

УДК: 616.24-092.4+613.8

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЁГКИХ

Гальцова Е.А., Раджабова Г.С., Захарчук А.Ю.

ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава Российской Федерации – Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, направление подготовки «Биология», Россия, Волгоград,

e-mail: [takizyka@mail.ru](mailto:takizyka@mail.ru)

В данной статье рассказывается об хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) и рассматривается её экспериментальное моделирование. На данный момент болезни легких занимают лидирующее положение достигая 53% от общей заболеваемости населения, а ХОБЛ занимает даже третьей по значимости причиной смерти. Текущей задачей является создание моделей ХОБЛ, на которых можно определить развитие болезни, подробнее изучить протекание заболевания на основе которых можно получить новые способы эффективного лечения. В статье рассматривается один из основных экспериментальных подходов имитации хронической обструктивной болезни легких – вдыхания вредных раздражителей. Так как одной из серьезных причин развития ХОБЛ является курение, то одним из эффективных способов моделирования данной болезни является вдыхание табачного дыма (в состав которого входит хлорид кадмия). Были рассмотрены процессы протекания при ХОБЛ, смоделированной с помощью вдыхания табачного дыма в морских свинках, мышах и крысах. Также болезнь возможно смоделировать с помощью диоксида азота, диоксида серы, озона, частиц выхлопных газов дизельного топлива, ультрадисперсных частиц и иных взвешенных частиц в вдыхаемом воздухе.

**Ключевые слова:** хроническая обструктивная болезнь лёгких, табачный дым, диоксид азота, диоксид серы, окислительные раздражители и частицы.

## EXPERIMENTAL MODELING OF CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

Galtsova E.A., Radzhabova G.S., Zakharchuk A.Yu.

FSBEI HE VolgSMU Of the Ministry of Healthcare of the Russia Federaion – Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Volgograd State Medical University» Of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation direction of preparation “Biology”, Russia,

Volgograd, e-mail: [takizyka@mail.ru](mailto:takizyka@mail.ru)

This article describes chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and discusses its experimental modeling. At the moment, lung diseases occupy a leading position, reaching 53% of the total morbidity of the population, and COPD is even the third most important cause of death. The current task is to create COPD models on which it is possible to determine the development of the disease, to study the course of the disease in more detail, on the basis of which new ways of effective treatment can be obtained. The article discusses one of the main experimental approaches to simulate chronic obstructive pulmonary disease – inhalation of harmful stimuli. Since smoking is one of the serious causes of COPD, one of the effective ways to simulate this disease is to inhale tobacco smoke (which includes cadmium chloride). The processes of COPD, modeled by inhaling tobacco smoke in guinea pigs, mice and rats, were considered. It is also possible to simulate the disease using nitrogen dioxide, sulfur dioxide, ozone, diesel exhaust gas particles, ultrafine particles and other suspended particles in the inhaled air.

**Key words: chronic obstructive pulmonary disease, tobacco smoke, nitrogen dioxide, sulfur dioxide, oxidative irritants and particles.**

## **Введение**

Многие заболевания органов дыхания имеют тяжелое и длительное течение, приводящее к серьезным последствиям для здоровья, сокращают продолжительность и снижают качество жизни пациентов. Болезни бронхов и легких занимают лидирующие позиции в современном обществе, их доля в общей заболеваемости населения варьирует от 41% до 53%.[4]

Хроническая обструктивная болезнь легких является серьезной глобальной проблемой здравоохранения и занимает третье место по распространенности причиной смерти. ХОБЛ — это заболевание, характеризующееся прогрессирующей обструкцией периферических дыхательных путей (нарушение свободной проходимости), связанной с воспалением легких, эмфиземой (происходит необратимое расширение воздушных пространств в бронхиолах, сопровождающееся деструктивными изменениями альвеол) и гиперсекрецией слизи.

Помимо важных профилактических шагов по отказу от курения, не существует других специфических методов лечения ХОБЛ, которые были бы столь же эффективны в обращении состояния вспять.

Стремительное ухудшение экологической обстановки, повышение уровня травматизма, сопровождающегося повреждениями грудной клетки и органов грудной области, рост онкологических заболеваний органов дыхания, стрессовый фактор, профессиональные вредности способствуют быстрому росту и омоложению болезней легких. [5]

## **История**

Первые описания возможной эмфиземы начались в 1679 году Т. Бонетом, он определил эмфизему как "объемистые легкие".

