

На правах рукописи

Шинкаренко Екатерина Алексеевна

**ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ВНУТРЕННИХ
ОРГАНОВ ПРИ ЭНТЕРАЛЬНОМ ВВЕДЕНИИ БУРОГО УГЛЯ И
ТВЕРДЫХ ПРОДУКТОВ ЕГО СГОРАНИЯ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ**

14.03.02 – патологическая анатомия

Автореферат диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Новосибирск – 2012

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Научно-исследовательском институте медицинских проблем Севера» Сибирского отделения Российской академии медицинских наук (г. Красноярск) и в Государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор
Зыкова Лариса Дмитриевна

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор
Агеева Татьяна Августовна

(Новосибирский государственный медицинский университет, профессор кафедры патологической анатомии)

доктор медицинских наук

Филимонов Павел Николаевич

(Новосибирский Научно-исследовательский институт туберкулеза, заведующий лабораторно-экспериментальным сектором)

Ведущая организация: Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации (г. Томск)

Защита состоится « _____ » _____ 2012 г. в _____ на заседании диссертационного совета Д 208.062.05 при Новосибирском государственном медицинском университете (630091, г. Новосибирск, Красный проспект, д. 52; тел.: (383) 229-10-83)

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Новосибирского государственного медицинского университета (630091, г. Новосибирск, Красный проспект, д. 52)

Автореферат разослан « _____ » _____ 2012 г.

Ученый секретарь диссертационного совета

А. В. Волков

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы. Известно, что профессиональные заболевания представляют собой одну из сложных медико-социальных проблем. Так, при энергичном росте промышленных комплексов Красноярского края по уровню профессиональной заболеваемости данный регион занимает 30-е место среди 83 субъектов Российской Федерации (Захаринская О.Н. и соавт., 2010). Структура профзаболеваний в Красноярском крае не отличается от таковой по России. Пылевые болезни легких находятся на втором месте после заболеваний от воздействия физических факторов и составляют 28,8 % от всех первичных профессиональных заболеваний (пылевые бронхиты – 16,5 %, пневмокониозы – 2,9 %, профессиональная астма – 9,7 %, по данным 2009 г.) (Павлова Н.Ю., 2010). Эти данные отражают не только частоту развития заболеваний, обусловленных пылевым фактором, но и общую медицинскую концепцию в отношении данного вида профессиональной патологии. Так, начиная с 1930 г. когда на 1-й Международной конференции по силикозу впервые была разработана классификация заболеваний, возникающих под действием фиброгенной пыли, в которой отражены 3 степени нарушения функции дыхания в зависимости от рентгенологической картины. Вплоть до последнего пересмотра в 1980 г. и по сей день ее принцип остается неизменным (Величковский Б.Т., 2008). Благодаря обширной исследовательской работе вопросы развития пневмокониоза и пылевого бронхита подробно изучены (Лощилов Ю.А., 2002; Капишников П.А. и соавт., 2008; Cimrin A.H. et al., 2005; Dai W.H. et al., 2007; Keohavong P et al., 2007; Peter J., 2008). Однако в последнее время диапазон исследования стал расширяться. В настоящее время появились исследования о влиянии минеральных и радиоактивных примесей угля (Leopold K. et al., 2007; Adrovic F. et al., 2004; Ito S., Yokoyama T., 2006.). Встречаются фрагментарные данные по исследованию неингаляционных путей поступления частиц угля в организм, хотя до сих пор достойного внимания этому вопросу не уделялось (Куркатов С.В. и соавт., 2004; Узбеков В.А. и соавт., 2003; Voice T.C. et al., 2006).

Цель исследования. Изучить морфологические изменения во внутренних

органах грызунов при энтеральном введении бурого угля и твердых продуктов его сгорания.

Задачи исследования:

1. Изучить морфологические изменения желудка, печени, легких, почек лабораторных мышей при энтеральном введении бурого угля и твердых продуктов его сгорания.

2. Выявить морфологические признаки тканевых патологических реакций в желудке, печени, легких, почках и периферической крови лабораторных мышей при энтеральном введении различных доз бурого угля и золы.

3. Провести сравнительный анализ морфологических изменений внутренних органов мелких грызунов при энтеральном и аэрогенном воздействии бурого угля и твердых продуктов его сгорания.

4. Выявить с помощью нейросетевого анализа статистически наиболее значимые морфологические изменения внутренних органов при энтеральном и аэрогенном воздействии бурого угля и твердых продуктов его сгорания.

