

# НЕКОТОРЫЕ АСПЕКТЫ ПАТО- И МОРФОГЕНЕЗА ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ПНЕВМОКОНИОЗА. РОЛЬ СИСТЕМЫ СУРФАКТАНТА ЛЕГКИХ

*С.В. Антонюк*

*Городская многопрофильная клиническая больница № 4, Днепропетровск*

**Ключевые слова:** пневмокониоз, антракоз, силикоз, сурфактант, эмфизема, воспаление, гранулема, пневмофиброз.

Пневмокониоз — хроническое прогрессирующее заболевание, вызываемое задержкой и отложением в легких пыли и приводящее к инвалидизации рабочих предприятий с повышенной запыленностью воздуха [8, 13, 23, 29]. Наиболее тяжелые и часто встречаемые формы среди пневмокониозов — силикоз и антракоз, вызываемые кремниевой и угольной пылью. Агрессивность последней зависит не только от ее концентрации, но и от содержания в ней свободной двуокиси кремния. Особенностью течения пневмокониозов является позднее проявление первых клинических симптомов болезни, что затрудняет проведение эффективных профилактических и лечебных мероприятий.

Открытие в 50-х годах сурфактанта и дальнейшее исследование структуры и функций явилось началом интенсивного изучения его роли в развитии целого ряда бронхолегочных заболеваний, в том числе и пневмокониозов [6, 7]. Несмотря на многочисленные исследования, до сих пор не определена роль системы сурфактанта легких в пато- и морфогенезе пневмокониозов. Существующие данные носят порой противоречивый характер. В этой связи на основании результатов исследований отечественных и зарубежных ученых, а также собственных — предпринята попытка на примере силикоза и антракоза представить морфогенез экспериментального пневмокониоза с учетом роли системы сурфактанта легких.

## *СУРФАКТАНТ ЛЕГКИХ И ПЫЛЬ*

Наиболее фиброгенна кварцевая пыль. Ее агрессивность обуславливают активные центры — силанольные группы (-Si-OH) на поверхности частиц, благодаря которым пыль взаимодействует с биологическими мембранами, нарушая их структуру [8, 26]. Первый барьер на пути проникновения пылевых частиц в легкие на уровне респираторного отдела создает сурфактант — достаточно лабильная биологическая мембрана с высокой скоростью обновления [15]. Он представлен ли-

попротеидным комплексом, располагающимся в альвеоле на границе раздела фаз жидкость—воздух в виде мономолекулярного слоя, обладающего поверхностно-активными свойствами, благодаря которым обеспечивается биомеханика дыхания [12, 15]. Попадая на поверхность альвеолы, пылевые частицы, в первую очередь вступают во взаимодействие с липопротеидными комплексами сурфактанта, адсорбируя их на своей поверхности, а затем проникают в гиофазу, где и подвергаются фагоцитозу макрофагами. Мельчайшие пылевые частицы выносятся в просвет бронхов движением пленки сурфактанта вдоль градиента поверхностного давления [1, 6].

Являясь клеточным компонентом системы сурфактанта, макрофаги обеспечивают катаболизм основных его компонентов на клеточном уровне непосредственно в альвеолярном жидкостном слое — гиофазе [11]. Они фагоцитируют ламеллярные и тубулярные структуры сурфактанта, а также пылевые частицы с адсорбированными липопротеидными комплексами и выносят их в терминальные бронхиолы — зону действия мукоцилиарного транспорта. Адсорбция сурфактанта на поверхности пылевых частиц, особенно при хроническом поступлении, приводит с одной стороны, к инактивации частиц пыли [1], с другой, к его уменьшению на альвеолярной поверхности и активации процессов синтеза и секреции [30].

