

## Некоторые морфологические факторы резистентности бронхиальной стенки к развитию хронической обструктивной болезни легких при курении

Е.А. Геренг, И.В. Суходоло, Р.И. Плешко, Е.Б. Букреева, А.А. Буланова, И.С. Кремис, Т.С. Ключина

*Сибирский государственный медицинский университет Минздрава России  
634050, г. Томск, Московский тракт, 2*

### Резюме

Согласно современным эпидемиологическим исследованиям, хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) развивается только у 15–20 % курильщиков. Это позволяет предположить, что воздействие табачного дыма является лишь триггером патологического процесса, а ключевая роль в развитии заболевания принадлежит другим патофизиологическим факторам. Цель исследования – морфологический анализ особенностей слизистой оболочки бронхов у курильщиков с ХОБЛ и без нее. **Материал и методы.** Проведен морфологический и электронно-микроскопический анализ биоптатов слизистой оболочки бронхов курящих пациентов с ХОБЛ ( $n = 40$ ) и без нее ( $n = 30$ ). В исследовании принимали участие мужчины (80,2 %) и женщины в возрасте от 42 до 67 лет ( $62,3 \pm 2,24$  года) со стажем курения более 20 лет и интенсивностью курения 20–45 пачка-лет. В основной группе – верифицированный диагноз ХОБЛ. У всех пациентов выполняли морфологический, морфометрический анализ с подсчетом объемных плотностей разных видов эпителиоцитов и структур собственной пластинки слизистой оболочки бронхов, а также плотности воспалительного инфильтрата и различных клеточных популяций, иммуногистохимический (типирование CD4- и CD8-позитивных лимфоцитов, экспрессия рецепторов к трансформирующему фактору роста  $\beta_1$ ) и электронно-микроскопический анализ бронхиоптатов. **Результаты и их обсуждение.** У курильщиков без ХОБЛ наблюдается развитие экссудативного воспаления, которое не нарушает структурной архитектоники эпителиального пласта, но вызывает активацию белок-синтетических и энергетических процессов в эпителиальных клетках бронхиальной стенки. При длительном воздействии табачного дыма, ассоциированном с развитием ХОБЛ, в слизистой оболочке бронхов формируется хроническое нейтрофильное воспаление, приводящее к нарушению функциональной морфологии сосудов и эпителиальных клеток слизистой оболочки бронхов с последующим ремоделированием бронхиальной стенки.

**Ключевые слова:** хроническая обструктивная болезнь легких, бронхиоптаты, сосудистое, эпителиальное ремоделирование бронхов.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Автор для переписки:** Геренг Е.А., e-mail: e-gereng@mail.ru

**Для цитирования:** Геренг Е.А., Суходоло И.В., Плешко Р.И., Букреева Е.Б., Буланова А.А., Кремис И.С., Ключина Т.С. Некоторые морфологические факторы резистентности бронхиальной стенки к развитию хронической обструктивной болезни легких при курении. *Сибирский научный медицинский журнал.* 2020; 40 (6): 80–88. doi: 10.15372/SSMJ20200608

## Some morphological factors of resistance of the bronchial wall to the development of chronic obstructive lung disease in smoking individuals

Е.А. Gereng, I.V. Suhodolo, R.I. Pleshko, E.B. Bukreeva, A.A. Bulanova, I.S. Kremis, T.S. Klyushina

*Siberian State Medical University of Minzdrav of Russia  
634050, Tomsk, Moskovsky path, 2*

