

Структурные особенности хронических воспалительных реакций в легких

Г.Г.Кругликов, В.Б.Суслов, Л.М.Лихачева, Н.Б.Странжа, А.П.Эттингер

Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова, НИИ фундаментальных и прикладных биомедицинских исследований, Москва (директор — проф. А.П.Эттингер)

Хронические воспалительные реакции в легких приводят к нарушению кровообращения в микрососудах, вызывающему повышение проницаемости эндотелия, отек и гипоксию интерстициальной ткани и респираторных отделов легких. Воспаление поддерживается постоянной секрецией цитокинов из специфических гранул тучных клеток и эозинофилов. Защитную иммунную реакцию реализует бласттрансформация лимфоцитов в плазматические клетки, секретирующие антитела. При пневмокониозах незавершенный фагоцитоз инородных частиц, постоянное разрушение макрофагов и обогащение ткани продуктами распада стимулируют аутоиммунную реакцию и интенсивность фиброза.

Ключевые слова: хроническое воспаление, проницаемость эндотелия, туберкулез, пневмокониоз

Structural Features of Chronic Inflammatory Reactions in the Lungs

G.G.Kruglikov, V.B.Suslov, L.M.Likhatcheva, N.B.Stranzha, A.P.Oettinger

Pirogov Russian National Research Medical University, Institute for Fundamental and Applied Biomedical Research, Moscow (Director — Prof. A.P.Oettinger)

Chronic inflammatory reactions in the lungs lead to circulatory problems in the microvessels, causing increased permeability of endothelial cells, edema and interstitial tissue hypoxia and respiratory tracts of lungs. Inflammation is kept by constant secretion of cytokines from specific granules of mast cells and eosinophils. Protective immune response is implemented by blast transformation of lymphocytes into plasma cells secreting antibodies. With pneumoconioses incomplete phagocytosis of foreign particles, permanent destruction of macrophages and tissue saturation with decay products stimulate an autoimmune response and the intensity of fibrosis.

Keywords: chronic inflammation, endothelial permeability, tuberculosis, pneumoconiosis

Развитие воспалительных реакций направлено на ликвидацию вызывающих их цитотоксических факторов и восстановление поврежденных тканей. В настоящее время, в связи с развитием промышленности, органы дыхания стали основным путем поступления антигенов в организм. При этом существующие защитные структуры не справляются с массовыми потоками антигенов и пылевых частиц, попадающих в органы дыхания [1, 2].

Факторами, вызывающими хронические воспалительные реакции в легких, могут быть микробы, вирусы, пыльца растений, грибы, микрочастицы, образующиеся при добыче ископаемых, выхлопные газы двигателей, выбросы вулканов и лесных пожаров, пылевые бури, табакокурение и т.д. [3–5].

Помимо названных факторов, во вдыхаемом воздухе всегда присутствуют частицы нанометрового диапазона различного химического состава. Они оказывают токсическое воздействие на клетки, но пока совсем не учитываются при

анализе причин заболевания [6]. Выявление перечисленных агентов является сложной методической задачей, так как они практически всегда воздействуют комплексно, сочетанно с другими факторами. Использование метода электронной микроскопии позволяет выявить значительную часть экзогенных возбудителей и реакции различных клеточных и неклеточных структур легких при выполнении ими защитных функций.

Целью данного исследования было выявление основных защитных механизмов при развитии хронических воспалительных реакций инфекционного и неинфекционного генеза.

Материалы и методы

Материал для исследования хронической обструктивной болезни легких получен с помощью чрезбронхиальной биопсии у 6 больных среднего возраста, не курящих и не имеющих профессионального контакта с производственными минеральными пылями и токсическими веществами. Хроническое воспаление изучали также в туберкулезных гранулемах в операционном материале от 8 больных фиброзно-кавернозной формой туберкулеза.

