

УДК 61

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ СТЕНОК ТРАХЕИ, БРОНХОВ И В ЛЕГКИХ У МЫШЕЙ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ХИМИЧЕСКОМ ВОЗДЕЙСТВИИ ВЕЩЕСТВ НИЗКОЙ КОНЦЕНТРАЦИИ ВОЗДУШНОЙ СРЕДЫ ПИЛОТИРУЕМЫХ КОСМИЧЕСКИХ АППАРАТОВ

Оганесян Марине Валиковна

канд. мед. наук

Первый Московский государственный медицинский университет
им. И.М. Сеченова, Москва
marine-oganesyan@mail.ru

Аннотация. Проведено морфологическое исследование хронического воздействия ПДК химических веществ (ацетона, ацетальдегида, этанола) в воздушной среде космических аппаратов на трахею, бронхи и легкие в течение 70 сут у мышей-самцов линии F1 (СВА X С57В16). При морфометрическом исследовании у мышей опытной группы в стенке трахеи и бронхов выявлены очаги фиброза и гиперплазия лимфоидной ткани, а в легких отмечается повышение объемных показателей лимфоидных скоплений в стенке главных и долевого бронхов и вокруг кровеносных сосудов. Обсуждаются механизмы развития патологических изменений дыхательной системы под влиянием малых доз химических веществ.

Ключевые слова: морфологические изменения; трахеи; бронхи; легкие; низкая концентрация воздушной среды; эксперимент.

MORPHOLOGICAL CHANGES OF WALLS OF THE TRACHEA, BRONCHIAL TUBES AND IN LUNGS AT MICE AT CHRONIC CHEMICAL INFLUENCE OF SUBSTANCES OF LOW CONCENTRATION OF THE AIR ENVIRONMENT OF PILOTED SPACECRAFTS

Oganesyan Marina Valikovna

Candidate of medical sciences
The first Moscow state medical university of I.M. Setchenov
Moscow

Abstract. Morphological research of chronic influence of maximum concentration limit of chemicals (acetone, ethyl aldehyde, ethanol) in the air environment of spacecrafts on a trachea, bronchial tubes and lungs during 70 days at mice males of the F1 line (CBA X C57Bl6) is conducted. At morphometric research at mice of skilled group in a wall of a trachea and bronchial tubes the centers fibrosis and a giperplaziya of lymphoid fabric are revealed, and in lungs increase of volume indicators of lymphoid congestions in a wall of the main and share bronchial tubes and round blood vessels is noted. Mechanisms of development of pathological changes of respiratory system under the influence of small doses of chemicals are discussed.

Key words: morphological changes; tracheas; bronchial tubes; lungs; low concentration of the air environment; experiment.

При длительных космических полетах организм человека подвергается воздействию различных факторов: гипергравитация, радиация, электромагнитное излучение, химические вещества и др. [1; 2; 4; 8]. Воздушная среда пилотируемых космических аппаратов (ПКА) содержит смесь соединений (ацетон, ацетальдегид, этанол) в предельно допустимых концентрациях [7]. Для обеспечения безопасности длительных космических перелетов и сохранения здоровья космонавтов актуальным является изучение реакций организма, в частности, органов дыхания, на

хроническое воздействие смеси химических веществ, в концентрациях, характерных для воздушной среды ПКА. Несмотря на большое количество работ по изучению влияния химических факторов на иммунные структуры органов дыхания [3; 5; 6; 9], не проводились исследования морфологических изменений стенок трахеи, бронхов и легких при длительном хроническом воздействии смеси соединений (ацетон, ацетальдегид, этанол) в низкой концентрации.

Цель исследования – изучение морфологических изменений стенок трахеи, бронхов и в легких у мышей при хроническом химическом воздействии веществ низкой концентрации в воздушной среде пилотируемых космических аппаратов.