Кратковременное воздействие пыли независимо от ее фиброгенности вызывает однотипные изменения со стороны респираторного отдела легких, что свидетельствует об их неспецифическом характере и о том, что они обусловлены скорее стрессорным воздействием, чем физико-химическими свойствами пыли [4]. Продолжительное влияние пылевого фактора на легкие приводит к активации адаптационных механизмов как кондуктивного, так и респираторного отделов и характеризуется переходом легких на новый уровень функционирования [5]. При этом достаточно дли-

тельное время сохраняется равновесное состояние внутри системы, например, системы сурфактанта, что указывает на высокие компенсаторные возможности легких.

Исходя из одного из основных положений диалектики накопление количественных изменений на определенном этапе приводит к возникновению качественно нового состояния [18], проявляющегося в условиях хронического воздействия пылевого фактора эмфиземой и воспалительными изменениями в респираторном отделе легких, которые ведут в конечном итоге к активации склеротических процессов, дизадаптации и развитию дыхательной недостаточности.

**РОЛЬ СИСТЕМЫ СУРФАКТАНТА ЛЕГКИХ В РАЗВИТИИ ЭМФИЗЕМЫ**

Один из наиболее постоянных признаков пневмокониоза — эмфизема легких. Несмотря на достаточное количество исследований, роль системы сурфактанта в ее морфогенезе до сих пор неясна.

Впервые увеличение липидов в легких после ингаляции кварцевой пыли еще в 1937 году обнаружил J.T. Fallon [24]. В последующих работах показано развитие альвеолярного липопроотеиноза при

пневмокониозах, что представляет собой ответную реакцию системы сурфактанта на воздействие пылевого фактора [5, 16, 25]. Уже на ранних стадиях развития патологических изменений в легких при воздействии пыли отмечается активация системы сурфактанта легких с избыточным накоплением поверхностно-активных веществ на альвеолярной поверхности (рисунок). Хроническое воздействие пыли сопровождается дальнейшим их увеличением в легких.

Известно, что в норме процессы вдоха и выдоха на 3/4 обеспечиваются силами поверхностного натяжения, которые обуславливают избыточное давление на альвеолярной поверхности [12]. Согласно закону Юнга—Лапласа внутриальвеолярное давление (P) прямо пропорционально удвоенному значению поверхностного натяжения (δ) и обратно пропорционально радиусу сферы (R) [6, 7]:

$$P = \frac{2\delta}{R}$$

Следовательно, избыточное накопление поверхностно-активных веществ в легких, прежде всего на альвеолярной поверхности, ведет к снижению внутриальвеолярного давления и ретрактивных