## Abstract

According to current epidemiological studies, chronic obstructive pulmonary disease (COPD) develops in only 15–20 % of smokers. This suggests that exposure to tobacco smoke is just a trigger of the pathological process, and other pathophysiological factors play a key role in the development of COPD. The aim of the study was to perform morphological analysis of bronchial mucosa features in smokers with and without chronic obstructive pulmonary disease. **Material and research methods.** Morphological and electron-microscopic analysis of biopsy samples of the bronchial mucosa of smoking patients with ( $n = 40$ ) and without ( $n = 30$ ) chronic obstructive pulmonary disease was carried out. The study involved men (80.2 % of men) and women aged 42 to 67 years ( $62.3 \pm 2.24$  years) with smoking experience of more than 20 years and smoking intensity of 20–45 pack-years. In the main group was a verified diagnosis of COPD. All patients of the studied groups underwent morphological, morphometric counting of bulk densities of various types of epithelial cells and structures of their lamina propria of the bronchial mucosa, as well as the density of inflammatory infiltrate and various cell populations, immunohistochemical (typing of CD4- and CD8-positive lymphocytes, expression of transforming growth factor  $\beta 1$  receptors) and electron microscopic analysis of bronchioblasts. **Results and discussion.** Smokers without chronic obstructive pulmonary disease develop exudative inflammation, which does not violate the structural architectonics of the epithelial layer, but causes activation of protein-synthetic and energy processes in the epithelial cells of the bronchial wall. With prolonged exposure to tobacco smoke associated with the development of chronic obstructive pulmonary disease, chronic neutrophilic inflammation forms in the bronchial mucosa, leading to a violation of the functional morphology of the vessels and epithelial cells of the bronchial mucosa, followed by remodeling of the bronchial wall.

**Key words:** chronic obstructive pulmonary disease, bronchial biopsy, bronchial vascular remodeling.

**Conflict of interests.** The authors declare no conflict of interest.

**Correspondence author:** Gereng E.A., e-mail: e-gereng@mail.ru

**Citation:** Gereng E.A., Suhodolo I.V., Pleshko R.I., Bukreeva E.B., Bulanova A.A., Kremis I.S., Klyushina T.S.

Some morphological factors of resistance of the bronchial wall to the development of chronic obstructive lung disease in smoking individuals. *Sibirskiy nauchnyy meditsinskiy zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2020; 41 (6): 80–88. [In Russian]. doi: 10.15372/SSMJ20200608

## Введение

В связи с возросшей распространенностью и смертностью от хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) ВОЗ учредила Глобальную стратегию диагностики, лечения и профилактики этого заболевания (GOLD) [1]. Современные эпидемиологические исследования указывают на то, что ХОБЛ развивается только у 15–20 % курильщиков [2, 3]. Эти данные позволяют предположить, что воздействие табачного дыма является лишь триггером патологического процесса, а ключевая роль в развитии заболевания принадлежит другим патофизиологическим факторам.

Целью настоящего исследования явился морфологический анализ особенностей слизистой оболочки бронхов (СОБ) у курильщиков с ХОБЛ и без нее.

## Материал и методы

Проведено одномоментное морфофункциональное исследование 70 курящих лиц, мужчин (80,2 %) и женщин в возрасте от 42 до 67 лет ( $62,3 \pm 2,24$  года) со стажем курения более 20 лет и интенсивностью курения 20–45 пачка-лет. Об-

следованные были разделены на две группы: в группу сравнения вошли 30 курящих человек без ХОБЛ, в основную ( $n = 40$ ) – курильщики с верифицированным диагнозом ХОБЛ. Проведение исследования одобрено локальным комитетом по этике ГБОУ ВПО Сибирский государственный медицинский университет Минздрава России, протокол № 2833/1 от 31.11.2014.

Бронхоскопическое исследование у всех пациентов производилось для уточнения диагноза, а также для исключения сопутствующих болезней легких. Состояние бронхиальной стенки визуализировали с использованием фиброbronхоскопа BF-P20D (Olimpus, Япония), затем методом щипковой биопсии забирали материал (3–4 фрагмента) со слизистой оболочки правого среднедолевого бронха. Первый бронхиопат использовали для гистологического исследования, которое реализовывалось по стандартной методике с окраской гематоксилином и эозином, пикрофуксином по Ван Гизону, а также для иммуногистохимического исследования. Вторая часть бронхиопатов предназначалась для проведения электронно-микроскопического анализа. При морфологическом исследовании биоптатов СОБ констатировали следующие патологические аль-

терапии: воспаление, нарушение процессов регенерации (метаплазия бронхиального эпителия в многослойный плоский, базально-клеточная пролиферация и гиперплазия бокаловидных клеток), фиброзные изменения [2, 4].

