

ЦИТОМОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ В ЛЕГКИХ ПРИ МОДЕЛИРОВАНИИ БУЛЛЕЗНОЙ ЭМФИЗЕМЫ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СТИМУЛЯЦИИ НЕОКОЛЛАГЕНОГЕНЕЗА В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

© *Иванов С.В., Лазаренко В.А., Юдина С.М., Иванова И.А., Иванов И.С., Клеткин М.Е.,
Горяинова Г.Н., Козьева В.В., Обьедков Е.Г., Лазаренко Е.Д., Медведева М.А.*

Курский государственный медицинский университет (КГМУ)

Россия, 305041, Курская область, г. Курск, ул. К. Маркса, д. 3

Цель: изучить морфологические изменения, происходящие в тканях легкого при буллезной эмфиземе и при терапии ее стимулятором неоколлагеногенеза.

Материалы и методы. Исследование проводилось 60 особях крыс-самцов линии «Вистар». Крысы были разделены на три равные группы, 1 группа – группа контроля (введение лекарственных препаратов не производилось), 2 – экспериментальная с моделированием буллезной эмфиземы легких (животным в трахею вводили в течение 4 недель раствор карипазиума), 3 – экспериментальная с моделированием буллезной эмфиземы легких с терапией препаратом «Солкосерил» (в течение 14 дней ежедневно вводили внутривенно солкосерил в необходимой дозировке в течение 14 дней). Для выполнения цитоморфометрического исследования при световом микроскопировании использовалось окрашивание препаратов: гематоксилин + эозин (Г+Э). Выполнялось гистологическое исследование микропрепаратов легких лабораторных животных, динамика изменений клеточного состава бронхиальной стенки определялась с помощью количественного подсчета эозинофилов, тучных клеток, лимфоцитов, нейтрофилов, макрофагов, фибробластов.

Результаты. При буллезной эмфиземе наблюдаются изменения всех структурных элементов легкого: сочетание выраженного спазма и расширения бронхиол, деструкция стенок, расширение альвеолярных ходов, формирование множественных воздушных полостей, слущивание эпителия, перибронхиальная инфильтрация и фиброз; нарушения в системе кровообращения: признаки гиперемии и малокровия, сужение просвета артериол, гиалиноз их стенок. При терапии солкосерилом у животных выявлена выраженная гиперемия и расширение сосудов легких, стенки бронхов сохранены, участки деструкции не визуализируются, воздушные полости редко встречающиеся, в основном мелкие, плевро над которыми не повреждена.

Заключение. Развитие буллезной эмфиземы приводит к формированию панацинарной эмфиземы, фиброза, периваскулярной и перибронхиальной инфильтрации (в инфильтрате – увеличение клеток воспалительного ряда), истончению плевро. Были получены данные, свидетельствующие, что препарат «Солкосерил» снижает выраженность деструкции легочной ткани, способствует уменьшению воспалительного процесса.

Ключевые слова: буллезная эмфизема легких, спонтанный пневмоторакс, коллапс легкого, солкосерил.

Иванов Сергей Викторович – д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой хирургических болезней № 1, КГМУ, г. Курск. ORCID iD: 0000-0001-7540-5748. E-mail: IvanovSV@kursksmu.net

Лазаренко Виктор Анатольевич – д-р мед. наук, профессор, ректор, зав. кафедрой хирургических болезней ФПО, КГМУ, г. Курск. ORCID iD: 0000-0002-2069-7701. E-mail: azaroks@mail.ru

Юдина Светлана Михайловна – д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой клинической иммунологии, аллергологии и фтизиопульмонологии, КГМУ, г. Курск. ORCID iD: 0000-0001-5074-9595. E-mail: kmsu-immunology@mail.ru

Иванова Инна Анатольевна – канд. мед. наук, доцент, доцент кафедры клинической иммунологии, аллергологии и фтизиопульмонологии, КГМУ, г. Курск. ORCID iD: 0000-0002-7331-6255. E-mail: ia.ivanova@mail.ru

Иванов Илья Сергеевич – д-р мед. наук, доцент, профессор кафедры хирургических болезней № 1, КГМУ, г. Курск. ORCID iD: 0000-0003-4408-961X. E-mail: ivanov.is@mail.ru (автор, ответственный за переписку)

Клеткин Максим Евгеньевич – канд. мед. наук, соискатель кафедры хирургических болезней № 1, КГМУ, г. Курск. ORCID iD: 0000-0003-3886-5272. E-mail: kletkin-max@mail.ru

Горяинова Галина Николаевна – канд. мед. наук, доцент кафедры патологической анатомии, КГМУ, г. Курск. ORCID iD: 0000-0001-8856-0616. E-mail: lewis77@yandex.ru

Козьева Виктория Владимировна – клинический ординатор кафедры клинической иммунологии, аллергологии и фтизиопульмонологии, КГМУ, г. Курск. ORCID iD: 0000-0002-2234-7959. E-mail: victoriya_vl@mail.ru

Обьедков Евгений Геннадьевич – канд. мед. наук, ассистент кафедры хирургических болезней № 1, КГМУ, г. Курск. ORCID iD: 0000-0003-0566-1476. E-mail: evgenij-obedkov@yandex.ru

Лазаренко Екатерина Дмитриевна – студентка, КГМУ, г. Курск. E-mail: e.d.lazarenko@yandex.ru

Медведева Марина Алексеевна – студентка, КГМУ, г. Курск.

На настоящий момент единого мнения о причинах развития спонтанного пневмоторакса не существует, однако наибольшей известностью обладает теория, в соответствии с которой морфологической основой развития данной патологии является буллезная эмфизема

легких [8, 10]. Это заболевание легких представляет собой особую форму эмфиземы, которая сопровождается деструкцией стенок альвеол, их атрофией с последующим формированием булл и блеб. Данные об эпидемиологии спонтанного пневмоторакса разнятся в зависимости от реги-