В 1769 году Джованни Морганьи описал эмфизему лёгких как "опухшие лёгкие от воздуха».

Рене Лаеннек использовал термин эмфизема, чтобы описать легкие, которые не разрушились при вскрытии (они были полны воздуха), а дыхательные пути были заполнены слизью.

Тиффено и Пинелли в 1947 году описали принципы измерения воздушного потока. Благодаря чему могли диагностировать это заболевание.

Загрязнение воздуха и рост курения сигарет в начале 20-го века привели к высокому уровню хронических заболеваний легких. В 1953 году доктор Джордж Л. Уолдботт, американский аллерголог, впервые описал новое заболевание, которое он

назвал респираторным синдромом курильщика, в журнале Американской медицинской ассоциации. Таким образом появилась первая связь между курением табака и хроническим респираторным заболеванием.

Название хроническая обструктивная болезнь легких впервые было использовано в 1965 году. Ранее она была известна под несколькими различными названиями, включая хроническую обструктивную бронхолегочную болезнь, хроническую обструкцию дыхательных путей, неспецифическую хроническую болезнь легких, диффузный обструктивный легочный синдром.[3]

### **Экспериментальные подходы к имитации ХОБЛ**

Считалось, что разработка экспериментальных моделей поможет проанализировать механизмы данной болезни на клеточном и молекулярном уровне. Текущая задача в исследованиях ХОБЛ состоит в том, чтобы определить развитие болезни, и получить новые методы лечения.

В рекомендациях ХОБЛ была предложена классификация тяжести заболевания на четыре стадии, основанная главным образом на ОФВ1 (объем форсированного выдоха за 1 секунду). ХОБЛ является гетерогенным заболеванием, и на каждой из стадий могут наблюдаться различные возможные исходы. Экспериментальное моделирование каждой стадии тяжести может быть способом показать эти возможные исходы. Модели на животных также могут помочь обеспечить лучшую классификацию тяжести путем корреляции биохимических, молекулярных и структурных изменений с функцией легких и переносимостью физических нагрузок.[2]

ХОБЛ можно смоделировать с помощью вдыхания вредных раздражителей.

### ***Модели вдыхания – табачный дым***

Различные виды животных подвергались воздействию табачного дыма:

#### ***Морская свинка***

Одним из животных, на которых был подробно исследован ХОБЛ, вызванный воздействием табачного дыма, была морская свинка. Протокол воздействия дыма 10 сигарет каждый день, 5 дней в неделю, в течение 1, 3, 6 или 12 месяцев приводило к прогрессирующим нарушениям функции легких и поражениям, подобным эмфиземе. У морских свинок развивались поражения, подобные ХОБЛ, и эмфиземоподобное расширение воздушного пространства. Прекращение воздействия дыма не обратило болезнь вспять, а лишь стабилизировало расширение воздушного пространства. На клеточном уровне длительное воздействие привело к нейтрофилии и накоплению макрофагов и CD4+ Т-клеток. Возникла латентная аденовирусная инфекция (сопровождавшаяся поражением дыхательных путей, глаз,

лимфоидной ткани, пищеварительного тракта) которая усиливала эмфизематозное разрушение легких и воспалительную реакцию.

### *Мыши*

Мыши представляют собой наиболее предпочтительный вид лабораторных животных в отношении иммунных механизмов, поскольку они дают возможность манипулировать экспрессией генов. Однако оценить функцию легких сложнее. Мыши переносили две сигареты в день в течение года с минимальным воздействием на массу тела и уровень карбоксигемоглобина. У мышей отсутствует кашлевой рефлекс. Развитие эмфиземоподобных поражений зависит от гибрида: обнаруживаются после 3-6 месяцев воздействия табачного дыма у чувствительных мышей, таких как штамм B6C3F1P. В эти и более поздние моменты времени происходит увеличение альвеолярных пространств и площади альвеолярных протоков разрушение тканей опосредуется макрофагами.

Морфологические признаки разрушения тканей у мышей включали альвеолы неправильного размера и формы, множественные очаги разрывов перегородки и отдельные фрагменты перегородки. Морфометрические различия у мышей сильнее ухудшились через 13 месяцев, чем через 7 месяцев, что свидетельствует о прогрессировании заболевания. Воспалительный приток в легких мышей содержал значительно большее количество нейтрофилов.