Научная новизна. Впервые морфологически доказано, что компоненты бурого угля и золы, преодолевая желудочно-кишечный барьер, индуцируют развитие продуктивного воспаления в желудке, печени и легких лабораторных мышей.

Установлено, что при энтеральном введении частицы бурого угля оказывают на слизистую оболочку желудка абразивно-альтеративное, токсическое и фиброгенное воздействие.

Доказано, что энтеральное введение твердых продуктов сгорания угля вызывает развитие продуктивного воспаления во всех исследованных органах, при этом дозозависимым морфологическим признаком является угнетение макрофагальной реакции в печени и периферической крови при увеличении дозы вводимого вещества.

Аэрогенное воздействие угля и твердых продуктов его сгорания приводит к развитию продуктивного воспаления не только в легких, но и в желудке, печени, что характерно и при энтеральном введении данных веществ. Этот факт

подтверждает комплексное воздействие (ингаляционное и энтеральное) пылевых частиц на организм животных в естественных условиях производства.

С помощью нейросетевого анализа получены данные, свидетельствующие о прямом повреждающем воздействии угля и твердых продуктов его сгорания на слизистую оболочку желудка крыс, находящихся в условиях естественной запыленности.

Практическая значимость работы. Проведенное исследование дополнило и обобщило данные о морфологических особенностях продуктивного воспаления в строме и паренхиме желудка, печени, легких и почек грызунов при энтеральном и аэрогенном-комплексном (ингаляционном, энтеральном) токсическом воздействии угля и твердых продуктов его сгорания.

Разработан полуколичественный метод морфологической оценки выраженности токсического воздействия угля и золы на внутренние органы лабораторных животных. Данный алгоритм позволяет оценить чувствительность каждого исследуемого органа к токсическому воздействию различных веществ.

Положения, выносимые на защиту

1. При энтеральном введении бурого угля и твердых продуктов его сгорания наблюдаются морфологические признаки продуктивного воспаления в желудке, печени и легких, сопровождающегося деструктивными изменениями (дистрофия, некроз) в паренхиме органов.

2. Увеличение дозы энтерально вводимого угля и золы вызывает усиление деструктивных процессов (дистрофия, некроз) в паренхиме желудка и почек, а также лейкоцитоз и лимфоцитоз в периферической крови, при этом выраженность продуктивного воспаления в желудке, печени и легких мышей в условиях введения угля нарастает, а при введении золы – снижается и сопровождается моноцитопенией в периферической крови.

3. Масштабы продуктивного воспаления и деструктивных процессов в желудке, печени, легких и почках грызунов зависят от пути введения угля и золы, что подтверждено при морфологическом исследовании и нейросетевом анализе.

Апробация работы. Основные положения и выводы диссертации доложены и обсуждены на XII международном симпозиуме «Сложные системы в экстремальных условиях» (Красноярск, 2005), на научно-практической конференции «Социально-экологические проблемы природопользования в Центральной Сибири» (Красноярск, 2006), на конференции «Вопросы сохранения и развития здоровья населения севера и Сибири» (Красноярск, 2007), на научно-практических конференциях «Актуальные вопросы охраны здоровья населения регионов Сибири» (Красноярск, 2008, 2009), на Всероссийском научном Форуме с международным участием имени академика В.И. Иоффе «Дни иммунологии в Санкт-Петербурге» (Санкт-Петербург, 2009). Апробация работы проведена 25 ноября 2011 г. на межлабораторном заседании сотрудников кафедры патологической анатомии им. проф. П.Г. Подзолкова Красноярского государственного медицинского университета им. проф. Войно-Ясенецкого и сотрудников НИИ медицинских проблем Севера СО РАМН.

Внедрение результатов исследования в практику. Полученные результаты диссертационного исследования внедрены в учебный процесс Научно-исследовательского института медицинских проблем Севера Сибирского отделения РАМН. В Международном научном центре исследования экстремальных состояний организма Учреждении Российской академии наук Красноярского научного центра Сибирского отделения РАН применяются методические приемы, связанные с исследованием влияния угля и твердых продуктов его сгорания на организм лабораторных животных.

Публикации. Всего по теме диссертации опубликовано 20 работ, основных работ – 9, из них 4 статьи – в рецензируемых научных журналах, рекомендуемых для публикаций основных результатов исследований.