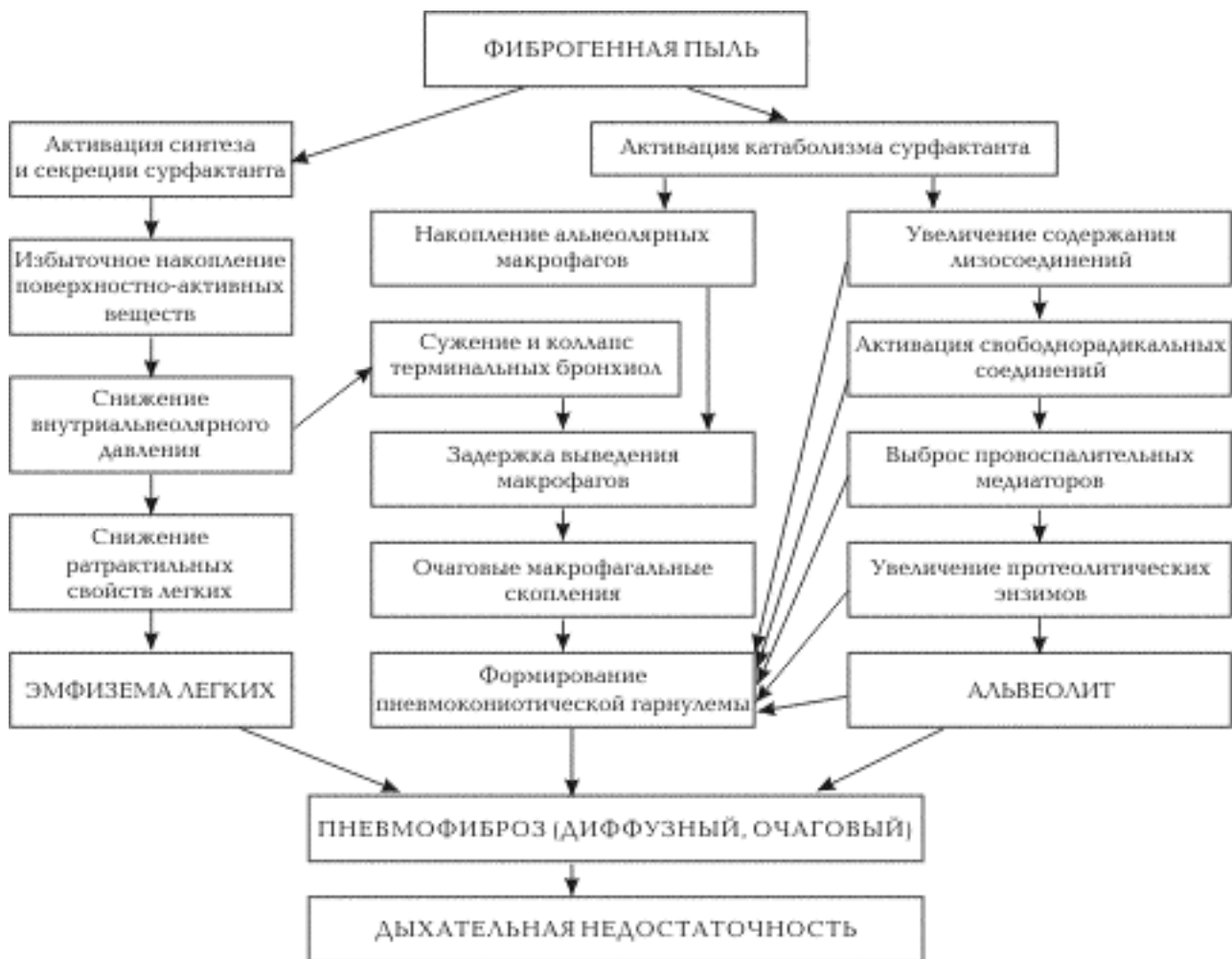


Рисунок. Морфогенез патологических изменений в респираторном отделе легких при экспериментальном пневмокониозе

свойств легких, то есть способности самостоятельно падать.

Согласно наших исследований, а также данных отечественных и зарубежных ученых наиболее постоянным признаком изменений системы сурфактанта при силикозе и антракозе есть избыточное накопление поверхностно-активных веществ на альвеолярной поверхности [3, 5, 16, 25, 30]. Исходя из этого, с полной уверенностью можно утверждать, что в основе развития эмфиземы лежит снижение ретрактивных свойств легких вследствие избыточного накопления поверхностно-активных веществ. Длительное ингаляционное воздействие пыли сопровождается трансформацией острой эмфиземы в хроническую панацинарную с выраженными дистрофически-деструктивными и склеротическими изменениями в межальвеолярных перегородках [30].

#### *СИСТЕМА СУРФАКТАНТА ЛЕГКИХ И ВОСПАЛЕНИЕ*

Влияние пыли на легкие приводит к увеличению различных медиаторов воспаления, таких как активные формы кислорода [33, 35], эйкозаноиды [21, 29], протеолитические энзимы [28], провоспалительные цитокины [34], факторы, стимулирующие рост мезенхимальных клеток [22, 30]. Высокий уровень функциональной активности системы сурфактанта легких наряду с активацией процессов синтеза и секреции основных его компонентов сопровождается и значительным ростом процессов катаболизма, что свидетельствует о стремлении системы к сохранению равновесия внутри ее. Внеклеточно катаболизм сурфактанта осуществляется с помощью преимущественно фосфолипазы  $A_2$ , осуществляющей гидролиз основного компонента сурфактанта — фосфолипидов до образования лизосоединений и жирных кислот [15].