Материал и методы исследования. Эксперименты проводили на 24 мышах-самцах линии F1 (СВА × С57BL6), массой тела 20-23 г, которые содержались на испытательном стенде (в гермокамере с рабочим объемом 12 м³), рассчитанном на длительное пребывание животных и оснащенном автономными системами жизнеобеспечения, которые используются в ПКА (эксперименты проводились в ГНЦ РФ ИМБП РАН). Гранулированный сбалансированный корм и воду животные получали через шлюз 1 раз в сутки. Затравочная смесь состояла из ацетона, ацетальдегида и этанола. Воздействие химической смесью проводили непрерывно в течение 70 суток. Дозирование и поддержание постоянных концентраций затравочной смеси в воздухе экспериментальной камеры осуществлялось методом диффузии через пористые полимерные материалы. Концентрация этих веществ в гермокамере не превышала предельно-допустимых концентраций (ПДК) для уровня загрязнения воздушной среды в пилотируемых космических аппаратах (ацетона – 0,67-1,4 мг/м³; ацетальдегида – 0,86-1,75 мг/м³; этанола – 3,78-9,91 мг/м³).

Животные опытной группы (12 мышей) подвергались хроническому химическому воздействию в течение 70 сут. Контрольную группу составили мыши (n = 12), которые содержались в таких же условиях, как и мыши опытной группы, но без химического воздействия. Животных вы-

водили из эксперимента на первые сутки после его окончания (70 сут) методом цервикальной дислокации под эфирным наркозом.

Трахею, бронхи и легкие фиксировали в растворе «иммунофикс» (Bio-Optica), затем проводили по спиртам возрастающей концентрации и заливали в парафин. Для изучения микротопографии, морфологических изменений эпителия, желез и лимфоидных образований в стенках трахеи, бронхов и в легких срезы толщиной 5-7 мкм окрашивали гематоксилином и эозином.

Морфометрическую оценку структурных компонентов трахеи, бронхов и легких проводили методом точечного счета (Г.Г. Автандилов, 1990). Полученные данные проверены на нормальность распределения по критерию Колмогорова-Смирнова, после чего были применены методы параметрической (t-критерий Стьюдента) и непараметрической статистики (U-критерий Манна-Уитни).

Результаты исследования и их обсуждение. Трахея и главные бронхи у мышей контрольной группы были выстланы многорядным эпителием с тонкой базальной мембраной. В собственной пластинке слизистой оболочки и в подслизистой основе выявлялась рыхлая волокнистая соединительная ткань с единичными диффузно рассеянными лимфоцитами и гистиоцитами. Железы трахеи и их ацинусы располагались между пластинами гиалинового хряща, они были единичными в препаратах. Выводные протоки слизистых желез были выстланы кубическим однорядным эпителием, вокруг них были выявлены очаговые скопления лимфоидных элементов.

У мышей контрольной группы респираторный отдел легких был равномерно воздушный, альвеолы были с тонкими межальвеолярными перегородками. Эпителий внутрилегочных бронхов однорядный кубический. Вокруг легочных вен выявлялись небольшие скопления (1-2 ряда) лимфоидных элементов. В стенках бронхов 2-3 порядка деления и в респираторных бронхиолах выявляли единичные очаговые лимфоидные скопления и диффузно рассеянные лимфоидные элементы.

По данным морфологического исследования трахеи и бронхов у мышей после хронического химического воздействия слизистая оболочка этих органов выстлана однорядным эпителием. В одном случае выявлялась очаговая метаплазия эпителия. Базальная мембрана очагово утолщена. В собственной пластинке слизистой оболочки наблюдались очаги фиброза, распространяющиеся на подслизистый слой, выявлялись очаговые лимфоидные скопления и умеренное количество диффузно рассеянных лимфоцитов и макрофагов.

Таблица 1

Морфометрические показатели структурных компонентов трахеи, бронхов мышей-самцов линии F1 (СВА × С57Вl6) контрольной и опытной групп при химическом воздействии, об. %