Объем и структура диссертации. Диссертация изложена на 146 страницах машинописного текста. Состоит из введения, обзора литературы, общей характеристики материалов и методов исследования, 4 глав собственных исследований, их обсуждения, выводов и списка цитируемой литературы. Работа иллюстрирована 16 таблицами, 31 рисунком. Указатель литературы содержит

184 источника, из которых 82 отечественных и 102 зарубежных авторов.

Личный вклад автора. Весь материал, представленный в диссертации, получен, обработан и проанализирован лично автором.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Все манипуляции с лабораторными животными проводили в соответствии с правилами приказа №724 МЗ СССР от 13.11.81 «Правила проведения работ с экспериментальными животными». Протокол экспериментов был согласован с Комитетом по биомедицинской этике Научно-исследовательского института медицинских проблем Севера (протокол №10 от 14.11.2011 г.). В эксперименте использованы 50 беспородных самцов лабораторных мышей, 30 самцов беспородных лабораторных крыс в возрасте 12 недель (развода вивария Международного научного центра исследования экстремальных состояний организма, КНЦ СО РАН). Животных содержали в стандартных условиях вивария, в пластиковых клетках по 10 особей при естественном освещении на зерновом рационе при постоянном доступе к воде. Животных выводили из эксперимента под эфирным наркозом путем дислокации шейных позвонков.

Для эксперимента использовали бурый уголь марки 2Б, добываемый на угольном разрезе ОАО «Разрез Бородинский». Зола получали путем сжигания угля в муфельных печах. Проводился микроэлементный анализ состава угля и золы в лаборатории аналитических методов исследования вещества Учреждения Российской академии наук Института физики им. Л. В. Киренского СО РАН (зав. лабораторией Чурилов Г.Н.), значения концентрации получены на рентгенофлуорисцентном приборе S4 PIONEER и обработаны полуколичественным методом. Также получено заключение о составе угля и золы комплексной санитарно-промышленной лаборатории ОАО «Разрез Бородинский»

Исследование энтерального воздействия бурого угля и золы проводили на двух группах лабораторных мышей, по 20 животных в каждой группе. Бурый уголь вводили в течение 77 суток со стандартным рационом в дозах 0,1 г. и 0,2 г. на одно животное (5 и 10 мг/г. соответственно), в каждой подгруппе было по 10 особей. Энтеральное введение золы производили из расчета 0,25 г.

($n = 10$) и 0,5 г. ($n = 10$) на одно животное (12,5 и 25 мг/г. соответственно). 10 мышей группы контроля в течение всего эксперимента содержали на стандартном рационе. На 1-е, 5-е и 77-е сутки проводилось исследование общей формулы периферической крови, а на 77-е сутки производился забор внутренних органов (легкие, желудок, печень, почки) для гистологического исследования.

Аэрогенному токсическому воздействию смеси (уголь, зола) 20 лабораторных крыс подвергались на рабочих площадках роторных экскаваторов угольного разреза ОАО «Разрез Бородинский». В течение 30 суток крысы находились в помещениях при запыленности в концентрации 5,8-7,21 мг/м³. Группа контроля ($n = 10$) в течение всего эксперимента содержалась в нерабочей зоне угольного разреза. На 15-е и 30-е сутки эксперимента проведено исследование лейкоцитарной формулы периферической крови. Для гистологического исследования забор материала проведен на 30-е сутки эксперимента.

Для гистологического исследования кусочки легких, желудка, печени, почек фиксировались в 10 % нейтральном растворе формалина. По стандартной методике изготавливали парафиновые срезы толщиной 5-8 мкм, окрашивали гематоксилином и эозином, по методу ван-Гизона пикрофуксином (Меркулов Г.А., 1969). Для выявления жировой дистрофии замороженные срезы печени окрашивали Суданом III.

Морфометрическое исследование гистологических срезов проводили согласно основным принципам стереологии и морфометрии (Автандилов Г.Г., 1990). Размеры различных морфологических единиц желудка, печени, легких и почек измеряли с помощью прямой окулярометрии (в каждой группе в 250 полях зрения). Объемное соотношение измененных и неизмененных клеток в печени и почках определяли методом точечного счета с помощью сетки Салтыкова по методу Автандилова.

Оценка степени тяжести токсического воздействия проводилась полуколичественным методом в баллах. Количество баллов морфологическим признакам присваивалось в зависимости от объема процесса (локальный, очаговый,

диффузный, тотальный), его обратимости (дистрофия или некроз, фиброз или склероз). Полученные баллы индивидуально суммировали и оценивали выраженность выявленных в исследуемых органах патологических процессов. Также определяли среднее количество баллов в группе животных для каждого органа, что позволило выявить наиболее подверженный каждому виду воздействия орган.