Лизосоединения обладают мембранолитическим действием, тормозят тканевое дыхание и окислительное фосфорилирование [19]. Кроме того, они обладают и прямым повреждающим действием на альвеолярный эпителий [20]. Свободные жирные кислоты, уровень которых в легких значительно возрастает, являются субстратами для свободных радикалов и служат одним из источников образования липоперекисей, также обладающих повреждающим действием на аэрогематический барьер [10]. Уровень лизосоединений, а также других провоспалительных факторов увеличивается еще и за счет гибели альвеолярных макрофагов, обладающих широким набором фосфолипаз, в том числе и фосфолипазой  $A_2$ , способной расщеплять как захваченные фосфолипиды, так и собственные мембранные структуры.

Таким образом, активация механизмов катаболизма системы сурфактанта в условиях ингаляционного действия неорганической пыли приводит к избыточному накоплению в легких продуктов гидролиза фосфолипидов, которые наряду с многими провоспалительными факторами вызывают гемодинамические расстройства, дистрофически-деструк-

тивные изменения и развитие серозно-десквамативного альвеолита, соответствующего второй стадии пневмокониоза по Ю.А. Лоцилову [13]. На фоне воспалительных изменений активируются процессы коллагенообразования и развивается интерстициальный фиброз (см. рисунок) [14, 17, 27, 31].

#### *СИСТЕМА СУРФАКТАНТА ЛЕГКИХ И ОЧАГОВЫЙ ПНЕВМОФИБРОЗ*

Одним из важнейших морфологических признаков пневмокониоза, вызванного ингаляционным воздействием высоких концентраций неорганической пыли, является формирование пневмокониотической гранулемы, трансформирующейся по мере созревания в очаговый пневмофиброз [31]. В основе ее развития лежит очаговое скопление альвеолярных макрофагов и их гибель. Накопление макрофагов, направленных на элиминацию пыли из легких, свидетельствует также и об активации системы сурфактанта, а именно клеточных механизмов катаболизма. Макрофаги, путешествуя по поверхности альвеол, скапливаются у входа в терминальную бронхиолу, где и формируют очаговые скопления, заполняющие просветы прилегающих альвеол, респираторных ходов, мешочков [17]. Терминальные бронхиолы в этой зоне как правило, либо резко сужены, либо в состоянии коллапса, что создает механическое препятствие выходу макрофагов и приводит к формированию макрофагальной гранулемы [2, 30]. В центре очаговых скоплений макрофаги подвергаются некрозу. Высокая функциональная активность макрофагов на периферии гранулемы обеспечивается высокой степенью их обновления. Гибель макрофагов служит дополнительным источником поступления и накопления в легких, в частности и в гранулеме, продуктов катаболизма сурфактанта, липоперекисей и лизосомальных ферментов, что усугубляет течение пневмокониоза и стимулирует процессы склероза.

Общеизвестно, что открытое состояние бронхиол поддерживается соединительнотканым и сосудистым каркасом, а также внутриальвеолярным давлением [3]. Накопление на альвеолярной поверхности веществ, обладающих поверхностно-активными свойствами и снижающих поверхностное натяжение, приводит к уменьшению внутриальвеолярного давления, а, следовательно, к сужению терминальных бронхиол и их коллапсу на выдохе, вследствие чего нарушается бронхиальная проходимость по клапанному механизму [3]. Он имеет весьма существенное значение в задержке альвеолярных макрофагов и формировании гранулемы.

