

© Коллектив авторов, 2012
УДК 616.65-002:616.65-007

МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЖЕЛЕЗ ТРАХЕИ И БРОНХОВ У КУРЯЩИХ И НЕКУРЯЩИХ МУЖЧИН ЗРЕЛОГО ВОЗРАСТА

Е.В. Колесникова¹, Е.И. Сидорова¹, Л.П. Михайлова¹, О.В. Макарова²

¹НИИ морфологии человека РАМН, г. Москва

²Московский Государственный Университет им. М.В. Ломоносова,
Биологический факультет, кафедра клеточной биологии и гистологии, г. Москва

В работе проведено макроскопическое, гистологическое и морфометрическое исследование желез трахеи и бронхов у курящих и некурящих мужчин зрелого возраста. Показано, что у курящих мужчин количество выводных протоков желез в трахее, правом главном и нижнедолевом бронхе в 3-4 раза выше, чем у некурящих мужчин. У курящих мужчин по сравнению с некурящими выявлено достоверное увеличение в правом главном и долевым бронхах объемной доли бронхиальных желез и слизистых ацинусов. Полученные данные могут служить доказательством того, что у курильщиков увеличивается число желез, а не только их объемная доля в стенке бронхов.

Ключевые слова: курение, железы трахеи и бронхов, зрелый возраст, мужчины.

Курение среди мужчин широко распространено, в различных регионах курение табака среди мужчин варьирует от 53 до 82% (Антонов Н.С., 2008). Табачный дым оказывает непосредственное повреждающее воздействие на органы дыхания, он содержит более 4000 различных токсических веществ, таких как канцерогены (N-нитрозоамины, ароматические углеводороды), аммоний, окись азота, цианид водорода, СО, никотин и многие другие (Haustein K., 2003). Температура горячей зоны сигареты составляет около 900⁰С, а вдыхаемый дым состоит из газовой фазы и фазы твердых частиц размером от 0,1 до 1,0 мкм. Наиболее токсичными веществами, находящимися в твердой фазе табачного дыма, являются никотин, бензпирен и другие циклические углеводороды. Газовая фаза содержит угарный газ, ацетальдегид, ацетон, метанол, окись азота, цианид водорода, акролеин и другие вещества. В газовой фазе одной затяжки содержится 10¹⁵ радикалов, а в твердой

фазе – 10¹⁸ (Muller et al., 1995)]. Токсические вещества и кислородные радикалы табачного дыма оказывают непосредственное повреждающее воздействие, в первую очередь, на дыхательную систему и ее воздухопроводящие отделы. По данным литературы у курящих лиц даже без клинических проявлений хронической обструктивной болезни легких при морфологическом исследовании выявляется хронический катаральный бронхит (Бармина, 1991; Непомнящих, 2005). Необходимо отметить, что работы, посвященные действию табачного дыма на воздухопроводящую систему, выполнены в основном на биопсийном или операционном материале лиц, страдающих заболеваниями легких. Такой подход не позволяет исследовать у здоровых лиц все структурные компоненты стенки трахеи и разных уровней бронхов, в том числе железы подслизистой оболочки. Известно, что при развитии катарального бронхита наблюдается гиперплазия бронхиальных

желез, однако механизм ее недостаточно изучен. Предполагается, что сигаретный дым вызывает повышение уровня цитокинов и факторов роста, которые в свою очередь могут вызывать пролиферацию и дифференцировку камбиальных клеточных элементов бронхиальных желез (Zhu J. et al., 2001; Liu X. et al., 2004). Подобные исследования в основном выполняются *in vitro*. Публикации, посвященные морфологическим особенностям бронхиальных желез на разных уровнях генерации бронхиального дерева в зависимости от возраста немногочисленны, и в этих работах не учитывается фактор курения и пол (Сапин М.Р. и др, 2001). Таким образом, цель работы – сравнительное морфологическое исследование желез трахеи и хрящевых бронхов у курящих и некурящих мужчин зрелого возраста.