Исследование периферической крови. У лабораторных мышей периферическая кровь забиралась из хвостовой, а у крыс – из ушной вены. Для оценки картины крови проводились следующие исследования: количество лейкоцитов подсчитывали в камере Горяева, количество эритроцитов определяли фотокалориметрическим методом, ретикулоцитов определяли в мазках крови при суправитальной окраске бриллиантовым зеленым. Лейкоцитарная формула исследовалась в мазках крови, которые окрашивались по Романовскому-Гимзе. Количество лейкоцитов подсчитывали в камере Горяева. Лейкоцитарная формула рассчитывалась по методу Шиллинга (Козинец Г.И., 1998).

Статистическая обработка полученных данных осуществлялась с помощью пакетов прикладных программ Statistica 7.0. Выборка характеризовалась с помощью подсчета медианы (Me) и интерквартильного размаха в виде 25 и 75 процентелей (C_{25} и C_{75}). Достоверность различий между показателями независимых выборок оценивали по непараметрическим критериям Уилкоксона и Манна-Уитни. Достоверность различий между качественными признаками определяли с помощью критерия Пирсона (χ^2) для таблиц сопряженности 2x2. Значения считали достоверными при $P < 0,05$. Корреляционный анализ выполнялся по методу Спирмена.

Оценка информативности морфологических параметров осуществлялась с помощью *нейросетевого классификатора*, который является компьютерной программой (Panalyzer – 2004, “НейроМед”, г. Красноярск), способной к самообучению и принятию на его основе необходимых решений (Горбань А.Н., 1990). Программа идентифицировала класс, к которому относится пример, при полном обучении вычисляла информативность входных параметров.

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Морфологические изменения в желудке, печени, легких и почках лабораторных мышей при энтеральном введении бурого угля и твердых продуктов его сгорания. При гистологическом исследовании желудка лабораторных мышей 1-й группы (энтеральное введение угля) альтеративные процессы выявлены у 60 % животных – дистрофические изменения клеток желез сопровождаются их некрозом. При морфометрии установлено истончение слизистой оболочки и атрофия покровного эпителия (без перестройки желудочных желез) (рис. 1, рис. 2). В 70 % случаев в строме выявлены признаки экссудативного и продуктивного воспаления (нейтрофильная, лимфоцитарная, макрофагальная инфильтрация с формированием отдельных макрофагально-клеточных гранул, преимущественно у дна желудочных желез и в подслизистом слое), отек интерстиция и явления острой гиперемии кровеносных сосудов.

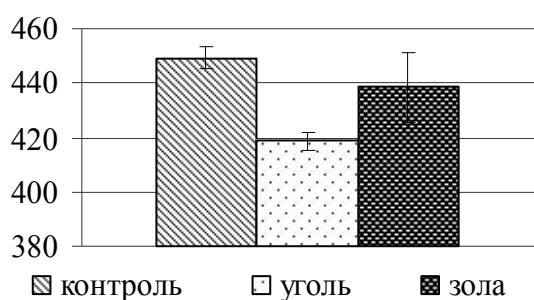


Рис. 1. Толщина слизистой оболочки желудка (мкм)

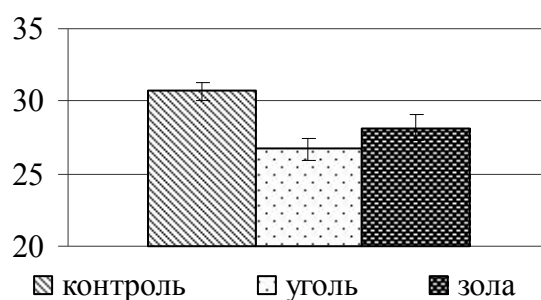


Рис. 2. Высота покровного эпителия (мкм)

В печени продуктивное воспаление в виде мелкоочаговой лимфомакрофагальной инфильтрации стромы и формирования эпителиоидно-клеточных гранул (70 %) сопровождается выраженной альтерацией гепатоцитов: в 1,2 раза уменьшается диаметр печеночной дольки; увеличивается средний размер печеночных балок за счет вакуольной, гидропической дистрофии некроза и дисконфлексии (табл.).