онов, на сегодняшний день актуальной является информация, что распространенность его среди пациентов мужского пола составляет от 7 до 28 человек на 100 тысяч человек, а среди больных женского пола от 1 до 6 на 100 тысяч [10, 11]. Факторами риска возникновения данной патологии прежде всего являются молодой возраст, мужской пол, отягощенный семейный анамнез по этому заболеванию, астенический тип телосложения, табакокурение. Обращает на себя внимание и тот факт, что среди неотложных состояний в торакальной хирургии данная патология составляет более половины случаев [1, 6]. При этом выбор тактики лечения спонтанного пневмоторакса неоднозначен, литературные данные варьируются от строго консервативного подхода к лечению до двусторонней резекции апикальных сегментов легких с профилактической целью [2, 12]. Однако стоит учесть, что использование лишь хирургических методов не позволяет уменьшить частоту рецидивов заболевания. Даже при проведении адекватного оперативного вмешательства, осуществлении облитерации плевральной полости и отсутствии осложнений в послеоперационном периоде риск повторного формирования буллезных изменений в легких остается высок [3, 13]. Из этого следует вывод, что необходимо должное внимание уделить вопросам реабилитации больных, которые перенесли спонтанный пневмоторакс. Существует несколько методик комплексной консервативной терапии, при этом в каждой из них особое внимание уделяется стимуляции коллагенообразования. Назначение таких препаратов, как витамин С (кислота аскорбиновая), витамин В, фармакологических лечебных формы меди, кальция, цинка и магния приводит к предотвращению прогрессирования буллезных изменений, а также ведет к уменьшению возможных рецидивов спонтанного пневмоторакса [9, 14]. Современным препаратом, обладающим выраженным кооллагено-стимулирующим действием, является солкосерил, который включен в рекомендации по лечению синдрома дисплазии соединительной ткани [4, 7]. Однако данный препарат обладает также и репаративным воздействием на ткани: влияет на мигрирование фибробластов и кератиноцитов и усиливает рост кератиноцитов и пролиферацию фибробластов. Таким образом, поиск тактических решений при спонтанном пневмотораксе, выбор пути реабилитации больных буллезной эмфиземой является важной задачей в хирургической практике [5, 15].

Целью работы является изучение морфологических изменений в легочной паренхиме при буллезной эмфиземе и при терапии заболевания солкосерилом, а также проведение сравни-

тельного анализа полученных данных и оценка эффективности стимуляции неоколлагеногенеза препаратом солкосерил.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Работа выполнена при использовании 60 особей крыс-самцов средним весом 250 г линии «Wistar». Тип животных был определен на основании решения от 10.10.2016, протокол № 1 экспертного совета по хирургическим специальностям. Решение согласовано с заключением Регионального этического комитета при ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России. Все животные проходили карантин на базе того же учебного учреждения.

Экспериментальные исследования, выполняемые на животных, были осуществлены в соответствии с Конвенцией о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных целях, и Директивой Совета 86/609/ЕЕС от 24.11.1986 г. по согласованию законов, правил, административных распоряжений стран-участниц по отношению к защите животных, которых используют для научных целей, и одобренной Советом Европы в г. Страсбурге в 1986 году.

Экспериментальные животные подразделены на 3 исследуемые группы.

Группа № 1 – контрольная (n=20). Содержались в одинаковых условиях с животными других групп: с естественным суточным изменением освещения, соблюдались оптимальные температура ($22 \pm 1^\circ\text{C}$) и влажность (60%), свободный доступ к воде. Применения лекарственных форм животным не делали. Введение лекарственных препаратов в этой группе не производилось. Выводились из исследования на 29-й день.

Группа № 2 – опытная (n=20). У животных производилось моделирование буллезной эмфиземы. Животным в трахею вводили раствор карипазима 20 ЕД в 0,4 мл 0,9% раствора хлорида натрия на протяжении месяца, 1 раз в 2 дня. После этого животных выводили из исследования на 29-й день.

Группа № 2 – опытная (n=20). Группа животных у которых проводилось моделирование буллезной эмфиземы и использование препарата солкосерил. Вначале у крыс выполняли моделирование буллезной эмфиземы (аналогично группе № 2). В дальнейшем, через 2 недели, каждый день внутривентриально вводили препарат «Солкосерил» в дозировке 80 мг/кг, в разведении 1:1 на изотоническом растворе хлорида натрия. Первоначальное введение препарата «Солкосерил» выполнялось на следующий день

после прекращения моделирования буллезной эмфиземы. Животные были выведены из эксперимента на 43-й день.

Методики, использованные в исследовании, имеют высокую степень достоверности. Для выполнения цитоморфометрического исследования при световом микроскопировании использовалось окрашивание препаратов: гематоксилин+эозин (Г+Э). Выполнялось гистологическое исследование микропрепаратов легких лабораторных животных с целью определения морфологических изменений в тканях, происходящих при развитии буллезной эмфиземы и при терапии солкосерилом. Оценка динамики изменений клеточного состава бронхиальной стенки проводилась с помощью количественного подсчета эозинофилов, тучных клеток, лимфоцитов, нейтрофилов, макрофагов, фибробластов (подсчет осуществлялся для всех клеток фибробластического ряда – от юных форм фибробластов до фиброцитов). Распознавание отдельных видов клеток выполнялось по морфологическим признакам. Анализ изменения клеточного инфильтрата свидетельствует о выраженности воспалительной реакции в стенке бронхиол.

Результаты исследований оценивались на основании статистической обработки с применением функционала программных приложения Microsoft Excel-2007 и STATISTICA 6.0. Выполнялось определение среднего значения количественного показателя (M), стандартной ошибки среднего (m). При помощи коэффици-

ента Стьюдента (t) оценивалась существенность различий средних значений. При помощи рангового коэффициента корреляции Спирмена выполнялся корреляционный анализ. Критический уровень значимости (p) считался равным 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Морфологические изменения легких у крыс при моделировании эмфиземы.

При изучении морфологической картины препаратов легких, полученных от крыс из второй группы, были выявлены как изменения со стороны кровеносного русла, так и патологические изменения непосредственно легочных структур.

Так, кровенаполнение ткани легкого неравномерное, отмечается сочетание участков выраженной гиперемии с участками малокровия, которые обусловлены спазмом артерий и их запускованием. Стенки артерий утолщены, склерозированы, реже встречаются артериолы с признаками гиалиноза (резко суженные, с толстыми эозинофильными гомогенными стенками), а в единичных случаях наблюдаются процессы некроза в их стенках. Визуализируются и мелкие сосуды с признаками васкулита, в этом случае наблюдается густая инфильтрация их стенок (рис. 1).

