

УДК 616.24–091:669.018.674



В.І. Політаєва, В.А. Гуртовий, С.В. Антонюк

Морфологія токсичного кадмієвого альвеоліту в експерименті

Дорожня клінічна лікарня на ст. Дніпропетровськ
Придніпровської залізниці
Клінічна лікарня №19 м. Дніпропетровськ
Міський онкологічний центр м. Дніпропетровськ

Ключові слова: кадмій, токсичний альвеоліт, емфізема легень.

У промислових регіонах України існує значна кількість екопатогенних чинників ушкодження легень [2, 6]. Незначні концентрації шкідливих сполук при тривалому надходженні в організм призводять до розвитку хронічних легеневи хворювань. Серед них істотну роль відіграють кадмій та його сполуки [1, 6]. Кадмій належить до найтоксичніших важких металів, які можуть призводити до значних структурно-функціональних порушень та розвитку інтерстиційних хвороб. Останні є однією з найскладніших проблем пульмонології. Багато питань пато- і морфогенезу цих хвороб досі не вивчено.

Є достатньо даних, які свідчать про несприятливу дію сполук кадмію на паренхіму легень з розвитком інтерстиційного токсичного альвеоліту, емфіземи та пневмосклерозу [1, 7–11]. Однак вони висвітлюють лише окремі ланки пато- і морфогенезу інтерстиційних хвороб. Серед моделей кадмієвого альвеоліту найпоширеніший інтратрахеальний спосіб введення солі кадмію, що призводить до швидкого токсичного ураження легеневої тканини з розвитком запалення та пневмофіброзу і не дає змоги вивчити патологічні зміни в умовах, максимально наближених до виробництва.

Метою дослідження є уточнення деяких механізмів пато- і морфогенезу інтерстиційних хвороб легень на моделі інгаляційного токсичного кадмієвого альвеоліту в експерименті.

Матеріали та методи

Об'єктом дослідження були легені експериментальних тварин. Кадмієвий альвеоліт моделювали інгаляційним введенням 0,1% розчину хлориду кадмію протягом 1 год двічі на тиждень протягом двох місяців за допомогою ультразвукового інгалятора «Thomex L2» (Польща). Експерименти проводили на білих щурах масою 180–200 г, яких утримували на стандартному харчовому раціоні віварію. Моделювання патології та евтаназію тварин проводили з урахуванням вимог біоетики. Експериментальна група складалася з 20 тварин,

контрольна — з 5. Дослідження проводили методами рутинної гістології, електронної мікроскопії та імуногістохімії [3–5].

Шматочки легеневої тканини фіксували нейтральним формаліном, зневоднювали у спиртах зростаючої концентрації, заливали у парафін, виготовляли зрізи та фарбували їх гематоксилін-еозином. Імуногістохімічні дослідження проводили на парафінових зрізах з використанням біотинільованих вторинних антитіл, авідин-біотинової системи, пероксидази хрину та діамінобензидину як хромогену [5]. Проліферативний потенціал клітин респіраторного відділу визначали за допомогою PCNA (DakoCytomation).

Електронно-мікроскопічні дослідження проводили класичним методом [3]. Шматочки легеневої тканини фіксували у глутаровому альдегіді і тетраоксиді осмію, зневоднювали у спиртах та заливали в епон. Напівтонкі зрізи фарбували толуйдиновим синім. Морфологічні зміни в легеневій тканині вивчали за допомогою мікроскопів «Leica DME» та «Axioplan» (Carl Zeiss, Yena) та просвічувального електронного мікроскопа.

Результати та їхнє обговорення

При гістологічному дослідженні спостерігали строкату картину ураження легень. У бронхах відзначено гіперплазію бронхіального епітелію, його десквамацію. Судини були повнокровні. В судинах малого діаметра зафіксовано плазматичне просочування стінок, подекуди фібриноїдні зміни. Периваскулярно виявлено інфільтрацію з макрофагів, гранулоцитів з невеликою кількістю еозинофілів. Частка альвеол емфізематозно розширена, зі стоншенням міжальвеолярних перегородок стрічкоподібної форми, позбавлених ядер (рис. 1). Судини у вогнищах емфіземи були порожніми. В кутах альвеол виявлено масивні клітинні скупчення, представлені переважно альвеолоцитами II типу. На напівтонких зрізах в її цитоплазмі виявлено множинні постсекреторні вакуолі (рис. 2). У просвіті окремих альвеол зафіксо-

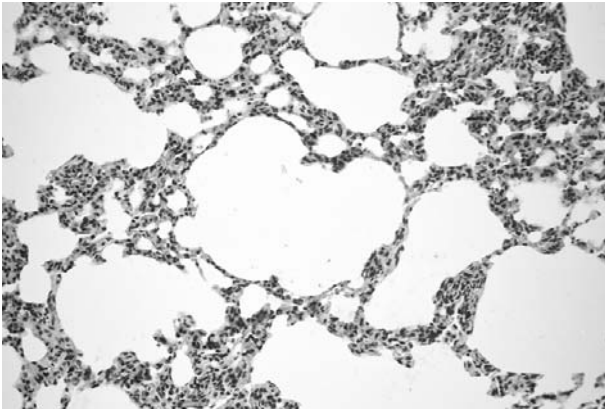


Рис. 1. Хронічна емфізема легень з різким потоншенням альвеолярних стінок та помірними осередковими змінами в міжальвеолярних перегородках. Фарбування гематоксилін-еозином, $\times 200$