Материалы и методы

Проводили забор аутопсийного материала трахеи и хрящевых бронхов на базе 1 танатологического отделения Департамента здравоохранения г. Москвы. В работе использован материал от 27 мужчин в возрасте от 47 до 60 лет. Причинами смерти были в 14 случаях острая сердечно-сосудистая недостаточность, в 5 – травма несовместимая с жизнью, в 5 – механическая асфиксия, в 1 – электро-травма, в 2 – кровопотеря, несовместимая с жизнью. В качестве контрольной группы использован материал от 12 некурящих мужчин, возраст которых составил – $51,0 \pm 2,7$ лет. Возраст курящих мужчин (15 наблюдений) составил $53,5 \pm 2,5$. По информации, полученной от родственников, длительность курения колебалась от 10 до 20 лет, число выкуриваемых сигарет с фильтром составляло 1,5-2 пачки в день. Во всех наблюдениях на основании макро-и микроскопического исследования легких и других органов были исключены воспалительные и опухолевые заболевания. Проводили раздельное взвешивание сердца, желудочковый индекс во всех наблюдениях составил 0,4-0,6.

Правое легкое фиксировали забуференным по Лилли 10% нейтральным фор-

малином путем наливки его через легочную артерию с помощью аппарата Боброва под давлением 25мм.рт.ст. После наливки легкие помещали в сосуд с 10% нейтральным формалином. Вырезали фрагменты (длиной 0,5-0,7см) мембранозной части трахеи, правого главного и нижнедолевого бронхов.

Для макроскопического исследования бронхиальных желез фрагменты трахеи и бронхов помещали на 48 часов в раствор, содержащий 96% этанол (60 мл) и ледяную уксусную кислоту (40 мл). В дальнейшем материал экспонировали в 0,1% водном растворе альцианового синего в течение 1 сут. Проводили подсчет количества выводных протоков желез трахеи, правого главного и нижнедолевого бронхов под стереоскопическим микроскопом (ув.7) на стандартной площади поверхности слизистой оболочки – 1см^2 .

Для гистологического исследования кусочки бронхов проводили по спиртам восходящей концентрации, заливали в парафин и изготавливали серийные срезы, которые окрашивали гематоксилином и эозином. При морфометрическом исследовании гистологических препаратов методом точечного счета с помощью сетки Г.Г. Автандилова (1980) в стенке бронхов оценивали объемную плотность желез, мышечной пластинки, соотношение слизистых и серозных ацинусов. Перед проведением статистического анализа полученные количественные данные проверили на характер распределения случайных величин с помощью критерия Колмогорова-Смирнова. Дальнейшая обработка данных проводилась с помощью непараметрических методов, статистическую значимость различий оценивали по U-критерию Манна-Уитни. Данные измерений в таблицах представлены в виде медианы и квартильного размаха (Me (25 L; 75 U)).

Результаты и их обсуждение

По данным количественной оценки числа выводных протоков желез трахеи и бронхов на площади 1см^2 у некурящих мужчин наиболее высокий показатель

числа выводных протоков был выявлен в главном бронхе и составил 16 (13;20) (табл.1), в доленом бронхе показатель числа выводных протоков был достоверно ниже 10 (8;14). Показатели числа выводных протоков желез в главном бронхе и трахее статистически значимо различались. У курящих мужчин показатели чис-

ла выводных протоков желез в трахее, главном и доленом бронхе были достоверно выше, чем у не курящих мужчин. Наибольшее число протоков бронхиальных желез у курильщиков отмечено в главном бронхе (51 (39;60)), наименьшее – в нижнедолевом (табл.1).

Таблица 1
Количество выводных протоков желез трахеи и бронхов разных генераций у курящих и некурящих мужчин зрелого возраста, Me (25 L; 75U), n – число наблюдений

Отдел воздухопроводящей системы	Некурящие мужчины, n=12	Курящие мужчины n=15	p
Трахея	12 (11;15) (1)	38 (34;44) (2)	$p_{1-2}<0,001$
Правый главный бронх	16 (13;20) (3)	51 (39;60) (4)	$p_{3-4}<0,001$
Правый нижнедолевой бронх	10 (8;14) (5)	26 (24;29) (6)	$p_{5-6}<0,001$
p	$p_{1-3}<0,05$ $p_{3-5}<0,001$ $p_{1-5}<0,05$	$p_{2-4}<0,05$ $p_{4-6}<0,05$ $p_{2-6}<0,05$	