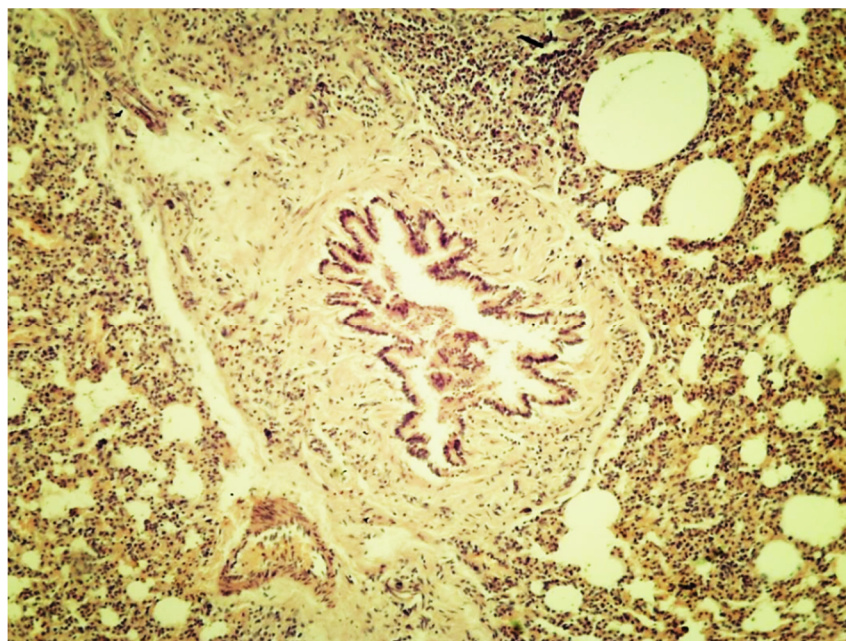


Рис. 1. Моделирование буллезной эмфиземы без применения стимулятора синтеза коллагена. Инфильтрация и гиперемия тканей легкого. Случивание эпителия и выраженный спазм бронха. Гематоксилин+эозин. х80.

Fig. 1. Modelling bullous emphysema without the use of a collagen synthesis stimulator. Infiltrate and hyperemia of lung tissues. Desquamation of epithelium and marked bronchial spasm. Hematoxil-in+eosin. M x80.

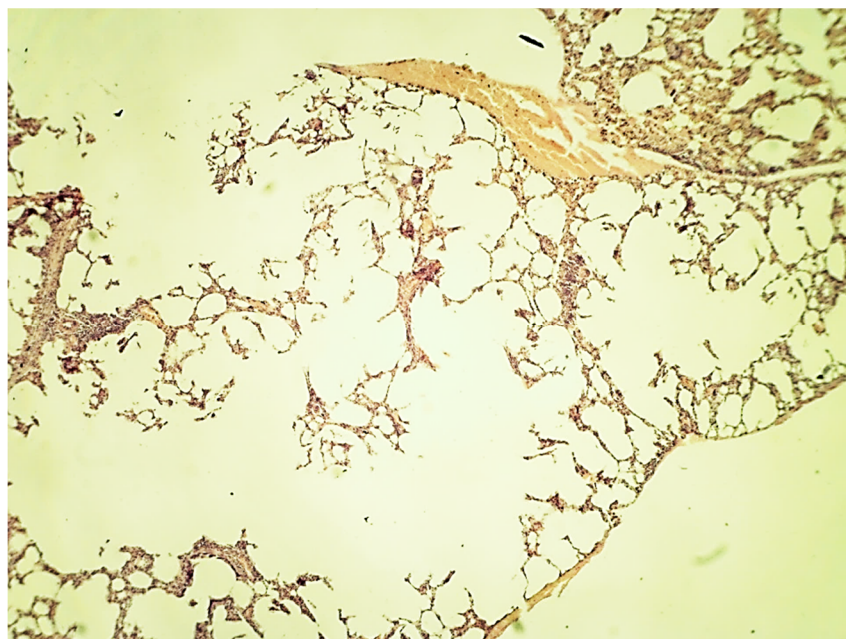


Рис. 2. Моделирование буллезной эмфиземы без применения стимулятора синтеза коллагена. Истончение плевры и большое число субплевральных воздушных полостей. Гематоксилин+эозин. х 40.

Fig. 2. Modelling bullous emphysema without the use of a stimulator of collagen synthesis. Pleural thinning and a large number of subpleural air cavities. Hematoxylin+eosin. M× 40.

При микроскопировании препаратов и прицельном изучении патологических изменений в плевре отмечены следующие факты: различная толщина плевры, комбинация очагов ее истончения, отека соединительнотканых волокон, некроза отдельных клеток и набухание мезотелия. Многочисленные макроскопические полости размерами 2-5 мм располагаются субплеврально и аналогичны буллам у людей (по диаметру). Имеет место вздутие прилежащей плевры и при микроскопии определяются участки разрушенной плевры.

Подлежащая плевра включает в себя плотный инфильтрат, состоящий из скопления фибробластов, тучных клеток эозинофилов и лимфоцитов.

Сами бронхи и бронхиолы расширены, отмечаются участки слущенного эпителия и плоскоклеточной метаплазии, в просветах многих содержится экссудат. Также выявлена инфильтрация лимфоцитами, нейтрофилами, эозинофилами, тучными клетками бронхов и перибронхиальной ткани. Но наряду с расширенными бронхами бронхиолами также встречаются спазмированные бронхиолы с участками некроза и разрыва их стенок.

Альвеолярные ходы и альвеолы резко дилатированы, а у слизистой оболочки большинства бронхов отсутствует складчатость. Вплоть до плевры определяются сформированные крупные бронхиоларно-альвеолярные полости. Все вышеперечисленное демонстрирует наличие признаков выраженной панацинарной эмфиземы с развитием больших полостей, содержащих

воздух. Определяется зона буллезной эмфиземы, которая сочетается с фокусами субплеврального фиброза и утолщением плевры (рис. 2).

Действия препарата «Солкосерил» на процессы синтеза коллагена в легких экспериментальных животных крыс при создании модели буллезной эмфиземы.

При изучении гистологических препаратов легких крыс третьей группы также отмечается гиперемия, особенно в субплевральных отделах, однако более выраженная, чем в группе № 2. Стенки артерий утолщены, у части сосудов определяется гиалиноз сосудистой стенки. Вены и венулы, капилляры стенок альвеол сильно расширены, полнокровны. Определяемый плотный инфильтрат около вен состоит из лимфоцитов и эозинофилов (рис. 3).

