 0,05$ reliable data differences compared with the control group.

Таблица 3
Диаметроассоциированные значения толщины периваскулярного фиброза сосудов сердца (M ± m)
Table 3
Diametrically associated values of the thickness of perivascular fibrosis of the heart vessels (M ± m)

Наружный диаметр сосудов (µm)	Толщина периваскулярного фиброза сосудов сердца (µm)			
	Группа контроля	I группа шахтеров	II группа шахтеров	III группа шахтеров
<50	-	25,3 ± 2,36	37,9 ± 3,23	38,53 ± 2,06
>50-<100	-	34,31 ± 1,66	49,02 ± 1,93	59,35 ± 2,41
>100-<200	-	49,36 ± 1,86	75,13 ± 4,45	83,68 ± 3,23
>200	14,33 ± 1,3	41,1 ± 4,12*	93,35 ± 4,75*	57,53 ± 3,85*

Примечание: * - при $p < 0,05$ достоверные различия данных по сравнению с контрольной группой.

Note: * - for $p < 0,05$ reliable data differences compared with the control group.

Стажированность сопровождалась нарастанием вышеупомянутых изменений (табл. 1, 2). При исследовании сосудов сердца шахтеров, имевших стаж работы в подземных условиях от 10 до 20 лет, и в эксперименте на протяжении 6-9 недель, было отмечено незначительное увеличение общего количества эндотелиоцитов и их площади, патологические изменения прогрессировали (табл. 1). В патологический процесс были вовлечены также мышечные волокна средней оболочки, наблюдалось незначительное изменение их гистоструктуры в виде патологической извитости, фрагментации, очагового миолиза. Характерно поражение наружного слоя сосудистой стенки в виде прогрессирующего отека с просветлением и дисконфлексацией цитоплазмы. В различных слоях сосудов появлялась очаговая лимфогистиоцитарная инфильтрация. Степень выраженности данных морфологических изменений у животных экспериментальной группы оценивалась в 2 балла.

Увеличение стажа работы до 20 лет, а также продолжительности воздействия УПП в эксперименте до 12 недель, приводило к развитию значительных изменений в кардиосоудах (3 балла), захватывающих все слои сосудистой стенки (табл. 1, 2).

Развитие периваскулярного фиброза отмечалось во всех исследуемых группах шахтеров. В значительной степени он проявлялся у стажированных лиц и у животных после 12-й недели пылевого воздействия (3 балла), размеры его превосходили толщину стенки сосудов (табл. 3).

Гистологические и морфометрические исследования сосудов легких у шахтеров носили аналогичный изменениям сосудов сердца характер с полной корреляцией линейных размеров в зависимости от диаметра сосудов. Полученные данные можно проследить в таблице 4.

ВЫВОДЫ:

1. Морфологические изменения стенки сосудов, формирующиеся в условиях различной длительности пылевой нагрузки в виде эндотелиоза, диффузной гипертрофии гладкомышечного компонента медиального слоя, утолщения стенки сосуда,

Information about authors:

MIKHAILOVA Nadezhda Nikolaevna, doctor of biology, professor, deputy director on scientific work, head of the laboratory for experimental hygienic researches, Research Institute for Complex Problems of Hygiene and Occupational Diseases, Novokuznetsk, Russia. E-mail: napmih@mail.ru
BONDAREV Oleg Ivanovich, candidate of medical sciences, head of the research laboratory for pathological anatomy, Novokuznetsk State Institute of Advanced Doctor Training – a branch of the Russian Medical Academy of Continuing Vocational Education, Novokuznetsk, Russia. E-mail: gjs.bondarev@yandex.ru

BUGAEVA Mariya Sergeevna, candidate of biological sciences, research associate, the research laboratory for pathological anatomy, Novokuznetsk State Institute of Advanced Doctor Training – a branch of the Russian Medical Academy of Continuing Vocational Education, Novokuznetsk, Russia. E-mail: bugms14@mail.ru

Таблица 4
Диаметроассоциированные значения толщины эндотелия, гладкомышечного слоя
и периваскулярного фиброза в сосудах легких ($M \pm m$)
Table 4
Diametrically associated values of the thickness of the endothelium, smooth muscle layer
and perivascular fibrosis in the vessels of the lungs ($M \pm m$)