При микроскопическом исследовании бронхов у некурящих мужчин эпителиальный пласт, выстилающий стенку бронхов, был частично сохранен и представлен многорядным призматическим реснитчатым эпителием. Соотношение бокаловидных и реснитчатых клеток составляло 1:4. Базальная пластинка была тонкой гомогенной эозинфильно окрашенной. Собственная пластинка слизистой оболочки представлена рыхлой волокнистой соединительной тканью с небольшими очагами фиброза. В ней выявлялись диффузно рассеянные лимфоциты и гистиоциты, а также единичные лимфоидные скопления. Концевые отделы желез трахеи и бронхов располагались в подслизистой основе, среди ацинусов преобладали серозные (рис.1 А).

У курящих мужчин во всех наблюдениях выявлена морфологическая картина хронического катарального бронхита. Эпителий, выстилающий стенку трахеи и бронхов, был частично сохранен, отмечалась его гиперплазия. Соотношение бокаловидных и

реснитчатых клеток составляло 1:1. Базальная пластинка была утолщена, в собственной пластинке слизистой оболочки отмечены очаги повышенной васкуляризации, наблюдалось умеренно выраженная диффузная и очаговая инфильтрация лимфоцитами и гистиоцитами. Вокруг выводных протоков желез выявлялись лимфоидные скопления. Железы трахеи и бронхов были гиперплазированы, среди ацинусов преобладали слизистые. Вокруг концевых отделов желез отмечен выраженный диффузно-очаговый фиброз и очаговые разрастания жировой ткани (рис. 1Б).

По данным морфометрического исследования обнаружено, что в стенке главного бронха некурящих мужчин показатель объемной доли желез составил 17 (15;18) (табл. 2). В доленом бронхе этот показатель был достоверно ниже и составил 12,5 (12;14). Соотношение слизистых и серозных ацинусов и гладко-мышечных клеток в главном и доленом бронхе у некурящих мужчин статистически значимо не различалось.

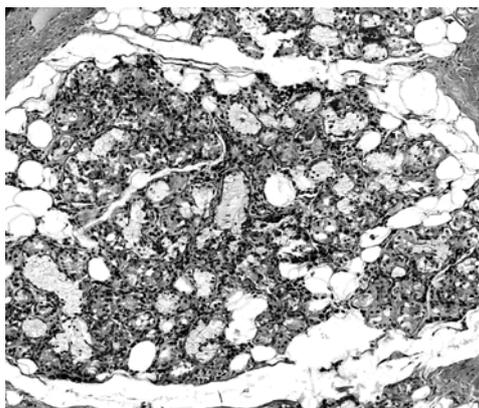


Рис.1 а. Морфологическая характеристика бронхиальных желез правого главного бронха некурящего. Среди ацинусов преобладают серозные. Вокруг концевых отделов желез наблюдается умеренный фиброз и разрастание жировой ткани. Окраска гематоксилином и эозином; X 400

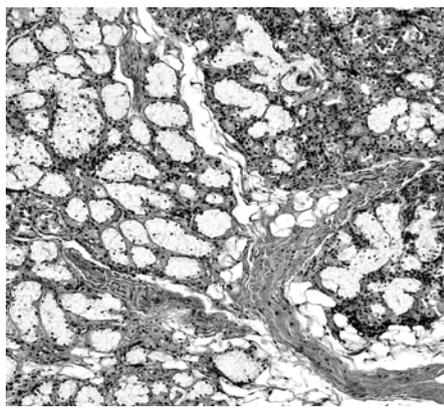


Рис.1 б. Морфологическая характеристика бронхиальных желез правого главного бронха и курящего мужчины. Среди ацинусов преобладают слизистые, отмечен выраженный фиброз, умеренное разрастание жировой ткани. Окраска гематоксилином и эозином; X 400

По сравнению с некурящими, у курящих мужчин выявлено достоверное увеличение объемной доли бронхиальных желез в главном и долевым бронхе. У курящих мужчин среди ацинусов желез преобладали слизистые, соотношение слизистых и серозных ацинусов в главном и долевым бронхе по сравнению с некурящими было выше (табл. 2). Показатель объемной доли мышечной пластинки в главном бронхе у курящих мужчин по сравнению с некурящими статистически значимо не различался.