Исходя из существенной роли системы сурфактанта легких в пато- и морфогенезе пневмокониоза, мы установили определенную закономерность изменений в развитии пневмокониотической гранулемы [2, 30], что позволило выделить несколько стадий развития очагового пневмофиброза: I — стадия активации системы сурфактанта, сопровождающаяся избыточным накоплением поверхностно-активных веществ на альвеолярной по-

верхности и развитием эмфиземы легких; II — стадия избыточного накопления макрофагов в просвете альвеол, нарушения их выведения из респираторного отдела легких и формирования очаговых клеточных скоплений. Существенная роль в их задержке принадлежит сужению терминальных бронхиол и их коллапсу; III — некротическая стадия, проявляющаяся гибелью макрофагов с накоплением пылевых частиц, дополнительным поступлением продуктов гидролиза фосфолипидов, лизосомальных ферментов, активных форм кислорода, усиливающих тканевую гипоксию; IV — стадия формирования гранулемы. Накопление медиаторов воспаления в большом количестве вызывают выраженную воспалительную реакцию по периферии макрофагальной гранулемы. Параллельно активируются процессы склерозирования, которые начинаются со стороны межальвеолярной перегородки; V — стадия формирования очагового пневмофиброза, при которой в условиях интенсивного коллагенообразования происходит полное

замещение клеточного компонента соединительной тканью.

Таким образом, влияние кварцевой и угольной пыли приводит к существенным количественным и качественным изменениям в системе сурфактанта легких, занимающих одно из ведущих мест в патогенезе пневмокониоза. Выраженность изменений в респираторном отделе зависит от фиброгенных свойств, концентрации и длительности воздействия пыли, а также от компенсаторных возможностей организма, обеспечивающих поддержание гомеостаза на протяжении длительного времени. Активация системы сурфактанта наряду с другими факторами приводит, во-первых, к нарушению биомеханики дыхания и снижению ретрактивных свойств легких, сопровождающихся развитием эмфиземы и, во-вторых, к дистрофически-деструктивным и воспалительным изменениям. Эти изменения в респираторном отделе в конечном счете и приводят к развитию пневмофиброза и хронической дыхательной недостаточности.

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Антонюк С.В. К вопросу о защитной функции сурфактанта легких в условиях воздействия высокотоксичной неорганической пыли. В кн.: Система сурфактанта легких в норме патологии. Материалы 5 науч.-практ. конф.— Ялта, 1993.— С. 3—4.

2. Антонюк С.В., Корнилов Б.Е. Деякі аспекти патогенезу силікотичної гранулеми при експериментальному пневмокониозі. В кн.: Екологічна та інфекційна патологія: сучасні патологоанатомічні аспекти. Матеріали 5 конгр. патологоанатомів України, 30 вересня — 2 жовтня 1993 р.— Чернівці, 1993.— С. 64—65.

3. Антонюк С.В., Коцарев О.С. Некоторые механизмы обструкции мелких дыхательных путей и их связь с морфофункциональным состоянием респираторного отдела легких при экспериментальном силикозе. В кн.: Система сурфактанта легких в норме патологии. Материалы 5 науч.-практ. конф.— Ялта, 1993.— С. 5—7.

4. Антонюк С.В., Коцарев О.С., Бельский И.В. Система сурфактанта легких при стрессорном воздействии неорганической пыли. В кн.: Актуальные вопросы патологии реанимации и интенсивной терапии. Материалы пленума правления Укр. респ. об-ва патологоанатомов.— Запорожье, 1991.— С. 45.

5. Антонюк С., Коцарев О., Політасва В., Резніченко А. До питання адаптаційного легеневого синдрому при експериментальному пневмокониозі. В кн.: Укр. мед. вісті. Матеріали VII конгр. СФУАТ.— Ужгород, 1998.— Ч. 1.— С. 184—185.

6. Березовский В.А., Горчаков В.Ю. Поверхностно-активные вещества легкого.— К.: Наукова думка, 1982.— 168 с.

7. Биркун А.А., Нестеров Е.Н., Кобозев Г.В. Сурфактант легких.— К: Здоров'я, 1981.— 160 с.

8. Величковский Б.Т. Фиброгенные пыли: Особенности строения и механизма биологического действия.— Горький, 1980.— 159 с.