В легких морфологические изменения характеризуются в большей мере развитием продуктивного воспаления. Так, перибронхиально и периваскулярно видна выраженная лимфоцитарная и макрофагальная инфильтрация. У 65%

мышей в средних бронхах преобладает очаговая гиперплазия бронхиолярного эпителия, однако в отдельных бронхах видны очаги его атрофии. В респираторном отделе макрофагальная инфильтрация альвеолярных септ не сопровождается образованием гранулем, в 60 % – 70 % случаев воздушность легочной ткани снижена за счет очагов дистелектаза. В почках наибольшие изменения выявлены в канальцевом отделе нефрона и представлены вакуольной дистрофией и некрозом нефроэпителия (75 %).

У животных 2-й группы (получавших частицы золы) при морфометрическом исследовании показатель толщины слизистой оболочки желудка близок к таковому в контроле (рис. 1). На фоне очаговой атрофии покровного эпителия, некроз выявляется на 20 % реже, чем в 1-й группе (в 65 %) (рис. 2). В собственной пластинке слизистой оболочки очаговая лимфо-макрофагальная инфильтрация (100 %). В 1,6 раза реже, чем 1-й группе в составе инфильтратов выявляются нейтрофильные гранулоциты. В печени деструктивные изменения гепатоцитов аналогичны таковым у мышей 1-й группы, однако объем эпителиодноклеточных инфильтратов уменьшен в 1,3 раза (табл.).

Таблица

Результаты морфометрического анализа структур печени при энтеральном введении бурого угля и твердых продуктов его сгорания

Морфологические признаки		Контроль	Уголь	Зола
Диаметр долек (мкм)	Me	239,04	204,78*	205,06*
	C ₂₅ -C ₇₅	232,32-257,28	197,76 – 223,68	237,49
Толщина трабекулы (мкм)	Me	14,62	15,37	16,07*
	C ₂₅ -C ₇₅	13,95 – 15,00	14,70 – 15,90	15,30 – 16,95
Дистрофия гепатоцитов (%)	Me	12,9	69,0*	69,9*
	C ₂₅ -C ₇₅	10,76 – 17,5	62,4 – 72,7	64,2 – 73,9
Некроз гепатоцитов (%)	Me	5,7	23,6*	22,7*
	C ₂₅ -C ₇₅	3,2 – 7,7	19,4 – 28,7	19,9 – 25,5
Двухядерные гепатоциты(%)	Me	7,7	5,8*	4,9*
	C ₂₅ -C ₇₅	4,6 – 7,9	3,9 – 8,3	3,3 – 11,2

Примечание: *- достоверные различия опыта с группой контроля, P < 0,05.

В легких макрофагальная инфильтрация выявляется в строме (100 %) и респираторном отделе (70 %). Объем инфильтратов в 1,3 – 1,5 раза превышает показатель 1-й группы. В бронхах на фоне гиперплазии бронхиолярного эпителия на 20 % чаще, чем в 1-й группе видна его атрофия. В почках микрокартина

аналогична таковой при введении угля.

Морфологическая характеристика патологических процессов, обусловленных энтеральным введением различных концентраций угля и твердых продуктов его сгорания. При увеличении дозы вводимого угля с 0,1 до 0,2 г. нарастает истончение слизистой оболочки желудка, на 30 % чаще (в 100 %) выявляется некроз покровного эпителия с формированием единичных микроэрозий поверхностей. В строме в 2 раза увеличивается выраженность лимфо-макрофагальной инфильтрации собственной пластинки слизистой оболочки, в клеточном инфильтрате чаще выявляются нейтрофильные гранулоциты. Толерантность желудочных желез к увеличению дозы вводимого вещества свидетельствует в пользу абразивного воздействия угля на слизистую оболочку. В печени уменьшается диаметр печеночных долек, нарастает лимфо-макрофагальная инфильтрация стромы, в паренхиме на 20 % чаще формируются очаги макрофагальной инфильтрации и эпителиоидно-клеточные гранулемы с нарастанием их диаметра в 1,3 раза. Вероятно, благодаря более активной реакции системы макрофагов на увеличение концентрации угля деструкция паренхимы выражена в меньшей степени, чем при введении 0,1 г. угля. Так, в 1,5 – 2 раза уменьшается выраженность дистрофии и некроза гепатоцитов. Синхронное нарастание лимфоидного и макрофагального ответа (двукратное увеличение объема инфильтратов) в строме легочной ткани, увеличение количества лимфоцитов в периферической крови (в 1,2 раза, между показателями на 5-е и 77-е сутки) подтверждают активное участие лимфатического русла в элиминации данного вещества. В паренхиме в 2 раза увеличивается объем дистелектазов. В почках на 30 % чаще развивается некроз канальцевого нефроэпителия.