Экспериментальным воспалением служили развивающиеся пневмокониозы, которые моделировали у белых крыс. Животным интратрахеальным способом вводили в легкие пылевые частицы в дозе 50 мг/мл физраствора. Использовали пылевые образцы кварца, каменного угля, цеолитов, лун-

Для корреспонденции:

Кругликов Герман Григорьевич, доктор биологических наук, профессор кафедры гистологии и эмбриологии педиатрического факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова
Адрес: 117997, Москва, ул. Островитянова, 1
Телефон: (495) 434-4174
E-mail: oett@rsmu.ru

Статья поступила 27.06.2012, принята к печати 31.10.2012

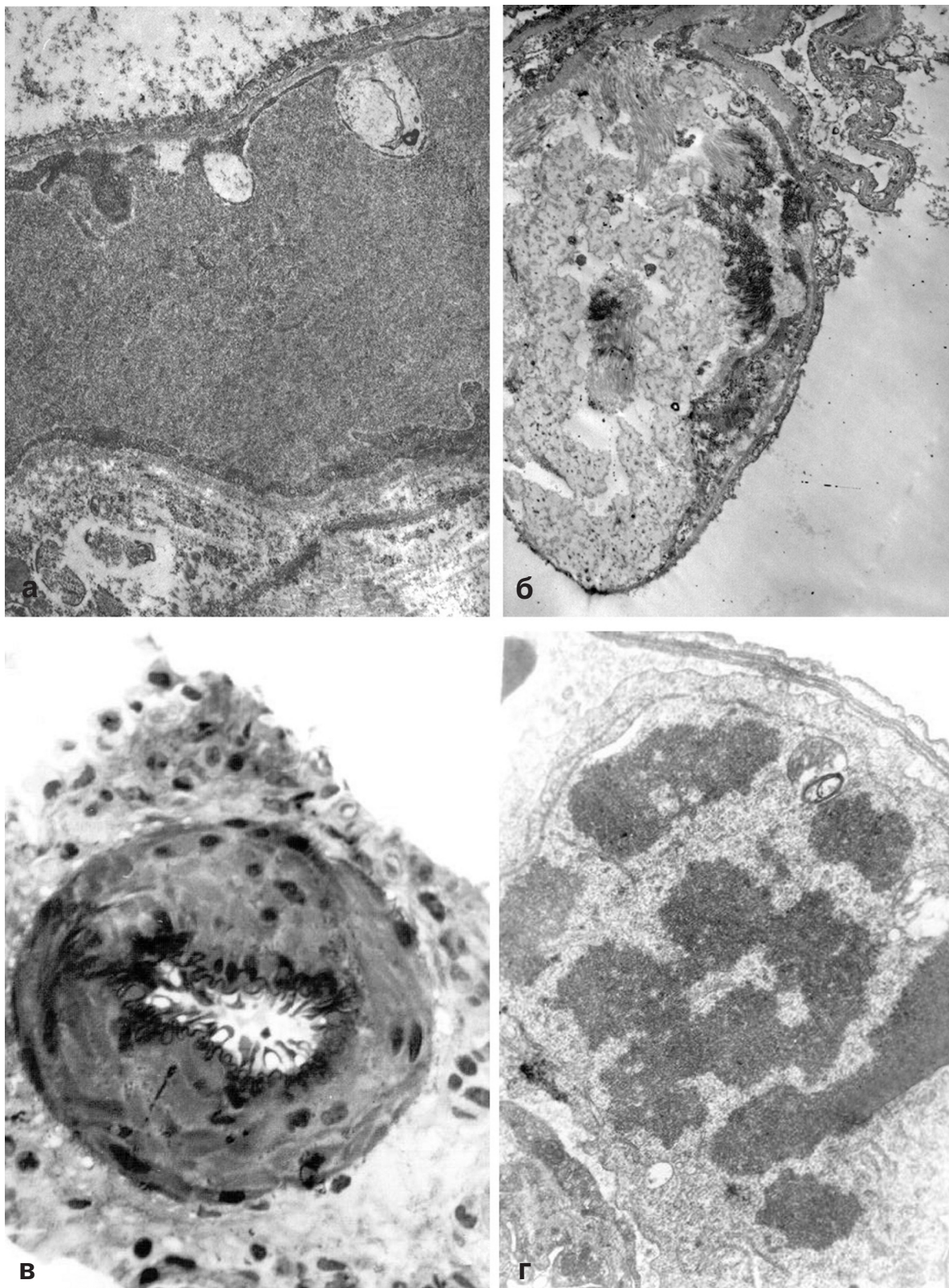


Рис. 1. Структурно-функциональные изменения в азрогематическом барьере: а — деструктивные процессы в эндотелии кровеносного капилляра и альвеолоците I типа; б — облитерация альвеолярного капилляра; в — гипертрофия гладкомышечных клеток в меди артерии малого калибра (окраска гематоксилином и эозином, ув. 300); г — митоз моноцита в просвете альвеолярного капилляра.

ного грунта, доставленного на Землю советскими автоматическими станциями «Луна-16» и «Луна-20». Воспалительную реакцию исследовали через 1–2, 5, 7, 14 сут; 1, 3, 5 мес от начала эксперимента в группах от 16 до 40 животных.

Материал изучали методом световой микроскопии после окраски срезов гематоксилином и эозином для обзорного

анализа и пикрофуксином для выявления коллагеновых волокон, при увеличении 300. Использовали полутонкие срезы и отпечатки легких для цитологического исследования и оценки фагоцитарной активности макрофагов.

Внутриклеточные процессы изучали методом электронной микроскопии на микроскопе HU-12 (Hitachi, Япония).