9. Величковский Б.Т. Молекулярные и клеточные основы экологической пульмонологии // Пульмонология.— 2000.— № 3.— С. 10—18.

10. Гельфон И.А., Кулакова М.К. Перекисное окисление липидов при пневмокониозах // Гигиена труда.— 1979.— № 1.— С. 30—32.

11. Ерохин В.В., Филиппенко Л.Н., Машковцев Ю.В. Макрофаги легких // Пробл. туберкулеза.— 1980.— № 11.— С. 54—60.

12. Кузнецова Т.Д. Возрастные особенности дыхания детей и подростков.— М.: Медицина, 1986.— 128 с.

13. Лоцилов Ю.А. Патологическая анатомия и особенности морфогенеза пылевых заболеваний легких // Пульмонология.— 1998.— № 1.— С. 74—76.

14. Милюшников В.В., Филимонова М.Н., Лоцилов Ю.А. Патогенетические механизмы формирования воспалительно-деструктивных и фиброзных процессов при пылевых заболеваниях легких // Гигиена труда.— 1988.— № 1.— С. 5—8.

15. Неводник В.И., Коцарев О.С., Бельский И.В. Антисурфактантная система легких // Патол., физиол. и эксперим. медицина.— 1985.— Вып. 4.— С. 86—89.

16. Покровская М.С., Романова Л.К., Кабулов Ш.М. Особенности ультраструктуры компонентов сурфактантной системы легких при экспериментальном антракозе. В кн.: Сурфактантная система легких в норме и патологии. Материалы V науч.-практ. конф.— Ялта, 1993.— С. 44—45.

17. Родіонова В.В. Морфофункціональний стан респираторного відділу легень при експериментальній бронхолегеневій патології // Медичні перспективи.— 2000.— № 3.— С. 3—6.

18. Саркисов Д.С. Рекомбинационные преобразования как один из механизмов качественных изменений в живых системах // Арх. патол.— 1992.— № 54 (5)— С. 5—10.

19. Сыромятникова Н.В., Гончарова В.А., Котенко Т.В. Метаболическая активность легких.— Л.: Медицина, 1987.— 168 с.

20. Aronson J.F., Johns L.M. Injury of lung alveolar cells by lysolecithin // Exp. and Mol. Pathol.— 1977.— Vol. 27 (1)— P. 35—43.