Морфологическое исследование СОБ выполняли с использованием компьютерной программы ImageJ 1.80 (режим доступа <http://www.rsbi.info.nih.gov/ij/>) с подсчетом объемных плотностей ( $\text{мкм}^3/\text{мкм}^3$ ) различных видов эпителиоцитов и структур собственной пластинки СОБ. В  $1 \text{ мм}^2$  СОБ подсчитывали плотность воспалительного инфильтрата и различных клеточных популяций. При иммуногистохимическом исследовании в  $1 \text{ мм}^2$  СОБ производили типирование CD4- и CD8-позитивных лимфоцитов (набор LSAB2 System-HRP, Agilent Technologies (Dako), США), а также на эпителиоцитах бронхов и клетках воспалительного инфильтрата оценивали экспрессию рецепторов к трансформирующему фактору роста  $\beta_1$  (TGF- $\beta_1$ ) (Novocastra, ФРГ).

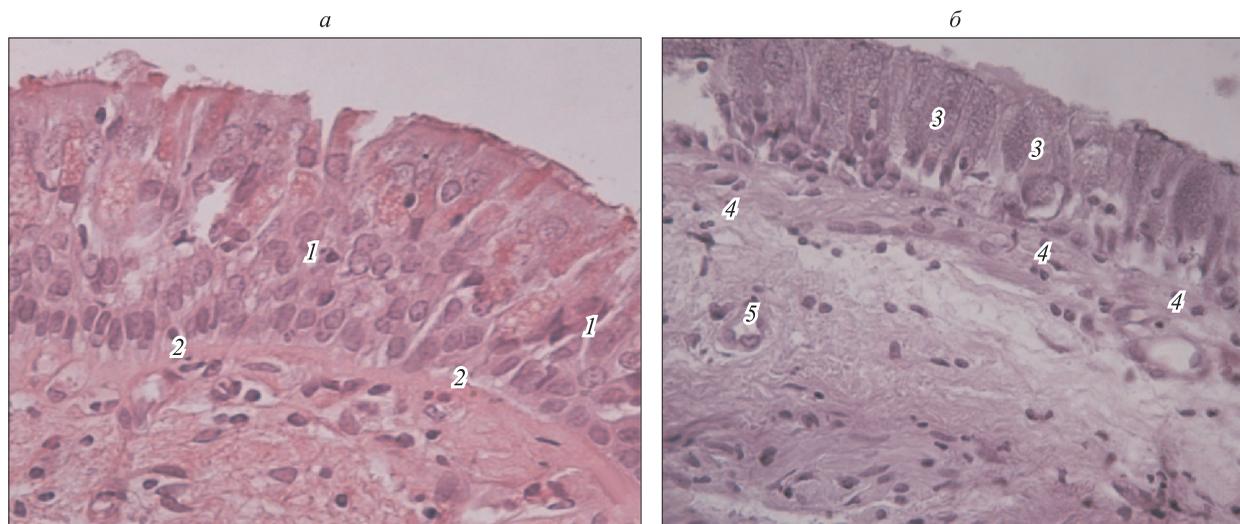
Электронно-микроскопическое исследование выполняли на полутонких и ультратонких срезах, которые готовили на ультратоме LKB III (Швеция) с последующим просмотром в электронном микроскопе JEM-100 CXII (JEOL, Япония). На электронных микрофотографиях эпителиальных клеток бронхиальной стенки подсчитывали удельный объем ( $\text{мкм}^3/\text{мкм}^3$ ) митохондрий, эндоплазматического ретикула, лизосом.

Данные представляли в виде медианы и межквартильных интервалов ( $Me (Q_1-Q_3)$ ), для оценки различий между группами использовали критерий Манна – Уитни, критический уровень значимости нулевой статистической гипотезы ( $p$ ) принимали равным 0,05.