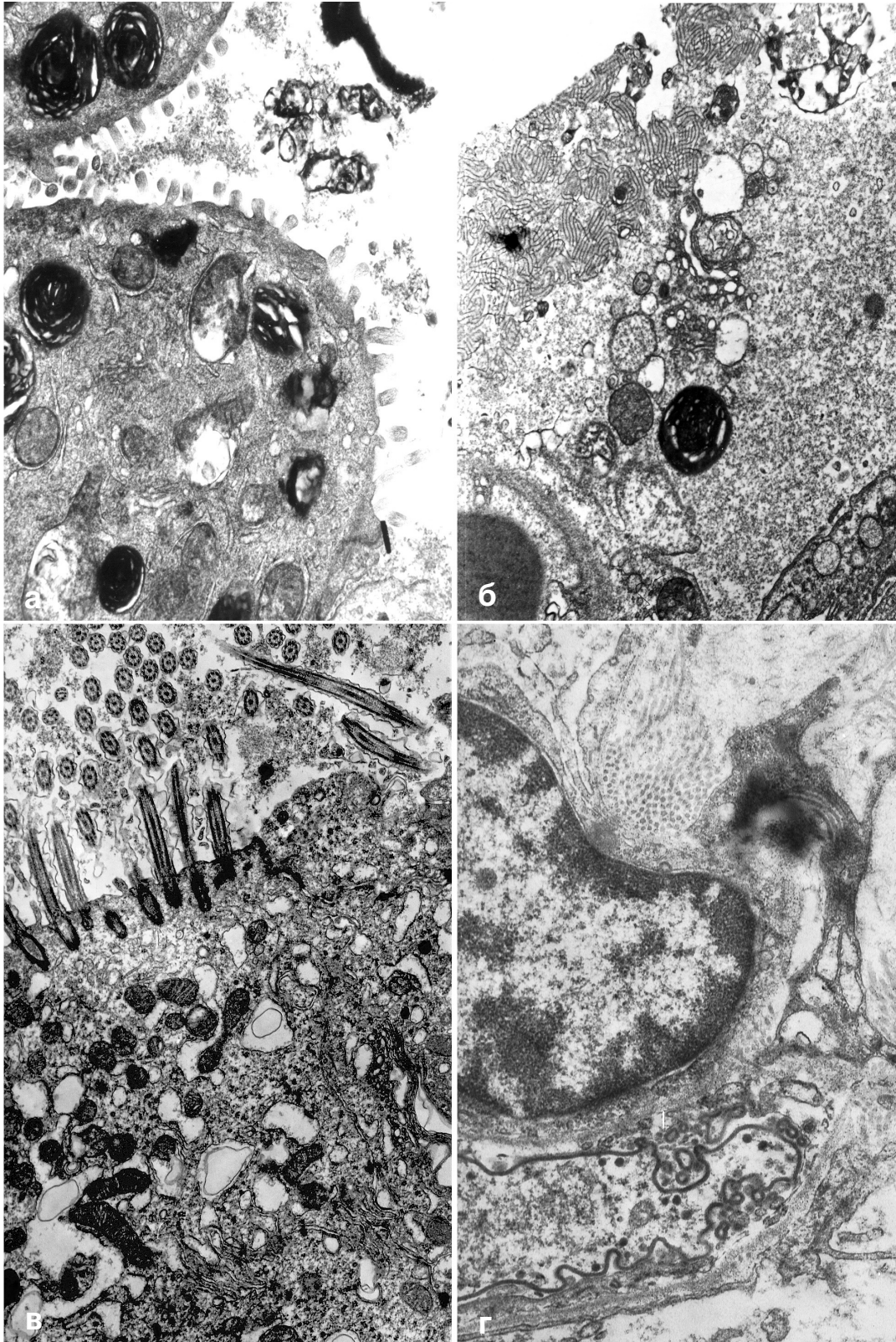


Рис. 2. **Реактивные изменения в клетках:** а — гиперсекреция пластинчатых телец в альвеолоцитах II типа; б — сурфактантный комплекс в альвеоле; в — реснитчатая клетка, десквамация ресничек, деструкция митохондрий в области базальных телец; г — пневмоциты в альвеолярной полости.

Микрокусочки легочной ткани фиксировали 2,5% раствором глутаральдегида и дофиксировали 1% раствором четырехоксида осмия. Материал заливали в эпоксидную смолу «Аралдит». Ультратонкие срезы готовили на ультрамикротоме ЛКВ-3 (Швеция). Исследовали при увеличении 4000–12 000.

Результаты исследования и их обсуждение

Воспалительная реакция при хроническом обструктивном бронхите проявляется нарушением кровообращения в микрососудах слизистой оболочки бронхов и респираторном отделе (рис. 1). Вены и капилляры переполняются клетка-

ми крови, наблюдается остановка кровотока, агглютинация эритроцитов, развитие стаза. Сквозь стенку капилляров происходит повышенная экссудация плазмы пиноцитозными пузырьками и через расширенные контакты эндотелиальных клеток, возникает отек ткани. На поле воспаления среди белков плазмы выявляются фибриновые волокна, характеризующиеся специфической поперечной исчерченностью. Наличие фибриновых волокон указывает на продолжение экссудации плазмы.

В результате эмиграции клеток крови в интерстициальной ткани накапливается большое количество эозинофилов и агранулоцитов крови. Секреция цитокинов эозинофилами и тучными клетками преимущественно протекает по замедленному мерокриновому типу в результате внутриклеточной деструкции специфических гранул. В процессе быстрой дегрануляции (выброс гранул) эозинофилов происходит разрушение клеток. Макрофаги фагоцитируют волокна фибрина и клеточный детрит. В соединительной ткани встречаются группы крупных плазматических клеток с признаками интенсивной секреции.