Субплеврально визуализируются достаточно мелкие бронхоальвеолярные воздушные полости. Плевра над этими полостями сохранена, не повреждена и не истончена. Имеют место мелкие альвеолярные полости в апикальной части легкого (рис. 4).

При изучении плевры и субплевральных пространств очаги фиброза и инфильтраты выявлены не были. По сравнению с группой № 2 определяются расширенные терминальные и респираторные бронхиолы, более равномерна воздушность легочной ткани. Нами не отмечено пролиферации эпителия и метаплазии эпителия в бронхах и бронхиолах.

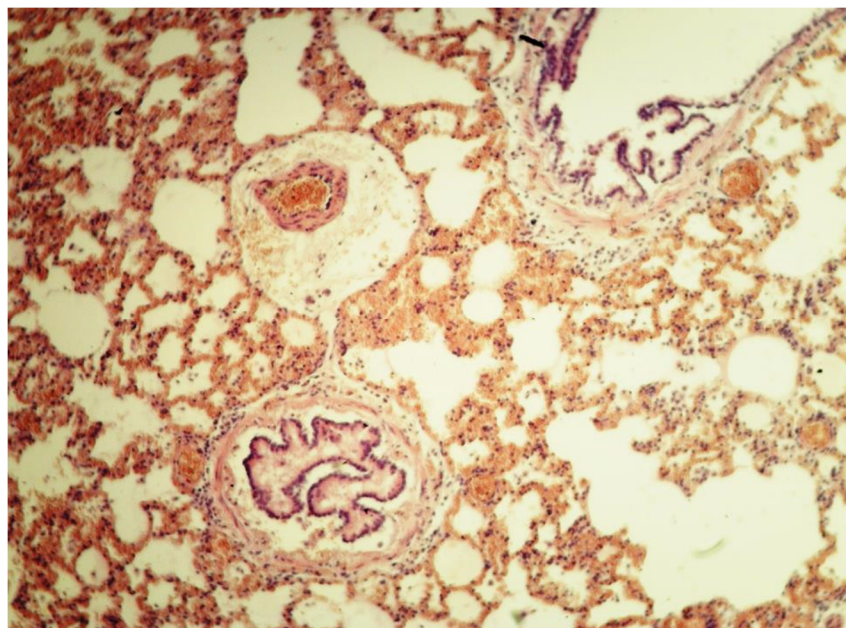


Рис. 3. Моделирование буллезной эмфиземы с использованием стимулятора синтеза коллагена солкосерила. Утолщение стенок сосудов и выраженная гиперемия, расширение периваскулярного пространства. Слущивание эпителия бронхиол и гипертрофические изменения мышечного слоя. Гематоксилин+эозин. х 100.

Fig. 3. Modelling bullous emphysema with the use of Solcoseryl as a stimulator of collagen synthesis. Thickening of blood vessels walls and severe hyperemia, expansion of perivascular space. Desquamation of the epithelium of bronchioles and hypertrophic changes in the muscular layer. Hematoxilin+eosin. M x 100.

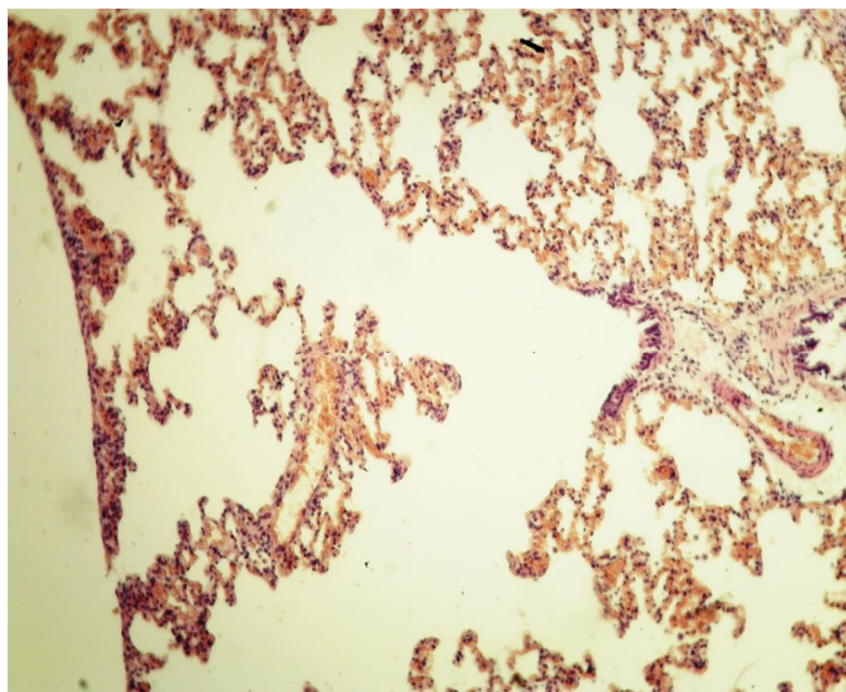


Рис. 4. Моделирование буллезной эмфиземы с использованием стимулятора синтеза коллагена солкосерила. Субплевральное расширение бронхиол. Отсутствие клеточных инфильтратов и субплеврального фиброза. Гематоксилин+эозин. х 80.

Fig. 4. Modelling bullous emphysema with the use of Solcoseryl as a stimulator of collagen synthesis. Subpleural extension of bronchial tubes. The lack of cellular infiltration and subpleural fibrosis. He-matoxilin+eosin. M x 80.