<i>Структуры</i>	<i>Группы наблюдений</i>	<i>Медиана, квартильный размах Me (25L; 75U)</i>	<i>Достоверность различий, P</i>
Эпителий	Опытная	15,5 (12,5; 18,0)	0,087
	Контрольная	17,0 (13,5; 20,0)	
Рыхлая волокнистая соединительная ткань	Опытная	10,0 (8,0; 12,0)	0,263
	Контрольная	12,0 (8,0; 13,0)	
Сосуды	Опытная	3,0 (2,0; 4,0)	0,000
	Контрольная	2,0 (1,0; 3,0)	
Железы	Опытная	2,0 (0,0; 3,5)	0,008
	Контрольная	1,0 (0,0; 2,0)	
Очаги фиброза	Опытная	21,0 (14,0; 25,0)	0,000
	Контрольная	8,5 (6,0; 13,0)	
Лимфоидная ткань	Опытная	7,0 (5,0; 9,0)	0,000
	Контрольная	3,0 (2,0; 5,0)	

В легких у мышей опытной группы в стенках бронхов 2-3 порядков патологические изменения отсутствовали. В стенке главных и долевых бронхов выявлены очаговые лимфоидные скопления и умеренное количество диффузно рассеянных лимфоцитов и гистиоцитов. В респираторном отделе альвеолярные ходы равномерно воздушные, стенки альвеол тонкие. Периваскулярно вокруг притоков легочных вен и легочных артерий, в их адвентициальном слое, выявляются очаговые скопления лимфоцитов.

По данным морфометрического исследования объемная доля лимфоидной ткани в стенке трахеи и внелегочных отделов главных бронхов после хронического химического воздействия увеличивалась в 2,33 раза, по сравнению с контрольной группой. Объемная доля фиброзной ткани вокруг хрящей, сосудов, желез, по сравнению с контрольной группой, статистически значимо увеличивалась (в 2,47 раза), в то время как доля рыхлой волокнистой соединительной ткани уменьшалась (табл. 1).

Объемная доля лимфоидной ткани легких у мышей после хронического химического воздействия, по сравнению с контролем, была увеличена в 2,25 раза (табл. 2).

Таблица 2

Морфометрические показатели лимфоидных структур легких
мышей-самцов линии F1 (CBA x C57Bl6)
при химическом воздействии, об. %

<i>Группа наблюдений</i>	<i>Медиана, квартильный размах Me (25L; 75U)</i>	<i>Достоверность различий, P</i>
Опытная	18 (16,0; 21,0)	0,000
Контрольная	8 (6,5; 10,0)	

Хроническое химическое воздействие смеси ацетона, ацетальдегида и этанола в пределах ПДК для уровня загрязнения воздушной среды пилотируемых космических аппаратов вызывает у мышей-самцов линии F1 (CBA x C57Bl6) статистически значимые повышения показателей очагов фиброза и лимфоидной ткани, ассоциированной со слизистой оболочкой трахеи и бронхов. В легких у мышей опытной группы выявляется статистически значимое повышение показателей лимфоидных скоплений, локализованных в стенке бронхов и вокруг кровеносных сосудов.

Выявленные нами изменения структурных компонентов стенки трахеи и бронхов и легких при хроническом химическом воздействии низкой интенсивности согласуются с данными Y. Toshinori et al [14]. Авторами показано, что химическое воздействие аэрозольных промышленных красок на мышей вызывает развитие цитотоксических и воспалительных реакций, которые приводят к развитию легочного фиброза. Малые дозы ацетона, очевидно, оказывают провоспалительное действие, повреждая

эпителиальную выстилку. Воспалительные реакции вызывают миграцию иммунокомпетентных клеток, экспрессирующих цитокины, хемокины, которые активируют фибробласты и вызывают развитие фиброза. E. Vermudez et al [10] исследовали реакцию легких самок мышей, крыс и хомяков после хронического вдыхания аэрозольных частиц ультрадисперсного диоксида титана в ПДК 0,5 мг/³, 2,0 и 10 мг/³ в течение 6 ч в день 13 недель и наблюдали воспалительные и пролиферативные изменения альвеолярного эпителия и интерстициальный фиброз. J.V. Bruckner et al [11] изучали у мышей-самцов функциональные показатели внешнего дыхания после воздействия парами толуола и ацетона. Авторами показано, что экспозиция животных в течение 3 ч в день в течение 8 недель вызывает бронхоконстрикцию.