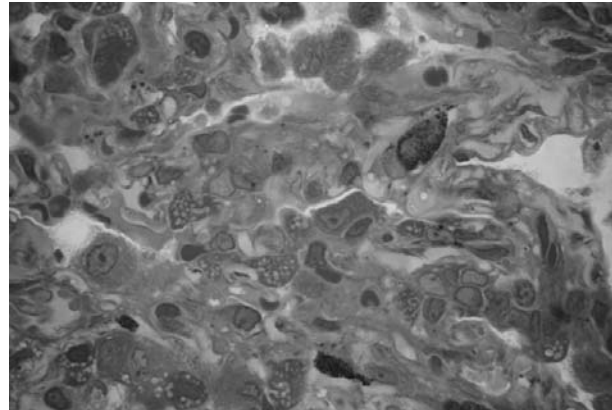


Рис. 2. Велика кількість постсекреторних гранул в альвеолоцитах II типу. Фарбування толуїдиновим синім. Напівтонкий зріз, $\times 1000$

вано накопичення макрофагів з пінистою цитоплазмою, що формували гранульомоподібні структури (рис. 3). Частина альвеолярних перегородок потовщувалася за рахунок проліферації альвеолоцитів II типу. При імуногістохімічному дослідженні в цих ділянках виявлено велику кількість PCNA-позитивних клітин (рис. 4). Значна частина паренхіми легень — у дисталектазу та ателектазу. На тлі повнокров'я спостерігали осередки внутрішньоальвеолярних крововиливів та гемосидерозу. На електронограмах у стані легеневої тканини виявлено склероз інтерстицію, потовщення базальних мембран, зменшення везикуляції цитоплазми альвеолоцитів I типу та ендотеліоцитів.

Таким чином, при хронічній інгаляційній дії 0,1% розчину хлориду кадмію в легенях розвивалися значні зміни, які свідчать про токсичну дію цього металу. Раніше нами було проведено дослідження хронічного впливу на легені 0,01% розчину солі кадмію [1]. При порівнянні можна зробити

висновок, що розвиток запальних змін перебуває в прямій залежності від концентрації солі кадмію. Збільшення надходження сполук важкого металу призводить не тільки до інтерстиційного альвеоліту та хронічної емфіземи легень, а й до розвитку макрофагальних гранулом та, як наслідок, до осередкового пневмофіброзу. Накопичення макрофагів у просвіті альвеол може бути зумовлено як активацією системи катаболізму сурфактанта легень, оскільки макрофаги є її основним клітинним компонентом, так і порушенням механізмів ендогенного та екзогенного кліренсу важких металів. Морфологічні зміни, виявлені в експерименті, значною мірою збігаються з морфологією токсичних альвеолітів у людей.

Важливу роль у підтримці метаболічних процесів у респіраторному відділі легень відіграє активний транспорт кисню, який, на нашу думку, може забезпечуватися везикулярним транспортом. Отже, ослаблення везикулярного транспорту кризь

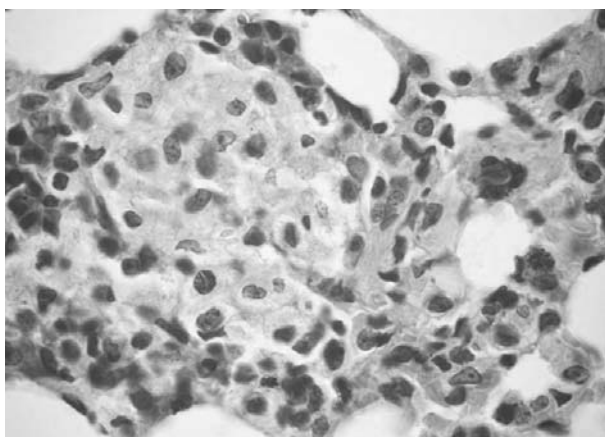


Рис. 3. Накопичення альвеолярних макрофагів у просвіті альвеол та формування макрофагальної гранульоми. Фарбування гематоксилін-еозином, $\times 1000$