При изучении легочной ткани на полутонких срезах во круг бронхов встречались колонии пневмококков и палочковидные формы микробов. Электронно-микроскопический анализ выявил деструктивные процессы в клетках аэрогемаического барьера и микрососудах, а в нейтрофильных лейкоцитах, фагоцитирующих кокки, — признаки лизиса и полного переваривания. Кроме того, на поверхности альвеолоцитов, вблизи бронхов, были обнаружены пневмоцисты на разных стадиях развития, осложнявшие воспалительный процесс (рис. 2, г).

В альвеолах, прилежащих к бронхам, в альвеолоцитах II типа выявлено повышенное содержание крупных пластинчатых телец, которые секретировались на альвеолярную выстилку и образовывали мембранные структуры сурфактантного комплекса в качестве защитной компенсаторной реакции (рис. 2, а, б).

Защитно-приспособительные реакции также активизировались в однослойном реснитчатом эпителии, выстилающем поверхность бронхов. Реснитчатые клетки теряли реснички, происходило их замещение большим числом гипертрофированных бокаловидных клеток с хорошо развитым комплексом Гольджи и цитоплазмой, заполненной крупными вакуолями со слизистым секретом, которые при слиянии формировали гигантские пузырьвидные структуры. Вакуоли со слизью постоянно обнаруживали в просвете бронхов вместе с десквамированным эпителием, фибрином, эритроцитами, лейкоцитами и ресничками (рис. 2, в).

Другой защитный механизм проявлялся дифференцировкой однослойного реснитчатого эпителия в многослойный плоский — метаплазией эпителиальной ткани. Образование большого количества слизи бокаловидными клетками и утолщение эпителиального слоя обеспечивало улучшение барьерной функции при проникновении антигенов сквозь эпителиальную выстилку. Однако в связи с замещением реснитчатых клеток бокаловидными происходило нарушение работы очистительного мукоцилиарного аппарата. В клетках эпителия бронхов, альвеол, соединительной ткани и эндотелия микрососудов развивалась деструкция митохондрий (отек, разрушение крист), что служило главным признаком нарушения энергетического обмена и возможной последующей гибели клеток.

Исследование туберкулезных гранул при обострении заболевания выявило активацию клеточных форм. Нарушение кровотока в микрососудах вызывало отек ткани, эмиграцию лейкоцитов и гипоксию. Среди лимфоцитов преобладали клетки с увеличенной цитоплазмой, заполненной рибосомами, полирибосомами, короткими канальцами гранулярной эндоплазматической сети (ГЭПС), и с большим числом крупных отечных митохондрий, т.е. признаками бласттрансформации в молодые плазмоциты. Лимфоциты образовывали кооперации с макрофагами. На периферии гранулемы были расположены гигантские многоядерные клетки, кровеносные капилляры, переполненные большим количеством лейкоцитов, очень крупные плазматические клетки с признаками интенсивной секреции. Плазмоциты формировали группы из 3–5 клеток. В гранулеме отмечено большое число эпителиоидных клеток, которые, возможно, дифференцировались из альвеолоцитов I типа и эндотелиоцитов микрососудов.

Наличие активированных лимфоцитов с признаками бласттрансформации, заполненных множеством канальцев ГЭПС, секреторирующих антитела, и групповое расположение данных лимфоцитов рядом с дифференцированными плазматическими клетками может свидетельствовать о развитии местной иммунной реакции. В тучных клетках и эозинофилах функциональная активность проявлялась интенсивной внутриклеточной секрецией цитокинов из специфических гранул в очаг воспаления, поступление цитокинов способствовало хроническому развитию процесса. В гранулеме отмечали макрофаги с фагоцитированными микобактериями с признаками лизиса. Частично переваренные микобактерии также встречали в межклеточном веществе. На периферии гранулемы фибробласты синтезировали коллагеновые волокна, а подрастающие микрососуды обеспечивали метаболизм клеток. В неповрежденных отделах ацинусов в альвеолоцитах II типа выявлено множество пластинчатых телец и их экзоцитоз в альвеолярную полость. Формирующийся сурфактант способствовал выполнению обменных и защитных функций в процессе газообмена. В альвеолярных полостях отмечены условно патогенные пневмоцисты. Патологический процесс захватывал и нервные волокна. В миелиновых волокнах наблюдали отслоение аксолеммы от миелина и заполнение полости отечной жидкостью, в безмиелиновых волокнах — лизис отдельных осевых цилиндров.