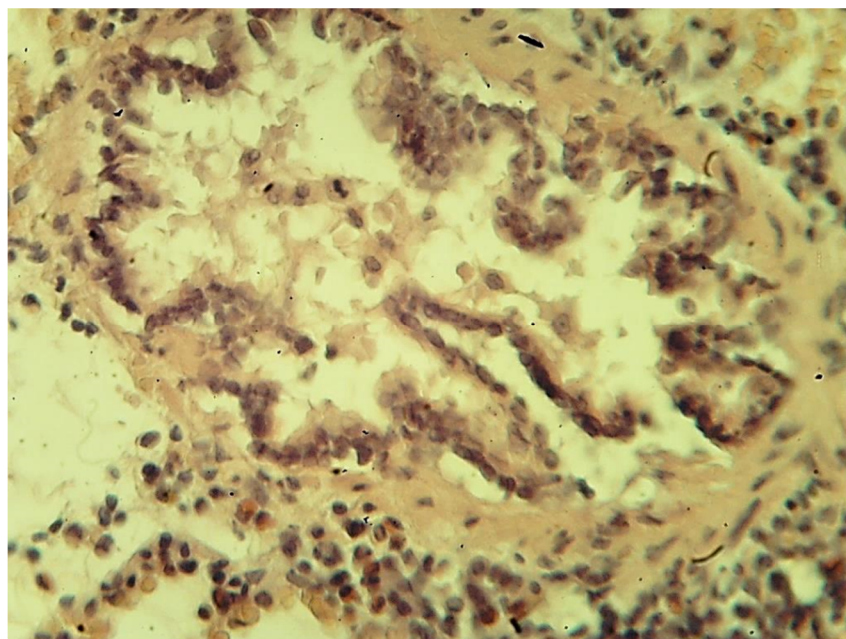


Рис. 5. Участки слущивания эпителия бронхиол. Перибронхиальные инфильтративные изменения. Модель буллезной эмфиземы с терапией солкосерилем. Гематоксилин+эозин. х 400.

Fig. 5. Desquamation of epithelium of bronchioles. Peribronchial infiltrative changes. Model of bullous emphysema with Solkoseryl therapy. Hematoxylin+eosin. M x 400.

Таблица 1

Table 1

Состав клеточного инфильтрата в перибронхиальной области легких крыс групп № 1, № 2 и № 3 (%)

The composition of the cellular infiltrate in the peribronchial region of the rats' lungs in groups N 1, N 2 and N 3 (%)

	Группа 1 Group 1	Группа 2 Group 2	Группа 3 Group 3
Эозинофилы Eosinophils	0,83±0,04*	16,43±2,79*	11,28±2,16*
Тучные клетки Mast cells	0,37±0,032*	1,77±0,39*	0,68±0,09*
Лимфоциты Lymphocytes	18,44±0,69*	33,32±3,05*	25,25±1,42*
Нейтрофилы Neutrophils	16,15±0,40*	5,87±0,75*	15,70±0,79*
Макрофаги Macrophages	33,18±0,56*	18,44±1,79*	23,79±1,55*
Фибробласты Fibroblasts	31,05±0,38*	24,19±1,66	23,22±0,85

Примечание: * – критерий достоверности $p \leq 0,05$ в сравнении между исследуемыми группами.

Note: * – criterion of reliability $p \leq 0.05$ in comparison between the studied groups.

Перибронхиальные клеточные инфильтраты преимущественно состоят из нейтрофилов, эозинофилов, лимфоцитов и единичных сидерофагов (рис. 5).

Таким образом, использование препарата, оказывающего опосредованное стимулирование синтеза коллагена у крыс, которым ранее выполнялось моделирование буллезной эмфиземы, приводит к более выраженной гиперемии и расширению сосудов легких. Периваскулярно

отмечается накопление инфильтрата, состоящего из лимфоцитов, тучных клеток и эозинофилов. Кроме того, перибронхиальный инфильтрат отличается меньшим содержанием тучных клеток. В легких экспериментальных животных нами отмечено: наличие воздушных полостей, чаще мелких субплевральных образований, с неповрежденной над ними плеврой, и отсутствие очагов деструкции стенок бронхов и бронхиол.

Клеточный состав перибронхиальных областей в легких крыс в группе контроля, при моделировании буллезной эмфиземы и при терапии ее солкосерилом.

В данном случае исследовалось число клеток фибробластического ряда, макрофагов, эозинофилов, лимфоцитов, нейтрофилов и тучных клеток. Абсолютные значения переводили в относительные величины (таблица 1).

При сравнении данных, полученных от группы животных № 2 с группой контроля – № 1, наблюдается патологический процесс, сопровождающийся достоверным повышением процента эозинофилов (с $0,83 \pm 0,04\%$ до $16,43 \pm 2,79\%$), тучных клеток (с $0,37 \pm 0,03\%$ до $1,77 \pm 0,39\%$) и лимфоцитов (с $18,44 \pm 0,69\%$ до $33,31 \pm 3,05\%$) ($p < 0,05$), что вызвано возникновением аллергического компонента на введение в трахею инородного белка – «карипазим». Большинство клеток перибронхиального инфильтрата составляют клетки лейкоцитарного ряда, что обусловлено выраженной воспалительной реакцией. Кроме того, нами выявлено достоверное уменьшение процентного уровня нейтрофилов (с $16,15 \pm 0,40\%$ до $5,87 \pm 0,75\%$), за счет увеличения процентного количества других клеток лейкоцитарного ряда. Число макрофагов и клеток фибробластического ряда снижается с $33,18 \pm 0,56\%$ до $18,44 \pm 1,79\%$ и с $31,05 \pm 0,38\%$ до $24,19 \pm 1,66\%$ соответственно, что вызвано повышением абсолютного числа клеток, характерных для острого периода воспаления.

По сравнению с опытной группы № 2, в которой выполнялось моделирование буллезной эмфиземы без терапии, у крыс в группе № 3 с терапией препаратом «Солкосерил» выявляется достоверное снижение процента эозинофилов с $16,43 \pm 2,79\%$ до $11,28 \pm 2,16\%$), тучных клеток с $1,77 \pm 0,39\%$ до $0,68 \pm 0,09\%$ и лимфоцитов с $33,32 \pm 3,05\%$ до $25,25 \pm 1,42\%$ ($p < 0,05$). Это вызвано опосредованным противовоспалительным действием солкосерила. Вместе с тем нами выявлено достоверное повышение процентного числа макрофагов с $18,44 \pm 1,79\%$ до $23,79 \pm 1,55\%$ и нейтрофилов с $5,87 \pm 0,75\%$ до $15,70 \pm 0,79\%$ ($p < 0,05$). Это указывает на достоверную тенденцию, демонстрирующую нормализацию показателей, характеризующих процессы воспаления. Процентное содержание клеток фибробластического ряда недостаточно.