На клеточном уровне рекрутирование нейтрофилов происходит сразу после начала воздействия табачного дыма и сопровождается накоплением макрофагов. Ранний приток нейтрофилов сопровождается разрушением соединительной ткани.

### *Крысы*

Штаммы крыс оказались более устойчивы к индукции эмфиземоподобных поражений. Животные подвергались воздействию табачного дыма на все тело в концентрации 250 мг общего количества твердых частиц на м<sup>3</sup> в течение 6 ч в день, 5 дней в неделю, в течение 7 или 13 месяцев.

Морфометрия включает измерения потери ткани (уменьшалась объемная плотность альвеолярных перегородок) и увеличения паренхиматозного воздушного пространства (средний линейный перехват альвеолярных перегородок, объемная плотность альвеолярного воздушного пространства).

Воздействие табачного дыма может использоваться для формирования таких признаков ХОБЛ, как эмфизема, ремоделирование дыхательных путей и хроническое воспаление. Хотя изменения все еще отличаются от ситуации у человека, и многие вовлеченные медиаторы могут оказывать различные функциональные эффекты, особенно в дыхательных путях мыши, эти модели представляют собой полезные подходы к исследованию

клеточных и молекулярных механизмов, лежащих в основе развития и прогрессирования ХОБЛ. Модели ХОБЛ на животных все еще нуждаются в точной оценке на предмет того, имитируют ли они признаки ХОБЛ человека, и их ограничения должны быть оценены.

### ***Модели вдыхания – диоксид серы***

Диоксид серы ( $\text{SO}_2$ ) - газообразный раздражитель, который тоже может индуцировать ХОБЛ поражения на животных моделях. При ежедневном воздействии высоких концентраций  $\text{SO}_2$  у таких видов как крысы или морские свинки, можно наблюдать хроническое повреждение и восстановление эпителиальных клеток. Было продемонстрировано, что воздействие высоких концентраций этого газа в диапазоне от 376 до 1316 мг/м<sup>3</sup> в течение 4-8 недель приводит к нейтрофильному воспалению. Морфологическим признаком является: образование слизи и метаплазии слизистых клеток и повреждение реснитчатых эпителиальных клеток у крыс. Эти изменения напрямую зависят от воздействия газа: признаки почти полностью исчезают в течение недели после прекращения воздействия.

Острое воздействие  $\text{SO}_2$  также приводит к потере ресничек и отслаиванию реснитчатых клеток, что было продемонстрировано у собак. После более длительного периода воздействия эпителиальный слой восстанавливается, и можно наблюдать утолщение стенки дыхательных путей и изменение структуры ресничек.

Что касается наблюдаемых гистопатологических изменений, можно сделать вывод, что воздействие  $\text{SO}_2$  приводит к более диффузному повреждению альвеол с более обширным повреждением с разрушением легочной ткани после более длительного воздействия. Таким образом, результатом является более или менее картина разрушения тканей, близкая к терминальным стадиям эмфиземы, но не полная картина ХОБЛ.

### ***Модели вдыхания – диоксид азота***

Диоксид азота ( $\text{NO}_2$ ) является газом, который может привести к поражениям, подобным ХОБЛ, в зависимости от концентрации, продолжительности воздействия и генетической предрасположенности вида. Концентрации в диапазоне 94-282 мг/м<sup>3</sup> могут привести к смерти лабораторных животных из-за обширного повреждения легких, включая отек легких, кровотечение и плевральный выпот.

Кратковременное воздействие  $\text{NO}_2$  приводит к двухфазной реакции с начальной фазой повреждения, за которой следует фаза восстановления. Повышенная клеточная пролиферация (разрастание ткани организма путём размножения клеток делением) и ферментативная активность происходят во время фазы восстановления. Воздействие на крыс 28 мг/м<sup>3</sup>  $\text{NO}_2$  в течение 7 дней приводит к увеличению потребления кислорода в тканях дыхательных путей. Увеличение окислительной способности отражает увеличение активности

митохондрий, что согласуется с наблюдениями увеличения синтеза ДНК. Воздействие  $18 \text{ мг/м}^3 \text{ NO}_2$  в течение более 24 часов вызывает повреждение ресничек и гипертрофию бронхиолярного эпителия. Кроме того, воздействие  $28\text{-}37 \text{ мг/м}^3 \text{ NO}_2$  приводит к гиперплазии пневмоцитов II типа.

