

© Оганесян М.В., Пономаренко Е.А., 2013  
УДК: 616.24-002.1-07:616.233/.235-008.853-076.5

**МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ ТРАХЕИ, БРОНХОВ И ЛЕГКИХ  
У МЫШЕЙ ПРИ ДЛИТЕЛЬНОМ ВОЗДЕЙСТВИИ ХИМИЧЕСКИХ ВЕЩЕСТВ,  
ПРИСУТСТВУЮЩИХ В ВОЗДУШНОЙ СРЕДЕ  
ПИЛОТИРУЕМЫХ КОСМИЧЕСКИХ АППАРАТОВ**

*М.В. Оганесян<sup>1,2</sup>, Е.А. Пономаренко<sup>2</sup>*

ГБОУ ВПО Первый Московский Государственный Медицинский  
Университет им. И.М. Сеченова (1),  
ФГБУ «НИИ Морфологии Человека» РАМН, г. Москва (2)

Проведено морфологическое исследование хронического воздействия ПДК химических веществ (ацетона, ацетальдегида, этанола) воздушной среды космических аппаратов на трахею, бронхи и легкие в течение 70 сут у мышей-самцов линии F1 (СВА X C57Bl6). При морфометрическом исследовании у мышей опытной группы в стенке трахеи и бронхов выявлены очаги фиброза и гиперплазия лимфоидной ткани, а в легких отмечается повышение показателей лимфоидных скоплений в стенке главных и долевых бронхов и вокруг кровеносных сосудов. Обсуждаются механизмы развития патологических изменений дыхательной системы под влиянием малых доз химических веществ.

*Ключевые слова:* трахея, бронхи, легкие, мышцы-самцы, хроническое химическое воздействие.

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 структурных изменений трахеи, бронхов и

легких при длительном хроническом воздействии смеси соединений (ацетон, ацетальдегид, этанол) низкой концентрации.

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

**Материалы и методы**

Эксперименты проводили на 24 мышях-самцах линии F1 (СВА x C57Bl6), массой тела 20-23 г, которые содержались на испытательном стенде (в гермокамере с рабочим объемом 12 м<sup>3</sup>), рассчитанном на длительное пребывание животных и оснащенный 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 пилотируемых космических аппаратов (ацетона – 0,67-1,4 мг/м<sup>3</sup>; ацетальдегида – 0,86-1,75 мг/м<sup>3</sup>; этанола – 3,78-9,91 мг/м<sup>3</sup>).

Животные первой 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 выводили из эксперимента на первые сутки после его окончания методом цервикальной дислокации под эфирным наркозом.

Трахею, бронхи и легкие фиксировали в растворе «иммунофикс» (Bio-Ортиса), затем проводили по спиртам возрастающей концентрации и заливали в парафин. Для изучения микрофотографии, 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 (Автандилов Г.Г., 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 и их обсуждение

Трахея и главные бронхи у мышей контрольной группы были выстланы многорядным эпителием с тонкой базальной пластинкой. В собственной пластинке сли-

зистой 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 главных и долевых бронхов однорядный кубический. Вокруг отдельных 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 выстлана однорядным эпителием. В одном случае выявлялась очаговая метаплазия эпителия. Базальная пластинка очагово утолщена. В собственной пластинке слизистой оболочки наблюдали очаги фиброза, распространяющиеся на подслизистый слой, выявляли очаговые лимфоидные скопления и умеренное количество диффузно рассеянных лимфоцитов и гистиоцитов.

В легких у мышей опытной группы в бронхах 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 их тонкие. Периваскулярно вокруг ветвей 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 от-

делов 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).

Таблица 1  
**Морфометрические показатели структурных компонентов трахеи, бронхов мышцей-самцов линии F1 (CBA x C57Bl6) контрольной и опытной групп при химическом воздействии, об. %**

Структуры	Группы наблюдений	Медиана, квартильный размах Me (25L; 75U)	Достоверность различий, P
Эпителий	Опытная	15,5 (12,5;18,0)	0,0874
	Контрольная	17,0 (13,5;20,0)	
Рыхлая волокнистая соединительная ткань	Опытная	10,0 (8,0;12,0)	0,2634
	Контрольная	12,0 (8,0;13,0)	
Сосуды	Опытная	3,0 (2,0;4,0)	0,0000
	Контрольная	2,0 (1,0;3,0)	
Железы	Опытная	2,0 (0,0;3,5)	0,0075
	Контрольная	1,0 (0,0;2,0)	
Очаги фиброза	Опытная	21,0 (14,0;25,0)	0,0000
	Контрольная	8,5 (6,0;13,0)	
Лимфоидная ткань	Опытная	7,0 (5,0;9,0)	0,0000
	Контрольная	3,0 (2,0;5,0)	

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

Таблица 2  
**Морфометрические показатели лимфоидных структур легких мышцей-самцов линии F1 (CBA x C57Bl6) при химическом воздействии, об. %**

Группа наблюдений	Медиана, квартильный размах Me (25L;75U)	Достоверность различий, P
Опытная	18 (16,0;21,0)	0,0000
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 мышцей-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 мышцей опытной группы выявляется статистически значимое повышение показателей лимфоидных скоплений, локализованных в стенке бронхов и вокруг кровеносных сосудов.