На сегодняшний день увеличивается число пациентов с диагнозом буллезная эмфизема легких, спонтанный пневмоторакс. Абсолютное большинство больных составляют люди молодого, трудоспособного возраста. Важной особенностью течения этого заболевания является склонность к его рецидивированию. Процент рецидивов после первичного развития спонтан-

ного пневмоторакса без выполнения хирургического пособия достигает 12-55%. При повторном эпизоде спонтанного пневмоторакса процент рецидивов достигает 50-65%, а после третьего – вероятность развития рецидивов близится к ста процентам. В различных научных источниках сейчас описано множество методик консервативной терапии спонтанного пневмоторакса. Сравнительные проспективные исследования демонстрируют клиническую эффективность при использовании стимуляторов синтеза коллагена. По данным компьютерной томографии органов грудной клетки, стимуляция коллагеногенеза предотвращает прогрессирование распространения и увеличение размера буллезной трансформации легких. У больных без аналогичной терапии подобные изменения только прогрессируют. Помимо этого, применение стимуляторов синтеза коллагена достоверно уменьшает вероятность возникновения пневмоторакса с контрлатеральной стороны из-за снижения частоты рецидивирования спонтанного пневмоторакса.

В данном исследовании в качестве стимулятора синтеза коллагена нами использовался препарат «Солкосерил», который является биологически и химически стандартизированным депротеинизированным диализатом из крови здоровых молодых телят. Данный препарат содержит характерные для плазмы крови соли и микроэлементы, основными элементами этого состава являются низкомолекулярные пептиды и производные нуклеиновых кислот.

Нами отмечено, что развитие буллезной эмфиземы сопровождается изменениями не только в структурах бронхов, бронхиол и плевры, но и в сосудистом русле. Патологический процесс сопровождается и изменениями в клеточном составе перибронхиального инфильтрата. Так, было выявлено развитие панацинарной эмфиземы, фиброза, периваскулярной инфильтрации, истончения плевры, а также признаки интенсивно протекающей воспалительной реакции (выраженное увеличение клеток лейкоцитарного ряда).

Применение препарата «Солкосерил» снижает клинические проявления деструктивных и воспалительных патологических изменений в легких. Стенки бронхиол и бронхов сохранены, не визуализируются фокусы некроза и метаплазии. При этом зона слушивания эпителия небольшая и представлена в меньшем объеме. Воздушные полости встречаются значительно реже (мелких размеров и расположены субплеврально), участков повреждения плевры также не наблюдается, что говорит о выраженном репаративном действии препарата «Солкосерил». Кроме того, выявлено и уменьшение клеток

воспалительного ряда в инфильтрате, увеличение относительного количества макрофагов и клеток фиброцитарного ряда, из совокупности данных фактов следует вывод, что препарат «Солкосерил» обладает и значительными противовоспалительными свойствами.

На основании полученных данных были сформулированы следующие выводы.

Моделирование буллезной эмфиземы в эксперименте вызывает периваскулярную и перибронхиальную инфильтрацию, истончение плевры, фиброз и панацинарную эмфизему.

Моделирование в легких крыс буллезной эмфиземы приводит к повышению процентного числа клеточных элементов, характеризующих воспаление.

При стимуляции синтеза коллагена при помощи препарата «Солкосерил» выраженность деструктивных и дегенеративных, воспалительных патологических изменений достоверно понижается.

Достоверное ($p < 0,05$) снижение процентного содержания клеточных элементов, характеризующих воспаление у животных группы № 3, вызвано опосредованным противовоспалительным эффектом использования препарата «Солкосерил».

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ЛИЧНЫЙ ВКЛАД АВТОРОВ

Иванов С.В. – разработка концепции и дизайна исследования, редактирование. Лазаренко В.А. – разработка концепции и дизайна исследования, редактирование. Юдина С.М. – разработка концепции и дизайна исследования, редактирование. Иванова И.А. – разработка концепции исследования, подготовка текста. Иванов И.С. – сбор материала, анализ полученных данных, подготовка текста. Клеткин М.Е. – разработка концепции исследования, подготовка текста, сбор материала, анализ полученных данных. Горяинова Г.Н. – подготовка текста, анализ полученных данных, редактирование. Козьева В.В. – подготовка текста, сбор материала, анализ полученных данных. Обьедков Е.Г. – сбор материала, анализ полученных данных. Лазаренко Е.Д. – сбор материала, анализ полученных данных. Медведева М.А. – сбор материала, анализ полученных данных.

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Авторы заявляют об отсутствии финансирования.

СООТВЕТСТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ

Экспериментальные исследования, выполняемые на животных, были выполнены на основании

соответствия с Конвенцией о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных целях, и Директивой Совета 86/609/ЕЕС от 24.11.1986 г. по согласованию законов, правил, административных распоряжений стран-участниц по отношению к защите животных, которых используют для научных целей, и одобренной Советом Европы в г. Страсбурге в 1986 году. Протокол согласования с региональным этическим комитетом № 1 от 10.10.2016.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Афендулов С.А., Мощин С.А., Ковалев М.В. Хирургическая тактика при спонтанном пневмотораксе (с комментарием редколлегий). *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2010; 6: 31-35. [Afandulov S.A., Moshchin S.A., Kovalev M.V. Surgical tactics for spontaneous pneumothorax (with editorial board commentary). *Khirurgiya. Zhurnal im. N.I. Pirogova*. 2010; 6: 31-35 (in Russ.).]
2. Вершинина М.В., Говорова С.Е., Нечаева Г.И., Ратинская И.А. Лечение пациентов с буллезной эмфиземой на фоне дисплазии соединительной ткани в первичном звене здравоохранения. *Лечащий врач*. 2011; 9: 14. [Vershina M.V., Govorova S.E., Nechaeva G.I., Ratynskaya I.A. Treatment of patients with bullous emphysema against the background of connective tissue dysplasia in the primary level of health care. *Lechashchiy vrach*. 2011; 9: 14 (in Russ.).]
3. Говорова С.Е., Вершинина М.В. Эффективность программы реабилитации у пациентов с буллезной эмфиземой и спонтанным пневмотораксом в центре дисплазии соединительной ткани. *Омский научный вестник*. 2011; 1(104): 110-112. [Govorova S.E., Vershinina M.V. Effectiveness of the rehabilitation program in patients with bullous emphysema and spontaneous pneumothorax in the center of connective tissue dysplasia. *Omsk Scientific Bulletin*. 2011; 1(104): 110-112 (in Russ.).] DOI: 10.14300/mnnc.2015.10006
4. Корымасов Е.А., Беньян А.С., Пушкин С.Ю., Тепикин А.А., Оганесян М.С., Кузнецова М.С., Камеев И.Р. Анализ ошибок, опасностей и осложнений в лечении спонтанного пневмоторакса. *Тол'яттинский медицинский консилиум*. 2013; 3-4: 44-51. [Korymasov, E.A., Benyan, A.S., Pushkin S.Yu., Tepikin, A.A., Oganessian M.S., Kuznetsova M.S., Kameev I.R., Analysis of Errors, Dangers, and Complications treatment of spontaneous pneumothorax. *Tol'yatinskiy meditsinskiy konsilium*. 2013; 3-4: 44-51 (in Russ.).]
5. Михеев А.В. Этиология первичного спонтанного пневмоторакса (обзор литературы). *Земский врач*. 2015; 4(28): 14-19. [Mikheev A.V. Etiology of primary spontaneous pneumothorax (literature review). *Zemskiy vrach*. 2015; 4(28): 14-19 (in Russ.).]
6. Нечаева Г.И., Яковлев В.М., Конев В.П., Друк И.В., Морозов С.Л. Дисплазия соединительной ткани: основные клинические синдромы, формулировка диагноза, лечение. *Лечащий врач*. 2008; 2: 22-25. [Nechaeva G.I., Yakovlev V. M., Konev V.P.,