Таким образом, у курящих мужчин по сравнению с некурящими выявлено достоверное увеличение объемной доли бронхиальных желез и преобладание слизистых ацинусов среди концевых отделов.

Проведенное нами исследование показало, что при длительном воздействии табачного дыма наблюдается ремоделирование желез трахеи и бронхов, которое характеризуется увеличением числа выводных протоков, гиперплазией секреторных отделов с преобладанием слизистых экзокриноцитов. Полученные данные согласуются с немногочисленными работами (Liu X. et al., 2004; Zhu J. et al., 2007), в

которых также показано развитие гиперплазии желез трахеи и бронхов у курильщиков. В отличие от опубликованных работ по морфологической оценке состояния бронхиальных желез у курильщиков, мы оценивали количество выводных протоков желез на единицу площади поверхности слизистой оболочки трахеи и бронхов. Оказалось, что число выводных протоков в трахее и хрящевых бронхах у курильщиков было достоверно выше, чем у некурящих мужчин. Эти данные убедительно доказывают, что у курильщиков увеличивается число желез, а не только их объемная доля в стенке бронхов. Молекулярные механизмы гиперплазии желез подслизистого слоя трахеи и бронхов неизвестны. В настоящее время изучается действие сигнальных молекул, таких как Lef-1 (транскрипционный фактор), белков Wnt1, 2, 3a, 4, 5a и др. (известно, что повышение уровня экспрессии этих белков в процессе развития желез) на регенерацию и новообразование желез (Liu et. Al., 2008). Предполагается, что эпителий выводных протоков желез трахеи и бронхов служит нишей для предшественников покровных эпителиальных клеток и клеток

секреторных отделов желез (Liu X. et al., 2004; Liu et. al, 2008). Показано, что у курильщиков наблюдается увеличение числа плазматических и тучных клеток в межацинарной соединительной ткани желез, а также повышенная экспрессия интер-

лейкина 4, интерлейкина 5 (Zhu J., 2007). Вероятно, повышенная экспрессия этих факторов может приводить к пролиферации малодифференцированных клеток и формированию новых желез в подслизистой трахеи и бронхов.

Таблица 2

Сравнительная оценка морфометрических параметров правого главного и долевого бронхов у курящих и некурящих мужчин зрелого возраста, Me (25L; 75U), n- число наблюдений

Отдел воздухопроводящей системы	Структурные элементы	Некурящие мужчины, n=12	Курящие мужчины, n=15	p
Правый главный бронх	Мышечная пластинка	5,5 (5;6) (1)	8 (7;9) (2)	p ₁₋₂ <0,01
	Бронхиальные железы	17 (15; 18) (3)	25 (24;28) (4)	p ₃₋₄ <0,01
	Слизистые ацинусы	6,5 (6;7) (5)	18,5 (17;20) (6)	p ₅₋₆ <0,001
	Серозные ацинусы	2,5 (2;3) (7)	2 (1;3) (8)	p ₇₋₈ >0,05
	Слиз/сероз ацинусы	2 (2; 3) (9)	9,5 (6;15) (10)	p ₉₋₁₀ <0,001
Правый долевого бронх	Мышечная пластинка	5 (5;6) (11)	6 (6;6) (12)	p ₁₁₋₁₂ >0,05
	Бронхиальные железы	12,5 (12;14) (13)	19,5 (19;24) (14)	p ₁₃₋₁₄ <0,001
	Слизистые ацинусы	6,5 (6;7) (15)	17 (15;19) (16)	p ₁₅₋₁₆ <0,001
	Серозные ацинусы	2 (2;3) (17)	1 (1;2) (18)	p ₁₇₋₁₈ <0,05
	Слиз/сероз ацинусы	3 (2;3) (19)	13 (9;18) (20)	p ₁₉₋₂₀ <0,001
p		p ₁₋₁₁ >0,05 p ₃₋₁₃ <0,05 p ₅₋₁₅ >0,05 p ₇₋₁₇ >0,05 p ₉₋₁₉ >0,05	p ₂₋₁₂ <0,001 p ₄₋₁₄ <0,05 p ₆₋₁₆ >0,05 p ₈₋₁₈ >0,05	