Увеличение дозы вводимой золы не вызывает достоверных различий в морфологической структуре паренхиматозного и стромального компонентов слизистой оболочки желудка. Данный факт подтверждает вывод, что частицы угля оказывают на желудок абразивное воздействие. В печени происходит статистически значимое уменьшение (в 2 раза) частоты гранулемообразования и

двукратное увеличение объема гепатоцитов с признаками вакуольной дистрофии. Резистентность макрофагально-клеточной реакции в желудке и ее депрессия в печени сопровождается достоверным снижением количества моноцитов в периферической крови (в 2 раза, между показателями на 5-е и 77-е сутки). Вероятно, это вызвано тем, что концентрация кремния в золе в 4,5 раза больше по сравнению с составом угля. Кроме того, двукратное превышение концентрации вводимой золы приводит к истощению пула циркулирующих макрофагов в периферической крови, обладающих высоким фагоцитарным потенциалом относительно частиц кремния. В легких лимфогистиоцитарная инфильтрация стромы выявляется в 80 % – 100 % случаев независимо от дозы вводимого вещества, однако ее объем в 1,6 раза выше у мышей, получавших 0,5 г. золы (при полуколичественной оценке в баллах). С увеличением концентрации вещества нарастает выраженность патоморфологических изменений в бронхах и респираторном отделе. Так, в 2 раза чаще видна атрофия бронхиолярного эпителия, его десквамация в просветы бронхиол, а в респираторном отделе на фоне преобладания дистелектазов в два раза чаще определяются очаги альвеолярной эмфиземы, и в 1,6 раза чаще формируются макрофагально-клеточные инфильтраты. В почках наибольшие изменения выявлены в канальцах: в 1,5 раза нарастает выраженность вакуольной дистрофии и некроза нефроэпителия.

Сравнительная морфологическая характеристика внутренних органов при аэрогенном и энтеральном введении бурого угля и твердых продуктов его сгорания. Благодаря многочисленным исследованиям, доказано свойство угольных частиц вызывать пневмофиброз при прямом контакте с легочной тканью (Величковский Б.Т., 2008; Peter J., 2008). В нашем исследовании аэрогенного воздействия угля и золы на организм лабораторных крыс, легкие также являются органом-мишенью. Так, на фоне выраженной макрофагально-клеточной инфильтрации в легких у всех животных зафиксировано формирование эпителиоидно-клеточных гранулем. В 75 % случаев пневмофиброз охватывает строму и респираторный отдел. У 100 % крыс отмечается периваскулярное скопление лимфоцитов и макрофагов с формированием артериолита, венулита,

лимфангита, характерных для интерстициально-гранулематозной стадии развития пневмокониоза (Лощилов Ю.А., 2007). Среди интраальвеолярного клеточного инфильтрата видны кониофаги с включениями угля в цитоплазме. Панацинарная альвеолярная эмфизема у животных данной группы развивается на 20 % чаще, чем при энтеральном введении угля, и на 35 % по сравнению с мышами, получавшими золу. При сравнительном анализе морфологических изменений вследствие энтерального и аэрогенного воздействия угля и золы большинство патологических процессов однонаправлены и имеют черты двух стадий одного процесса. Так, при энтеральном воздействии пневмокониоз проявляется интерстициальной формой, а при аэрогенном воздействии интерстициально-гранулематозной. Этот факт подтверждает литературные данные о лимфогенной и гематогенной миграции макрофагов (Лощилов Ю.А., 2008). В желудке альтеративные изменения покровного эпителия и glanduloцитов, сопровождаются выраженной лимфо-макрофагальной инфильтрацией собственной пластинки слизистой оболочки и менее выраженной реакцией со стороны нейтрофильных гранулоцитов. Данные изменения выявляются на 30 % – 40 % чаще, чем у животных при энтеральном введении угля и золы. Вероятно, это связано с комбинированным воздействием веществ (ингаляционное и энтеральное) на организм и как следствие – увеличением числа мигрирующих кониофагов за счет высокой биодоступности угля и золы в легочной ткани. В 90 %– 100 % случаев в печени развивается гранулематозное воспаление, сопровождающееся деструктивными изменениями гепатоцитов. В портальной строме преобладает лимфо-макрофагальная инфильтрация, вдоль синусоид увеличено количество ретикулоэндотелиальных клеток. Эпителиодно-клеточные гранулемы определяются во всех зонах долек печени. При морфометрическом анализе 86 % гепатоцитов в состоянии деструкции, из них 72,6 % клеток с признаками вакуольной и гидропической дистрофии, а 13,4 % – некротизированные. В почках расстройства кровообращения чаще проявляются ангиоэктазией в клубочках, канальцевый эпителий в 100 % случаев с признаками очаговой вакуольной дистрофии и некроза. Достоверных отличий в выраженности деструкции канальце-

вого эпителия между всеми группами исследуемых животных не выявлено.