У морских свинок наблюдаются изменения в морфологии легких при гораздо более низких концентрациях  $\text{NO}_2$ . Было показано, что 3-дневное воздействие  $4 \text{ мг/м}^3 \text{ NO}_2$  вызывает повышенное утолщение альвеолярной стенки, повреждение ресничек и отек легких. Другими изменениями являются приток воспалительных клеток и увеличение образования соединительной ткани.

### ***Модели вдыхания – окислительные раздражители и частицы***

Введение окислителей, таких как озон, вызывает повреждения легких, связанные с воспалительными изменениями, происходящими при ХОБЛ человека. Как газообразный загрязнитель, озон воздействует на ткани дыхательных путей, и вдыхание слегка повышенных концентраций этого газа приводит к ряду респираторных симптомов, включая снижение функции легких и повышенную гиперреактивность дыхательных путей. При таких состояниях ХОБЛ озон может привести к обострению симптомов.

Озон обладает высокой реакционной способностью: реакция с другими субстратами в жидкости, выстилающей дыхательные пути, такими как белки или липиды, приводит к вторичным продуктам окисления, которые передают токсические сигналы нижележащему легочному эпителию. Эти сигналы включают выработку цитокинов, экспрессию молекул адгезии и модификацию плотного соединения, приводящую к притоку воспалительных клеток и увеличению проницаемости легких с образованием отека.

Другие модели на животных фокусируются на воздействии ультрадисперсных частиц, кремнезема и угольной пыли. Ультрадисперсные частицы являются распространенным компонентом загрязнения воздуха, образующимся в основном из первичных источников горения, которые вызывают значительный уровень окислительного стресса в клетках дыхательных путей. Модели на животных преимущественно характеризуются фокальной эмфиземой.

Воздействие частиц выхлопных газов дизельного топлива (DEP) также может приводить к хроническому воспалению дыхательных путей у лабораторных животных, поскольку было показано, что оно влияет на различные респираторные заболевания, включая обострения ХОБЛ. Как органические, так и дисперсные компоненты DEP вызывают значительное окислительное повреждение, и особенно сообщается, что дисперсный компонент DEP вызывает повреждение альвеолярного эпителия, изменяет уровни тиола в

альвеолярных макрофагах и лимфоцитах и индуцирует образование активных форм кислорода и противовоспалительных цитокинов.

Другим токсином является хлорид кадмия, входящий в состав сигаретного дыма. Введение этого вещества также приводит к нарушению целостности легких с преимущественным интерстициальным фиброзом с открытием воздушных пространств.[1]

## **Заключение**

Вследствие выше сказанного, можно сделать вывод, что ХОБЛ является серьезной проблемой, так как общая заболеваемость населения варьирует от 41% до 53% и даже растёт. Моделирование данной болезни показало, что основной причиной развития ХОБЛ является курение. Табачный дым содержит вещества, которые вызывают воспаление, разрушающее ткани легких и бронхов. Также ХОБЛ может возникнуть при загрязнении атмосферного воздуха диоксидом серы, диоксидом азота и окислительными частицами.

## **Список используемой литературы**

1. David A Groneberg, K Fan Chung Models of chronic obstructive pulmonary disease // Respiratory Research. - 2004. - Vol. 5, No. 1. - С. 5-18.
2. Lloyd Tanner, Andrew Bruce Single Animal Models Reflecting Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Related Respiratory Disorders: Translating Pre-Clinical Data into Clinical Relevance // Journal of Innate Immunity. - 2020. - Vol. 12, No. 3. - С. 203-225.
3. Thomas L Petty The history of COPD // International Journal of COPD. - 2006 . - Vol. 1, No. 1. - С. 3-14.
4. ЗАБОЛЕВАНИЯ ДЫХАТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЫ // Инстинкт солнца URL: <https://instinctsun.com/articles/diseases-of-the-respiratory-system> (дата обращения: 25.11.22).
5. Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) // СПРАВОЧНИК MSD URL: <https://clck.ru/U8AQA> (дата обращения: 25.11.22).