Выводы

1. У курящих и некурящих мужчин зрелого возраста число выводных протоков желез в правом главном бронхе выше, чем в трахее и долевого бронхе. У курящих мужчин количество выводных протоков желез в трахее, правом главном и долевого бронхе в 3-4 раза выше, чем у некурящих мужчин.
2. У некурящих мужчин в правом главном бронхе, по сравнению с доле-

левым, показатель объемной доли желез был статистически значимо выше, а показатели объемной доли мышечной пластинки, слизистых и серозных ацинусов статистически значимо не различались. У курящих мужчин по сравнению с некурящими выявлено достоверное увеличение в обоих бронхах объемной доли бронхиальных желез, слизистых ацинусов и показателя соотношения слизистых и серозных ацинусов.

Литература

1. Автандилов Г.Г. Введение в количественную патологическую морфологию / Г.Г. Автандилов. – М.: Медицина, 1980. – 216 с.
2. Антонов Н.С. Хроническая обструктивная болезнь легких / Н.С. Антонов; под ред. А.Г. Чучалина. – М.: Изд-й дом «Атмосфера», 2008. – 367 с.
3. Бармина Г.В. Морфология первичного хронического бронхита: гистохимическое, электронно-микроскопическое и морфометрическое исследование слизистой оболочки бронхов: дис. канд. мед. наук / Г.В. Бармина. – М., 1991. – 164 с.
4. Непомнящих Г.И. Биопсия бронхов: морфогенез общепатологических процессов в легких / Г.И. Непомнящих. – М.: Изд-во РАМН, 2005. – 384 с.
5. Сапин М.Р. Малые железы пищеварительной и дыхательной системы. / Д.Б. Никитюк, В.Б. Шадлинский, Н.Т. Мовсумов. – М.; Элиста: АПП Джангар, 2001. – 136 с.
6. Haustein K.-O. Tobacco or health / K. Haustein. – N.Y.: Springer, 2003.
7. Muller B. Impaired action of thyroid hormone associated with smoking in women with hypothyroidism / H. Zulewski [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 1995. – Vol. 333. – P. 964-969.
8. Liu X. Airway glandular development and stem cells / Driskell R.R, Engelhardt J.F. // *Curr. Top. Dev. Biol.* – 2004. – №64. – P. 33-56.
9. Liu X1. The Glandular Stem/Progenitor Cell Niche in Airway Development and Repair / John F. Engelhardt // *Proc. Am. Thorac. Soc.* – 2008. – Vol. 5. – P. 682-688.
10. Zhu Y. Cultured human airway epithelial cells (Calu-3): a model of human respiratory function, structure, and inflammatory responses/ A. Chidekel, T. H. Shaffer // *Critical care research and practice.* – 2010. –Vol. 2010. – P. 8.
11. Zhu J. Plasma cells and IL-4 in chronic bronchitis and chronic obstructive pulmonary disease / Y. Qiu [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care. Med.* – 2007. – Vol. 175, № 11. – P. 1125-1133.

MORPHOLOGICAL CHARACTERISTICS OF HUMAN TRACHEA AND BRONCHI GLANDS OF SMOKING AND NON-SMOKING ADULT MEN

E.V. Kolesnicova, E.I. Sidorova, L.P. Mihailova, O.V. Makarova

This work describes macroscopic, histological and morphometrical study of human trachea and bronchi glands of smoking and non-smoking adult men. The study shows that number of excretory ducts of the glands in trachea, main right and distal bronchus is 3-4 times larger for smokers, rather than for non-smokers. Also, a growth of volumetric fraction of bronchial glands and mucous acini in main right and common bronchi was reliably identified for smokers versus non-smokers. These findings indicate that smoking not only increases the volumetric fraction of glands in bronchial wall, but also leads to growth of number of glands.

Key words: *smoking, glands of human trachea and bronchi, adult, men.*

Сидорова Екатерина Игоревна – к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории пульмонологии Института морфологии человека РАМН, г. Москва.
E-mail: kat976@yandex.ru.