Таким образом, выявленные нами фиброзные изменения в стенках трахеи, бронхов и повышение числа лимфоидных скоплений в бронхах и легких обусловлены хроническим химическим воздействием. Очевидно, повреждение эпителия, вызванное смесью ПДК ацетона, ацетальдегида и этанола приводит к образованию секреторных продуктов макрофагов и эпителиальных клеток, таких как макрофаг-воспалительный протеин -1 α и 1 β , фактор некроза опухоли – α , фибронектин, интерлейкин-1, трансформирующий фактор роста β , что приводит к развитию фиброза и гиперплазии бронхоассоциированной лимфоидной ткани [12; 13; 14; 15].

Выводы:

1. При хроническом химическом воздействии смеси ПДК ацетона, ацетальдегида и этанола у мышей-самцов линии F1 (СВА × С57В16) в стенке трахеи и бронхов выявляются очаги фиброза и гиперплазия ассоциированной со слизистыми оболочками лимфоидной ткани.
2. По сравнению с контрольной группой, в легких у мышей опытной группы выявляется статистически значимое повышение показателей лимфоидных скоплений, локализованных в стенке бронхов и вокруг кровеносных сосудов.

Список использованных источников

1. Аклеев А.В. Реакция тканей на хроническое воздействие ионизирующего излучения // Радиационная биология. Радиоэкология. 2009. Т. 49. № 1. С. 5.
2. Булдаков Л.А., Калистратова В.С. Радиоактивное излучение и здоровье. М., 2003. 165 с.
3. Гармаева Д.К. Лимфоидная ткань трахеи и бронхов при воздействии алмазной пыли в эксперименте // Проблемы экспериментальной, клинической и профилактической лимфологии. Матер. 1 Сиб. съезда лимфологов. Новосибирск, 2006. С. 86-89.
4. Ильин Е.А. Проблема стресса в космической медицине. Четвертые симоновские чтения. М., 2006. С. 28-34.
5. Козлова М.Я. и др. Активность перекисидации липидов в процессе ремоделирования легких под влиянием длительного воздействия диоксида азота // Биомед. журн. medline.ru. 2011. Т. 12. С. 301-310.
6. Мещеряков В.К., Полякова В.С., Боркина А.Н. Структурные основы адаптационных процессов в эпителиальных барьерах лёгких // Вестн. Оренбург. гос. ун-та. 2006. № 1. С. 241-244.
7. Мухамедиева Л.Н. Закономерности формирования и гигиеническое регламентирование многокомпонентного загрязнения воздушной среды пилотируемых орбитальных станций. Автореф. дис. ...д-ра мед. наук. М., 2003. 35 с.
8. Петров В.М. Радиационная безопасность пилотируемой межпланетной экспедиции // Вестн. РАН. 2004. Т. 74. № 6. С. 544-545.
9. Шабанов П.Д., Мигунов А.И., Кузнецов О.К. Адаптогенное и противовирусное действие малых доз этанола при подостром введении у мышей // Наркология. 2004. № 10. С. 21-23.
10. Bermudez E. et al. Pulmonary responses of mice, rats and hamsters to subchronic inhalation of ultrafine titanium dioxide particles // Toxicol. Sci. 2004. 77 (2). P. 347-357.
11. Bruckner J.V., Peterson R.G. Evaluation of toluene and acetone inhalant abuse development and toxicology // J. Toxicol. and Applied Pharmacol. 1981. V. 61. № 3. P. 302-312.
12. Henderson R.F. Use of bronchoalveolar lavage to detect respiratory tract toxicity of inhaled material // Exp. Toxicol. Pathol. 2005. P. 155-159.
13. Strieter R.M., Gomperts B.N., Keane M.P. The role of CXC chemokines in pulmonary fibrosis // J. Clin. Invest. 2007. V. 117 (3). P. 549-556.
14. Toshinori Y. et al. Pulmonary fibrosis in response to environmental cues and molecular targets involved in its pathogenesis // J. Toxicol. Pathol. 2011. № 24 (1). P. 9-24.
15. Trujillo G., Hogaboam C.M. Chemokines and their receptors in fibrosis // Biomed. and Life Sci. 2007. P. 295-317.

Впервые данная статья была опубликована в сборнике материалов II Международной научно-практической конференции «Медицина: актуальные вопросы и тенденции развития» (19 июня 2013 г., Краснодар).