21. Busse W.W. Leukotrienes and inflammation // Am. J. Respir. Crit. Care Med.— 1998.— Vol. 157 (6)— P. S210—S213.

22. Dai J., Gilks B., Price K., Churg A. Mineral dusts directly induce epithelial and interstitial fibrogenic mediators and matrix components in the airway wall // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*— 1998.— Vol. 158 (6).— P. 1907—1913.
23. Dethloff L.A., Gilmore L.B., Gladen B.C. Effects of silica on the composition of the pulmonary extracellular lining // *Toxicol. Appl. Pharmacol.*— 1986.— Vol. 84 (1).— P. 66—83.
24. Fallon J.T. Specific tissue reaction to phospholipids: a suggested explanation for the similarity of the lesions of silicosis and pulmonary tuberculosis // *Can. Med. Assoc. J.*— 1937.— Vol. 36.— P. 323—332.
25. Gabor S., Zugravu E., Kovacs A. Effects of quartz on lung surfactant // *Environm. Res.*— 1978.— Vol. 16 (1).— P. 443—448.
26. Ghio A.J., Carter J.D., Samet J.M. et al. Ferritin expression after in vitro exposures of human alveolar macrophages to silica is iron-dependent // *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.*— 1997.— Vol. 17(5).— P. 533—540.
27. Gritter H.L., Adamson I.Y.R., King G.M. Modulation of fibroblast activity by normal and silica-exposed alveolar macrophages // *J. Pathol.*— 1986.— Vol. 148 (4).— P. 263—271.
28. Hannotiaux M.H., Scharfman A., Wastiaux A. et al. An attempt to evaluate lung aggression in monkey silicosis: hydrolases, peroxidase and antiproteases activities in serial bronchoalveolar lavages // *Eur. Respir. J.*— 1991.— Vol. 4.— P. 191—204.
29. Kuhn D.C., Griffith J.W., Stauffer J.L. et al. Characterization of alveolar macrophage eicosanoid production in a non-human primate model of mineral dust exposure // *Prostaglandin.*— 1993.— Vol. 46.— P. 207—220.
30. Margitich S.V., Antonyuk S.V., Rodionova V.V., Yerkovych D.V. Adaptive mechanisms of respiratory department of lungs under experimental pneumoconiosis. Proceed. Fifth International Symposium and Exhibition on Environmental Contamination in Central and Eastern Europe, September 12—14, 2000.— Prague, Czech Republic, 2000.— P. 119.
31. Mossman B.T., Churg A. Mechanisms in the Pathogenesis of Asbestosis and Silicosis // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*— 1998.— 157 (5).— P. 1666—1680.
32. Rom W.N., Bitterman P.B., Rennard S.I. et al. Characterization of the lower respiratory tract inflammation of non-smoking individuals with interstitial lung disease associated with chronic inhalation of inorganic dusts // *Am. Rev. Respir. Dis.*— 1987.— Vol. 136.— P. 1429—1434.
33. Rom W.N., Harkin T. Dehydroepiandrosterone inhibits the spontaneous release of superoxide radical by alveolar macrophages in vitro in asbestosis // *Environ. Res.*— 1991.— Vol. 55.— P. 145—156.
34. Vanhee D., Gosset P., Boitelle A., Wallaert B., Tonnel A.B. Cytokines and cytokine network in silicosis and coal worker's pneumoconiosis // *Eur. Respir. J.*— 1995.— Vol. 8.— P. 834—842.
35. Zhang Z., Shen H.-M., Zhang Q.-F., Ong Ch.-N. Critical role of GSH in silica-induced oxidative stress, cytotoxicity, and genotoxicity in alveolar macrophages // *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.*— 1999.— Vol. 277 (4).— P. L743—L748.

## ДЕЯКІ АСПЕКТИ ПАТО- ТА МОРФОГЕНЕЗУ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ПНЕВМОКОНІОЗА. РОЛЬ СИСТЕМИ СУРФАКТАНТА ЛЕГЕНІВ

С.В. АНТОНЮК

На підставі результатів власних досліджень, а також літературних даних визначено роль системи сурфактанта легенів в пато- та морфогенезі експериментального пневмокониоза. Показано, що інгаляційна дія неорганічного пилу, яка призводить до активування системи сурфактанта з надлишковим накопиченням поверхнево-активних речовин у легенях, має істотне значення в розвитку емфіземи. Активація процесів катаболізму супроводжується накопиченням лізосполук, що сприяють розвитку дистрофічно-деструктивних та запальних змін, а також альвеолярних макрофагів, які посідають ключове місце у формуванні пневмокониотичної гранулеми і розвитку осередкового пневмофіброзу.

## SOME ASPECTS OF PATHO- AND MORPHOGENESIS OF EXPERIMENTAL PNEUMOCONIOSIS. ROLE OF PULMONARY SURFACTANT SYSTEM

S.V. Antonyuk

On the basis of the results of both own examinations and literary data the role of pulmonary surfactant system was determined in patho- and morphogenesis of experimental pneumoconiosis. It has been shown that the inhalation of inorganic dust, resulting in activation of the surfactant system with excessive accumulation of surface-active substances in lungs, has the major significance in the pulmonary emphysema development. The activation of catabolic processes is accompanied with accumulation of lysocompounds, which promotes the development of the distrofical-destructive and inflammatory changes. The alveolar macrophages play the key role in formation of the pneumoconiotic granuloma and development of the focal pneumofibrosis.