Нейросетевая информативность патоморфологических признаков, при токсическом воздействии бурого угля и твердых продуктов его сгорания. Одним из высокоэффективных современных инструментов анализа и интеграции полученных данных является нейросетевой анализ, который в данном исследовании использовался с целью выявления патоморфологических признаков, обладающих высокой информативностью, для одной или нескольких групп экспериментальных животных. Так, в легких при энтеральном введении угля и золы высокоинформативными признаками являются макрофагальная инфильтрация в периваскулярной строме и респираторном отделе. Эти данные подтверждают предположение о гематогенной и лимфогенной миграции кониофагов из желудка в легкие и инициации воспалительного процесса в перивазальной строме и интерстиции. Атрофия бронхиолярного эпителия является высокоинформативным признаком при аэрогенном воздействии угля и золы и в меньшей степени информативна при энтеральном воздействии, что также характеризует неравнозначное травматическое воздействие на одни и те же морфологические структуры в зависимости от пути поступления повреждающего агента. В желудке при энтеральном введении угля и золы высокой информативностью обладали деструктивные изменения покровного эпителия и лимфоцитарная, макрофагальная инфильтрация слизистой оболочки. Максимальная информативность альтерации эпителия желез, макрофагальная инфильтрация и гранулематоз выявлена у животных, подвергавшихся аэрогенному воздействию, поэтому данные морфологического анализа позволяют утверждать, что структурные изменения в желудке инициируются преимущественно частицами угля, содержащимися в заглатываемом секрете из верхних дыхательных путей. В печени и почках независимо от вида воздействия наибольшей информативностью обладают параметры, характеризующие альтеративные процессы в паренхиме (дистрофия, некроз). Данный факт, вероятно, обусловлен тем, что бурый уголь и твердые продукты его сгорания в большей степени обладают гепато- и нефротоксическими, чем фиброгенными свойствами.

ВЫВОДЫ

1. На основании морфометрического и морфологического анализа установлено, что энтеральное введение бурого угля приводит к развитию деструкции покровного эпителия слизистой оболочки желудка, к формированию умеренного экссудативного и выраженного продуктивного воспаления в собственной пластинке слизистой оболочки желудка без существенного повреждения желез.

2. В печени и легких лабораторных мышей энтеральное введение бурого угля и золы индуцирует развитие продуктивного воспаления (в печени формирование эпителиодно-клеточных гранулем у 60 % – 70 % особей, макрофагальную инфильтрацию стромы и респираторного отдела в легких в 80 % – 100 % случаев). В почках развивается очаговая деструкция (дистрофия, некроз) канальцевого эпителия в 65 % – 75 % случаев.

3. Установлено, что при увеличении дозы энтерально вводимого угля с 0,1 до 0,2 г. в 2 раза возрастает в выраженность лимфоцитарной и макрофагальной инфильтрации в желудке, в 1,3 раза увеличивается объем эпителиодно-клеточных гранулем в печени, в 2 раза увеличивается объем лимфоцитарно-макрофагальных инфильтратов в строме легких.

4. При увеличении дозы энтерально вводимой золы с 0,25 до 0,5 г. на фоне стабильно выраженной лимфо-макрофагальной инфильтрации в слизистой оболочке желудка; в 1,6 раза нарастает объем макрофагально-клеточной инфильтрации в строме легких, в печени уменьшается объем эпителиодно-клеточных гранулем (в 1,9 раза), в периферической крови мышей снижается количество моноцитов и лимфоцитов.

5. В условиях естественного аэрогенного воздействия частиц угля и золы развитие продуктивного воспаления и деструктивных изменений в паренхиме легких, желудка и печени крыс указывает на одновременное ингаляционное и энтеральное поступление данных веществ в организм.