Хроническая воспалительная реакция в условиях развития экспериментальных пневмокониозов проходила все фазы патологического процесса, что позволило проанализировать их в динамике.

Ведущей клеточной формой в данном воспалении были макрофаги. Они интенсивно фагоцитировали пылевые частицы размером до 5 мкм, и часто всю клетку заполнял фагоцитированный материал. В цитоплазме к инородным частицам перемещались лизосомы, обволакивали их и формировали гигантские фаголизосомы. Однако в связи с отсутствием ферментов для переваривания минеральных частиц процесс фагоцитоза оставался незавершенным. Под влиянием цитотоксического действия частиц происходило разрушение макрофагов. Фагоцитоз многократно повторялся, и часть частиц удалялась из респираторных отделов по мукоцилиарному эскалатору в ротовую полость. Другие частицы с макрофагами перемещались по лимфатическим сосудам в региональные лимфатические узлы, где депонировались. Крупные частицы размером до 10 мкм изолировались путем

обрастания несколькими макрофагами, происходило образование гигантских многоядерных клеток инородных тел. Обилие инородных частиц вызывало интенсивный фагоцитоз и разрушение макрофагов, поэтому их образование происходило не только дифференцировкой из моноцитов крови, но и путем деления митозом непосредственно в очаге воспаления (рис. 1, г). Макрофаги при фагоцитозе частиц часто погибали и выделяли при этом факторы, стимулирующие деление фибробластов и образование ими коллагеновых волокон для защитного фиброзного процесса.

Проведенные исследования показали интенсивное участие всех защитных структур в воспалительном процессе. Реакция однослойного реснитчатого эпителия бронхов проявлялась структурной перестройкой в интенсивно секреторные бокаловидные клетки и в многослойный плоский со значительной десквамацией деструктивных клеток в полость. В результате активации клеточных процессов происходило нарушение очистительной функции мукоцилиарного аппарата, депонирование слизи, нарушалось поступление воздуха в альвеолы [7].

В аэрогематическом барьере альвеолоциты II типа интенсивно в большом количестве секретировали пластинчатые тельца сурфактантного комплекса, а альвеолоциты I типа участвовали в трансудации плазмы крови в альвеолярные полости, где происходило накопление отечной жидкости. Отмеченные защитные процессы затрудняли газообмен в респираторных отделах.

Воспалительные реакции, развивающиеся под действием повреждающих факторов, проявлялись нарушением кровообращения в сосудах микроциркуляторного русла. В них замедлялся кровоток, происходило развитие стаза, резкое повышение экссудации плазмы и лейкоцитов сквозь деструктивный эндотелиальный барьер. Возникали отек и гипоксия ткани, вызывавшая в клетках очага воспаления патологические изменения в митохондриях, накопление токсических форм кислорода и последующие разрушения [8–10].

В популяции короткоживущих клеток (лимфоциты, макрофаги) потери компенсировало новообразование молодых форм. В клетках с длительным жизненным циклом, например в альвеолацитах I типа и эндотелиоцитах, нарушения энергетического обмена проявлялись обеднением органеллами, отеком, фрагментацией цитоплазмы и полной деструкцией с оголением базальной мембраны, что облегчало процесс инвазии микроорганизмов в респираторные отделы. Макрофаги очага воспаления служили главной клеточной формой, от функциональной активности которой зависела специфичность и длительность воспаления, что особенно четко проявлялось при туберкулезе и пневмокониозах.