Наружный диаметр сосудов (μm)	Толщина эндотелия в сосудах легких (μm)		Толщина гладкомышечного слоя в сосудах легких (μm)		Толщина периваскулярного фиброза (μm)	
	Группа контроля	Группа шахтеров	Группа контроля	Группа шахтеров	Группа контроля	Группа шахтеров
<100	2,13 \pm 0,08	3,51 \pm 0,20	3,17 \pm 0,11	19,45 \pm 0,48	-	17,80 \pm 1,28
>100-<250	2,73 \pm 0,08	3,37 \pm 0,29	6,82 \pm 0,43	23,02 \pm 0,73	-	27,47 \pm 0,79
>250-<500	3,03 \pm 0,08	4,04 \pm 0,24	12,05 \pm 0,36	42,27 \pm 0,78	15,77 \pm 1,05	47,90 \pm 1,11
>500-<1000	2,57 \pm 0,08	4,53 \pm 0,29	29,35 \pm 1,03	51,39 \pm 1,51	28,31 \pm 1,48	87,73 \pm 5,84
>1000	3,34 \pm 83,3	3,21 \pm 0,11	49,39 \pm 3,21	77,73 \pm 3,36	-	113,01 \pm 8,89

- развития периваскулярного фиброза, носят системный характер.
- Изменения в сосудах сердца и легких начинали регистрироваться у шахтеров, имевших стаж работы в подземных условиях от 5 до 10 лет. Данные нарушения приводили не только к морфоструктурной трансформации сосудов различного диаметра, но и к обменно-дистрофическим изменениям высокоспециализированных паренхиматозных элементов с последующими фибропластическими реакциями.
 - Морфологические изменения эндотелиоцитов сосудов сердца и легких могут рассматриваться как зона репаративно-пролиферативных процессов и источник клеток фибропластического ряда, как матрица первичных этиопатогенетических процессов.
 - Однотипные морфологические изменения сосудов сердца и легких в условиях пылевой нагрузки могут говорить об единых патогенетических механизмах развития патологических процессов в этих органах.
 - Развитие экспериментального пневмоконииотического процесса подтверждает существование стадийности в формировании морфологических изменений сосудов сердца и легких. Все морфологические изменения сосудистого компонента сердца и легких были аналогичны полученным при проведении гистологических экспертиз аутопсий и начинали развиваться после 3-й недели воздействия УПП, достигая максимальной степени выраженности к 12-й неделе эксперимента.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Samorodskaya IV. Cardiovascular diseases: principles of statistical accounting in different countries. *Healthcare*. 2009; (7): 23-31. Russian (Самородская И.В. Сердечно-сосудистые заболевания: принципы статистического учета в разных странах //Здравоохранение. 2009. № 7. С. 23-31).
- Palei AC, Spradley FT, Granger JP. Euglycemic hyperinsulinemia increases blood pressure in pregnant rats independent of placental antiangiogenic and inflammatory factors. *Am J Hypertens*. 2013; 26(12): 1445-1451.
- Wagner SJ, Craici IM, Grande JP, Garovic VD. From placenta to podocyte: vascular and podocyte pathophysiology in preeclampsia. *Clin. Nephrol*. 2012; 78(3): 241-249.
- Ara J, Mirapeix E, Arrizabalaga P et al. Circulating soluble adhesion molecules in ANCA-associated vasculitis. *Nefrol Dial Transplant*. 2001; 16: 276-285.
- Karaganova EYa. Penetration of blood-brain barrier in pregnant women, parturient women, fetuses and newborns in EPH-gestosis. Cand. med. sci. abstracts diss. Moscow, 1996. 24 p. Russian (Караганова Е.Я. Проницаемость гематоэнцефалического барьера у беременных, рожениц, плодов и новорожденных при ОПГ-гестозах: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 1996. 24 с.).
- Haller H, Ziegler EM, Volker Homuth et al. Endothelial adhesion molecules and leukocyte integrins in preeclamptic patients. *Hypertension*. 1997; 29. Part 2: 291-296.