6. С помощью нейросетевого анализа при энтеральном и аэрогенном воздействии бурого угля и золы выделен ряд общих патоморфологических при-

знаков, обладающих высокой статистической информативностью: в желудке и печени – деструктивные изменения (дистрофия, некроз) паренхимы, в легких – атрофия бронхиального эпителия, что подтверждает токсические свойства угля и золы. Макрофагальная инфильтрация стромы и респираторного отдела легких обладает высокой информативностью при энтеральном введении угля и золы.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Полученные в исследовании данные свидетельствуют о комплексном воздействии (ингаляционном и энтеральном) бурого угля и твердых продуктов его сгорания на организм в естественных условиях открытой добычи.

Разработан полуколичественный метод морфологической оценки выраженности токсического воздействия угля и золы на внутренние органы лабораторных животных. Данный алгоритм позволяет оценить чувствительность исследуемого органа к токсическому воздействию различных веществ.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Ганзен А.В., Савченко А.А., **Суворина Е.А.** Оценка динамики и информативности показателей периферической крови лабораторных животных при энтеральном введении угля и твердых продуктов его сгорания // **Вестник новых медицинских технологий.** – 2008. – Т.ХV. – № 1. – С. 19-21, автора – 0,13 п.л.

2. **Шинкаренко Е.А.** Савченко А.А. Зыкова Л.Д. Особенности патогенеза и морфологии гастрита лабораторных крыс при комплексном воздействии производственных факторов открытой добычи угля // **Бюллетень ВСНЦ СО РАМН.** – 2011. – №6 (82). – С 186-191, автора – 0,25 п.л.

3. Зыкова Л.Д., **Шинкаренко Е.А.**, Савченко А.А. Влияние факторов угледобывающего производства на морфологические показатели почек лабораторных крыс // **Сибирское медицинское обозрение.** – 2011. – № 3. – С.42-46, автора – 0,21 п.л.

4. Зыкова Л.Д., **Шинкаренко Е.А.**, Савченко А.А. Особенности патоморфологии и патогенеза токсического гепатоза крыс при воздействии производственных факторов открытой добычи угля // **Сибирское медицинское обозрение.** – 2012. – № 1. – С.34-37, автора – 0,17 п.л.

5. **Суворина Е.А.** Влияние частиц бурого угля и твердых продуктов его сгорания на морфофункциональные показатели легкого лабораторных мышей при

энтеральном введении // Вопросы сохранения и развития здоровья населения Севера и Сибири : материалы итоговой научно-практической конференции с международным участием. – Красноярск, 2005. – С. 99-101, автора – 0,4 п.л.

6. **Шинкаренко Е.А.,** Савченко А.А., Зыкова Л.Д. Морфологические аспекты иммунного ответа легочной ткани на энтеральное введение угля и твердых продуктов его сгорания // Дни иммунологии в Санкт-Петербурге : материалы XIII Всероссийского научного Форума с международным участием имени академика В.И. Иоффе. – Санкт-Петербург, 2009. – С. 341-342, автора – 0,08 п.л.

7. **Шинкаренко Е.А.,** Савченко А.А., Зыкова Л.Д. Особенности патогенеза токсического воздействия бурого угля и золы на организм лабораторных мышей // Актуальные проблемы медицины : материалы 14-й межрегиональной научно-практической конференции с международным участием. – Абакан, 2011. – С.87-93, автора – 0,3 п.л.

8. **Шинкаренко Е.А.,** Савченко А.А., Зыкова Л.Д. Патоморфологические и патогенетические признаки антропогенного воздействия открытой добычи бурого угля на организм диких мышевидных грызунов // Актуальные проблемы медицины : материалы 14-й межрегиональной научно-практической конференции с международным участием. – Абакан, 2011. – С.93-98, автора – 0,25 п.л.

9. **Шинкаренко Е.А.,** Савченко А.А., Зыкова Л.Д. Патогенетические реакции токсического воздействия бурого угля и золы на организм лабораторных мышей // Вопросы сохранения и развития здоровья населения Севера и Сибири : материалы Итоговой научно-практической конференции с международным участием. – Красноярск, 2011. – С. 102-105, автора – 0,17 п.л.

Выражаю глубокую и искреннюю благодарность профессору Зыковой Ларисе Дмитриевне, профессору кафедры патологической анатомии им. П.Г. Подзолкова Красноярского государственного медицинского университета им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, за постоянное внимание и оказанную помощь в выполнении настоящей работы.

Выражаю глубокую и искреннюю благодарность профессору Савченко Андрею Анатольевичу, заведующему лабораторией молекулярно-клеточной физиологии и патологии Научно-исследовательского института медицинских проблем Севера СО РАМН, за оказанную помощь в применении современных методов оценки морфологических данных и в опубликовании полученных результатов.