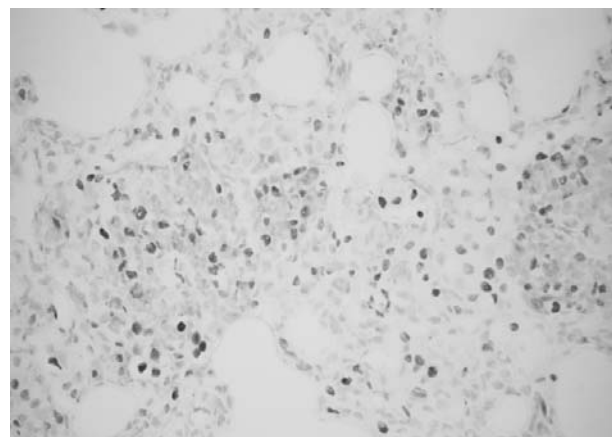


Рис. 4. Виражена проліферативна активність клітин респіраторного відділу легень при хронічній інгаляційній дії 0,1% розчину солі кадмію. Імуногістохімічне дослідження з використанням PCNA та візуалізацією діамінобензидином, $\times 400$

аерогематичний бар'єр може спричинити розвиток дихальної недостатності, яка домінує в клініці інтерстиційних хвороб у людей, що зумовлено порушенням активного транспорту кисню.

Висновки

Запропонована нами інгаляційна модель кадмієвого токсичного альвеоліту може бути використана для вивчення пато- і морфогенезу інтерстиційних хвороб легень. Вираженість змін

у паренхімі легень перебуває в прямій залежності від концентрації важкого металу. На тлі вираженого хронічного запалення у вигляді альвеоліту при надходженні в організм значних концентрацій сполук кадмію розвиваються макрофагальні гранульоми.

Перспективним є подальше вивчення механізмів везикулярного транспорту у паренхімі легень та його ролі у транспорті кисню і розвитку дихальної недостатності.

Література

1. Антонюк С.В. Патоморфологія респіраторного відділу легень за умов дії низьких концентрацій солі кадмію в експерименті // Вісн. морфології. — 2001. — Т. 7, № 1. — С. 33–36.
2. Ершов Ю.А., Плетенева Т.В. Механизмы токсического действия неорганических соединений. — М.: Медицина, 1989. — 272 с.
3. Карупу В.Я. Электронная микроскопия. — К.: Вища шк., 1984. — 208 с.
4. Микроскопическая техника: Руководство / Под ред. Д.С. Саркисова и Ю.Л. Перова. — М.: Медицина, 1996. — 544 с.
5. Руководство по иммуногистохимической диагностике опухолей человека / Под ред. С.В. Петрова и Н.Т. Райхлина. — Казань, 2004. — 456 с.
6. Трахтенберг И.М., Колесников В.С., Луковенко В.П. Тяжелые металлы во внешней среде: Современные гигиенические и токсикологические аспекты. — Минск: Наука і тэхніка, 1994. — 285 с.
7. Chambers R.C., Laurent G.J., Westergren-Thorsson G. Cadmium inhibits proteoglycan and procollagen production by cultured human lung fibroblasts // *Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol.* — 1998. — Vol. 19, N 3. — P. 498–506.
10. Tatrai E., Brozik M., Naray M. et al. Combined pulmonary toxicity of cadmium chloride and sodium diethyldithiocarbamate // *J. Appl. Toxicol.* — 2001. — Vol. 21, N 2. — P. 101–105.
8. Dervan P.A., Hayes J.A. Peribronchiolar fibrosis following acute experimental lung damage by cadmium aerosol // *J. Pathol.* — 1979. — Vol. 128, N 5. — P. 143–149.
9. Lin C.J., Yang P.C., Hsu M.T. et al. Induction of pulmonary fibrosis in organ-cultured rat lung by cadmium chloride and transforming growth factor-beta1 // *Toxicol.* — 1998. — Vol. 127, N 1–3. — P. 157–166.
11. Yamada Y., Damiano V.V. Al-ling Trang Neitrofil degranulation in cadmium-chloride-induced acute lung inflammation // *Am. J. Pathol.* — 1982. — Vol. 109, N 2. — P. 145–156.

В.И. Политаева, В.А. Гуртовой, С.В. Антонюк

Морфология токсического кадмиевого альвеолита в эксперименте

Проведено комплексное морфологическое (гистологическое, электронно-микроскопическое и иммуногистохимическое) исследование легких в эксперименте при длительном ингаляционном воздействии 0,1% раствора соли кадмия. Выявлены значительные морфологические изменения в легких, проявляющиеся токсическим альвеолитом, хронической эмфиземой легких, формированием макрофагальных гранулем, дис- и ателектазами в зависимости от длительности воздействия и концентрации тяжелого металла. Высказано предположение о роли везикулярного транспорта в развитии дыхательной недостаточности.

V.I. Polytaeva, V.A. Gurtoviy, S.V. Antonyuk

The morphology of toxic cadmium alveolitis in an experiment

The complex morphological investigation of lung tissue (routine histology, electron microscopy, immunohistochemistry) has been held on a rat model after prolonged inhalation of 0.1% cadmium chloride. The significant morphologic changes has been revealed that became apparent as toxic alveolitis, chronic emphysema, formation of macrophage granulomas, distelectasis and atelectasis depending on the exposure duration and concentration of the heavy metal. It was suggested that lung vesicular transport may play role in the development of respiratory failure.