- Druk I.V., Morozov S.L. Connective tissue dysplasia: main clinical syndromes, diagnosis formulation, treatment. *Lechashchiy vrach*. 2008; 2: 22-25 (in Russ.).]
7. Пахомов Г.Л., Худайбергенов Ш.Н., Хаялиев Р.Я. К вопросу о тактике хирургического лечения неспецифического спонтанного пневмоторакса. *Вестник экспериментальной и клинической хирургии*. 2010; 3(2): 103-111. [Pakhomov G.L., Khudaibergenov Sh.N., Khayaliev R.Ya. Concerning the tactics of surgical treatment of nonspecific spontaneous pneumothorax. *Journal of experimental and clinical surgery*. 2010; 3(2): 103-111 (in Russ.).]
 8. Рекомендации ВНОК по лечению наследственных нарушений (дисплазий) структуры и функции соединительной ткани (2008). *Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация*. – 2009; 59(7): 72-96. [Recommendations VNOK for the treatment of hereditary disorders (dysplasias) of the structure and function of the connective tissue (2008). *Belgorod State University Scientific Bulletin. Medicine. Pharmacy*. 2009; 59(7): 72-96 (in Russ.).]
 9. Суздальцев А.М. Хирургическая тактика лечения спонтанного пневмоторакса у пациентов с недифференцированной дисплазией соединительной ткани. *Сибирский медицинский журнал*. 2011; 26(3-2): 85-88. [Suzdaltsev A.M. Surgical tactics of treating spontaneous pneumothorax in patients with undifferentiated connective tissue dysplasia. *The Siberian Medical Journal*. 2011; 26(3-2): 85-88 (in Russ.).]
 10. Темирбулатов В.И., Иванов И.С., Окунев О.А., Клеткин М.Е., Сарычев А.В. Рецидив буллезной эмфиземы легких, осложненной спонтанным пневмотораксом, после радикальной буллэктомии. *Вестник экспериментальной и клинической хирургии*. 2017; 10(1): 32-35. [Temirbulatov V.I., Ivanov I.S., Okunev O.A., Kletkin M.E., Sarychev A.V. Recurrence of bullous pulmonary emphysema, complicated by spontaneous pneumothorax, after radical bullectomy. *Journal of experimental and clinical Surgery*. 2017; 10(1): 32-35 (in Russ.).]
 11. Трисветова Е.Л. Стратегия и тактика лечения пациентов с наследственными нарушениями соединительной ткани. *Международные обзоры: клиническая практика и здоровье*. 2015; 2(14): 80-92. [Trisvetova E.L. Strategy and tactics for treating patients with hereditary connective tissue disorders. *Mezhdunarodnyye obzory: klinicheskaya praktika i zdorov'ye*. 2015; 2(14): 80-92 (in Russ.).]
 12. Филатова А.С., Гринберг Л.М. Спонтанный пневмоторакс – этиопатогенез, патоморфология (обзор литературы). *Уральский медицинский журнал*. 2008; 13(58): 82-89. [Filatova A.S., Grinberg L.M. Spontaneous pneumothorax – etiopathogenesis, pathomorphology (literature review). *Ural Medical Journal*. 2008; 13(58): 82-89 (in Russ.).]
 13. Цеймах Е.А., Левин А.В., Шойхет Я.Н., Зимонин П.Е., Цеймах И.Я., Самуйленков А. М., Синявин А.В. Применение эндобронхиального клапана в комплексном лечении спонтанного пневмоторакса. *Пульмонология*. 2009; 6: 118-122. [Tseymah E.A., Levin A.V., Shoykhet Ya.N., Zimonin P.E., Tseymah I.Ya., Samuilenkov A.M., Sinyavin A.V. Use of the endobronchial valve in the complex treatment of spontaneous pneumothorax. *Pul'monologiya*. 2009; 6: 118-122 (in Russ.).]
 14. Buchmayer F., Pleiner J., Elmlinger M.W., Lauer G., Nell G., Sitte H.H. An@: a biological ductoveg for more than 5 decades. *Wien Med. Wochenschr*. 2011; 161(3-4): 80-88. DOI: 10.1007/s10354-011-0903-9
 15. Morimoto T., Fukui T., Koyama H., Noguchi Y., Shimbo T. Optimal Strategy for the First Episode of Primary Spontaneous Pneumothorax in Young Men. *J Gen Intern Med*. 2002; 17(3): 193-202. DOI: 10.1046/j.1525-1497.2002.10636.x

Поступила в редакцию 11.03.2019

Подписана в печать 20.06.2019

Для цитирования: Иванов С.В., Лазаренко В.А., Юдина С.М., Иванова И.А., Иванов И.С., Клеткин М.Е., Горьянова Г.Н., Козьева В.В., Об'едков Е.Г., Лазаренко Е.Д., Медведева М.А. Цитоморфологические изменения в легких при моделировании буллезной эмфиземы в зависимости от стимуляции неоколлагеногенеза в эксперименте. *Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье»*. 2019;(2):17-26. DOI: 10.21626/vestnik/2019-2/02.