Выводы

При хронических воспалительных реакциях происходит нарушение кровообращения в микрососудах, вызывающее повышение проницаемости эндотелия, отек и гипоксию интерстициальной ткани и респираторных отделов легких.

Защитная реакция реснитчатого эпителия при хроническом обструктивном бронхите реализуется увеличением числа бокаловидных клеток и повышенной секрецией слизи, дифференцировкой однослойного в многослойный, однако при этом происходит нарушение очистительной функции мукоцилиарного аппарата.

При фагоцитозе макрофагами неорганических частиц лизосомальная реакция выражена сильнее, чем при фагоцитозе микобактерий туберкулеза, но процесс в обоих случаях остается незавершенным.

Действие микробных антигенов вызывает хорошо выраженную иммунную реакцию в очагах воспаления. Экспериментальные пневмокониозы порождают местную незначительную аутоиммунную реакцию.

Интенсивность фиброзного процесса обусловлена степенью цитотоксичности действующего фактора. Минеральные частицы вызывают интенсивный склероз, бактериальную инвазию сопровождает незначительный фиброз.

Литература

1. Величковский Б.Т. Экологическая пульмонология. Екатеринбург, 2003. 139 с.
2. Кругликов Г.Г., Суслев В.Б., Эттингер А.П. Субклеточные механизмы развития воспалительных реакций // Вестн. РГМУ. 2011. №2. С.58–61.
3. Мартынова А.П. Анализ заболеваемости инвазивными нозологическими формами пневмококковых инфекций в различных группах населения // Вестн. РГМУ. 2008. №5. С.38–40.
4. Васильева О.С., Гусаков А.А. Влияние задымления атмосферного воздуха в период аномальной жары на показатели заболеваемости и смертности по причине острых и хронических болезней дыхательной системы // Пульмонология. 2011. №4. С.38–43.
5. Пархоменко Ю.Г., Зюзя Ю.Р., Тишкевич О.А. Патология легких при ВИЧ-ассоциированных инфекциях // Арх. патол. 2008. №6. С.44–48.
6. Величковский Б.Т., Кругликов Г.Г. Дискуссионные вопросы о влиянии частиц нанометрового диапазона на органы дыхания // Пульмонология. 2011. №3. С.5–8.
7. Кругликов Г.Г., Величковский Б.Т., Чучалин А.Г. Морфологическая характеристика хронического обструктивного бронхита // Пульмонология. 2003. №3. С.16–19.
8. Coraux C., Roux J., Jolly T. Epithelial cell extracellular matrix interaction and stem cells in airway epithelial regeneration // Proc Am Thorac Soc. 2008. №5. P.689–694.
9. Гушин И.С. Аллергенная проницаемость барьерных тканей — стратегическая проблема аллергологии // Пульмонология. 2006. №3. С.5–13.
10. Макарова М.А., Авдеев С.Н. Артериальная ригидность и эндотелиальная дисфункция у больных хронической обструктивной болезнью легких // Пульмонология. 2011. №4. С.109–117.

Информация об авторах:

Суслев Владимир Борисович, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отдела электронной микроскопии НИИ фундаментальных и прикладных биомедицинских исследований Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова
Адрес: 117997, Москва, ул. Островитянова, 1
Телефон: (495) 434-6429

Эттингер Александр Павлович, доктор медицинских наук, профессор, директор НИИ фундаментальных и прикладных биомедицинских исследований Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова
Адрес: 117997, Москва, ул. Островитянова, 1
Телефон: (495) 434-1401

Лихачева Лидия Михайловна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отдела электронной микроскопии НИИ фундаментальных и прикладных биомедицинских исследований Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова
Адрес: 117997, Москва, ул. Островитянова, 1
Телефон: (495) 434-6429

Странжа Наталия Борисовна, младший научный сотрудник отдела электронной микроскопии НИИ фундаментальных и прикладных биомедицинских исследований Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова
Адрес: 117997, Москва, ул. Островитянова, 1
Телефон: (495) 434-6429