Выявленные нами изменения структурных компонентов стенки трахеи, брон-

хов 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 мышцей 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 вы-

зывают развитие фиброза. E. Bermudez 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 $\alpha$  и 1 $\beta$ , фактор некроза опухоли -  $\alpha$ , фибронектин, интерлейкин-1, трансформирующий фактор роста  $\beta$ , 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 х 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.

#### Литература

1. Аклеев А.В. Реакция тканей на хроническое воздействие ионизирующего

излучения / А.В. Аклеев // Радиационная биология. Радиэкология. – 2009. – Т. 49, №1. – С. 5.

2. Булдаков Л.А. Радиоактивное излучение и здоровье / Л.А. Булдаков, В.С. Калистратова. – М.: Информ-Атом, 2003. – 165 с.
3. Гармаева Д.К. Лимфоидная ткань трахеи и бронхов при воздействии алмазной пыли в эксперимент / Д.К. Гармаева // Проблемы экспериментальной, клинической и профилактической лимфологии: материалы 1-го Сиб. съезда лимфологов. – Новосибирск, 2006. – С. 86-89.
4. Ильин Е.А. Проблема стресса в космической медицине / Е.А. Ильин // Четвертые Симоновские чтения. – М., 2006. – С. 28-34.
5. Активность пероксидации липидов в процессе ремоделирования легких под влиянием длительного воздействия диоксида азота / М.Я. Козлова [и др.] // Биомедицинский журнал medline.ru. – 2011 – Т. 12. – С. 301-310.
6. Мещеряков В.К. Структурные основы адаптационных процессов в эпителиальных барьерах лёгких / В.К. Мещеряков, В.С. Полякова, А.Н. Боркина // Вестник Оренбургского Государственного Университета. – 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. / Л.Н. Мухамедиева. – М., 2003. – 35 с.
8. Петров В.М. Радиационная безопасность пилотируемой межпланетной экспедиции / В.М. Петров // Вестник Российской академии наук. – 2004. – Т. 74, № 6. – С. 544-545.
9. Шабанов П.Д. Адаптогенное и антивирусное действие малых доз этанола при подостром введении у мышей / П.Д. Шабанов, А.И. Мигунов, О.К. Кузнецов // Наркология. – 2004. – №10. – С. 21-23.
10. Pulmonary responses of mice, rats and hamsters to subchronic inhalation of ul-

- trafine titanium dioxide particles / E. Bermudez [et al.] // *Toxicol Sci.* – 2004. – Vol. 77, №2. – P. 347-357.
11. Bruckner J.V. Evaluation of toluene and acetone inhalant abuse development and toxicology / J.V. Bruckner, R.G. Peterson // *J. Toxicol. and Applied Pharmacology.* – 1981. – Vol. 61, №3. – P. 302-312.
12. Henderson R.F. Use of bronchoalveolar lavage to detect respiratory tract toxicity of inhaled material / R.F. Henderson // *Exp. Texaco. Pathol.* – 2005. – P. 155-159.
13. Strieter R.M. The role of CXC chemokines in pulmonary fibrosis / R.M. Strieter, B.N. Gomperts, M.P. Keane // *J. Clin. Invest.* – 2007. – Vol. 117, № 3. – P. 549-556.
14. Pulmonary fibrosis in response to environmental cues and molecular targets involved in its pathogenesis / Y. Toshinori [et al.] // *J. Toxicol. Pathol.* – 2011. – Vol. 24, № 1. – P. 9-24.
15. Trujillo G. Chemokines and their receptors in fibrosis / G. Trujillo, C.M. Hogaboam // *Biomedical and Life Sciences.* – 2007. – P. 295-317.

### MORPHOLOGICAL CHANGES OF THE TRACHEA, BRONCHI AND LUNGS OF MICE WITH LONG EXPOSURE OF CHEMICALS PRESENT IN THE AIRSPACE OF MANNED SPACECRAFT

*M.V. Oganessian, E.A. Ponomarenko*

**It was conducted the morphological study of chronic exposure MPC of chemicals (acetone, acetaldehyde, ethanol) of airspace of the spacecraft on the trachea, bronchi and lungs within 70 days in male mice line of F1 (CBA x C57Bl6). At morphometric study at experimental group of mice are revealed foci of fibrosis and hyperplasia of lymphoid tissue in the wall of the trachea and bronchi, in the lungs are marked elevation of lymphoid accumulations in the wall of the main and lobar bronchi and around blood vessels. The mechanisms of development of pathological changes in the respiratory system under the influence of small doses of chemicals are discussed.**

***Keywords:*** *trachea, bronchi, lungs, male mice, the chronic chemical exposure.*

Оганесян Марине Валиковна – канд. мед. наук, доц. кафедры анатомии человека ГОУ ВПО Первого Московского Государственного Университета им. И.М. Сеченова.  
E-mail: Marine-Oganessian@mail.ru.

Пономаренко Елена Алексеевна – канд. мед. наук, научный сотрудник Лаборатории Пульмонологии ФГБУ «НИИ Морфологии человека» РАМН.