CYTOMORPHOLOGICAL CHANGES IN LUNGS WHEN MODELLING BULLOUS EMPHYSEMA DEPENDING ON THE STIMULATION OF NEOCOLLAGENOGENESIS IN EXPERIMENT

© *Ivanov S.V., Lazarenko V.A., Yudina S.M., Ivanova I.A., Ivanov I.S., Kletkin M.E., Goryainova G.N.,
Kozieva V.V., Ob'edkov E.G., Lazarenko E.D., Medvedeva M.A.*

Kursk State Medical University (KSMU)

3, K. Marx St., Kursk, Kursk region, 305041, Russian Federation

Objective: to study the morphological changes occurring in lung tissues in bullous emphysema and after its treatment by stimulating neocollagenogenesis.

Materials and methods. The study was conducted in 60 Wistar male rats. The animals were divided into 3 equal groups, 1 group – control group (no drug administration), 2 – a group with experimentally simulated bullous emphysema

(Caripazim solution was administered into rats' trachea for 4 weeks), 3 – a group with modelled bullous emphysema with solcoseryl therapy (animals were modelled bullous emphysema, like those in group 2, then they were daily administered Solcoseryl intraperitoneally in the required dosage for 14 days). To perform a cytomorphometric study with light microscopy, the drugs were stained: hematoxylin + eosin (H+E). Histological examination of laboratory animals' pulmonary micro-preparations was carried out; the dynamics of changes in the cell composition of the bronchial wall was determined by quantitative counting eosinophils, mast cells, lymphocytes, neutrophils, macrophages, and fibroblasts.

Results. Bullous emphysema changes all structural elements of lungs: a combination of pronounced spasm and expansion of bronchioles, destruction of the walls, expansion of the alveolar passages, formation of multiple air cavities, epithelium exfoliation, peribronchial infiltration and fibrosis; disorders in the circulatory system: signs of hyperemia and anemia, narrowing of the lumen of the arterioles, hyalinosis of their walls. After Solcoseryl therapy the animals revealed severe hyperemia and pulmonary vasodilation, the walls of bronchi are preserved, destruction areas are not visualized, air cavities are rare, mostly small-sized, and pleura over them is not damaged.

Conclusions. The development of bullous emphysema leads to the formation of panacinar emphysema, fibrosis, perivascular and peribronchial infiltration (the infiltrate has the increased number of inflammatory cells), the thinning of pleura. We obtained the data indicating that Solcoseryl reduces the severity of lung tissue destruction, and contributes to reducing the inflammatory process.

Keyword: bullous emphysema, spontaneous pneumothorax, neocollagenogenesis, Solcoseryl.

Ivanov Sergey V. – DM, Professor, Head of Surgical Diseases No 1 Department, KSMU, Kursk, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0001-7540-5748. E-mail: IvanovSV@kursksmu.net

Lazarenko Viktor A. – DM, Professor, Rector, Head of Surgical Diseases Department of FPE, KSMU, Kursk, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0002-2069-7701. E-mail: azaroks@mail.ru

Yudina Svetlana M. – DM, Professor, Head of Clinical Immunology, Allergology and Phthisiopulmonology Department, KSMU, Kursk, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0001-5074-9595. E-mail: ksmu-immunology@mail.ru

Ivanova Inna A. – PhD in Medicine, Associate Professor, Associate Professor of Clinical Immunology, Allergology and Phthisiopulmonology Department, KSMU, Kursk, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0002-7331-6255. E-mail: ia.ivanova@mail.ru

Ivanov Ilia S. – DM, Associate Professor, Professor of Surgical Diseases No 1 Department, KSMU, Kursk, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0003-4408-961X. E-mail: ivanov.is@mail.ru (correspondence author)

Kletkin Maxim E. – PhD in Medicine, PhD-applicant of Surgical Diseases No 1 Department, KSMU, Kursk, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0003-3886-5272. E-mail: kletkin-max@mail.ru

Goryainova Galina N. – PhD in Medicine, Associate Professor of Pathological Anatomy Department, KSMU, Kursk, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0001-8856-0616. E-mail: lewis77@yandex.ru

Kozieva Viktoria V. – Clinical Intern of Clinical Immunology, Allergology and Phthisiopulmonology Department, KSMU, Kursk, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0002-2234-7959. E-mail: victoriya_vl@mail.ru

Ob'edkov Evgeny G. – PhD in Medicine, Assistant of Surgical Diseases No 1 Department, KSMU, Kursk, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0003-0566-1476. E-mail: evgenij-obedkov@yandex.ru

Lazarenko Ekaterina D. – Student, KSMU, Kursk, Russian Federation. E-mail: e.d.lazarenko@yandex.ru

Medvedeva Marina A. – Student, KSMU, Kursk, Russian Federation.

CONFLICT OF INTEREST

The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

SOURCE OF FINANCING

The authors state that there is no funding for the study.

CONFORMITY WITH THE PRINCIPLES OF ETHICS

Experimental studies on animals were conducted on the basis of compliance with The European Convention for the Protection of Vertebrate Animals used for Experimental and other Scientific Purposes, and Council Directive 86/609/EEC of 24 November 1986 on the approximation of laws, regulations and administrative provisions of the Member States regarding the protection of animals used for experimental and other scientific purposes and approved by the Council of Europe in Stras-

bourg. The protocol of coordination with the regional ethical committee № 1 of 10.10.2016.

AUTHORS CONTRIBUTION

Ivanov S.V. – developing the concept and design of the research, editing. Lazarenko V.A. – developing the concept and design of the re-search, editing. Yudina S.M. – developing the concept and design of the research, editing. Ivanova I.A. – developing the concept and de-sign of the research, text preparation. Ivanov I.S. – collection of material, data analysis, text preparation. Kletkin M.E. – developing the concept of the research, text preparation, collection of material, analysis of the obtained data. Goryainova G.N. –text preparation, data analysis, editing. Kozieva V.V. – text preparation, collection of material, data analysis. Ob'edkov E.G. – collection of material, data analysis. Lazarenko E.D. – collection of material, data analysis. Medvedeva M.A. – collection of material, data analysis.

Received 11.03.2019

Accepted 20.06.2019

For citation: Ivanov S.V., Lazarenko V.A., Yudina S.M., Ivanova I.A., Ivanov I.S., Kletkin M.E., Goryainova G.N., Kozieva V.V., Ob'edkov E.G., Lazarenko E.D., Medvedeva M.A. Cytomorphological changes in lungs when modelling bullous emphysema depending on the stimulation of neocollagenogenesis in experiment. *Kursk Scientific and Practical Bulletin "Man and His Health"*. 2019;(2):17-26. DOI: 10.21626/vestnik/2019-2/02.