## Результаты

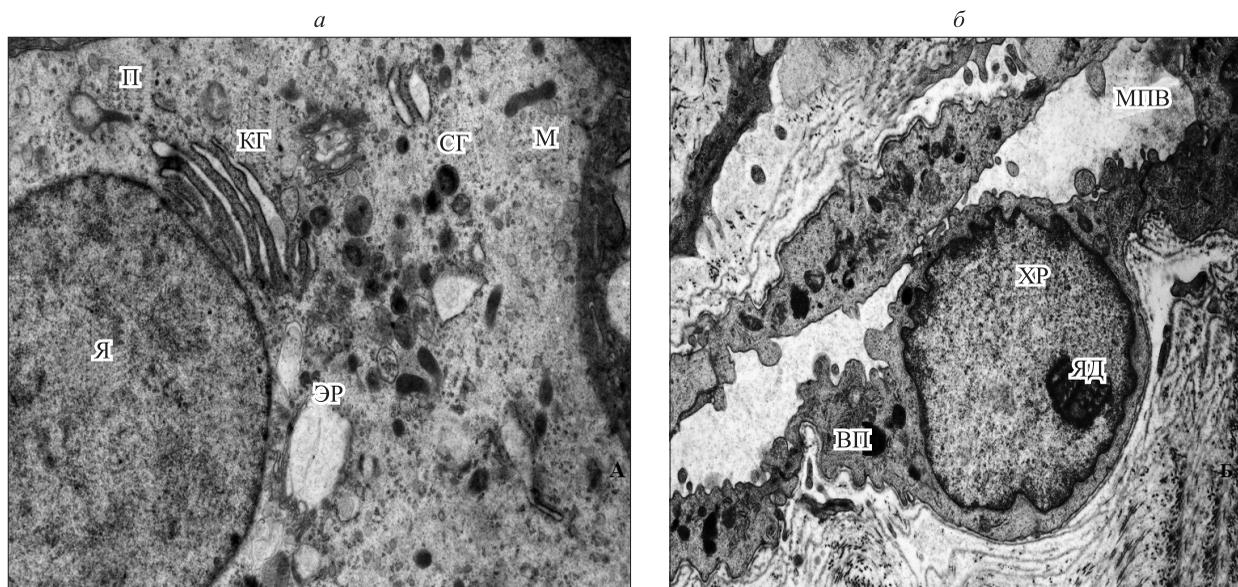
При бронхоскопическом исследовании у всех курильщиков без ХОБЛ в слизистой оболочке бронхиального дерева регистрировался катаральный эндобронхит, в то время как у пациентов с ХОБЛ эндоскопическая картина СОБ соответствовала фиброзу (73,4 %) или атрофическому (26,6 %) бронхиту.

В эпителиоцитах бронхиальной стенки у курильщиков, не страдающих ХОБЛ, идентифицировались одиночные клеточные субпопуляции, в которых визуализировались дистрофические изменения и в ядре, и в цитоплазме, а также увеличенные в объеме бокаловидные эпителиоциты. В собственной пластинке СОБ бронхиальные железы расширены, с морфологическими признаками гиперсекреции и застоя слизи в мукоцитах. В этой группе пациентов микроциркуляторное русло бронхиальной стенки отличалось полнокровием, нередко стазом, в интерстиции определялся отек с единичными полиморфно-ядерными лейкоцитами (рис. 1, а, б).



**Рис. 1.** Бронхиобиоптат курящего пациента без ХОБЛ. а – внутриэпителиальный (1), субэпителиальный (2) отеки; б – реснитчатые эпителиоциты с признаками дистрофии (3), гипертрофия бокаловидных экзокриноцитов (4), полиморфно-клеточная инфильтрация собственной пластинки СОБ (5). Окраска гематоксилином и эозином. Ув.  $\times 650$

**Fig. 1.** The mucous membrane of the bronchi of the smoker without clinical signs of chronic obstructive pulmonary disease. Interepithelial (1), subepithelial (2) edema (a); ciliated epithelial cells with signs of dystrophy (3), hypertrophy of goblet epithelial cells (4), polymorphous cell infiltration of the lamina propria of the bronchial mucosa (5) (b). Hematoxylin and eosin staining;  $\times 650$



**Рис. 2.** Бронхиобиптат курящего пациента без ХОБЛ. а – участок реснитчатой клетки: расширение цистерн шероховатой эндоплазматической сети (ЭР), диктиосом пластинчатого комплекса Гольджи (КГ) с множественными гетерогенными осмиофильными гранулами (СГ), скопление рибосом и полисомом (П); М – митохондрии, Я – ядро. б – участок кровеносного сосуда: МПВ – микропиноцитозные везикулы, ВП – гранулы Вейбеля – Паладе, ХР – хроматин, ЯД – ядрышко. Ув.  $\times 14000$

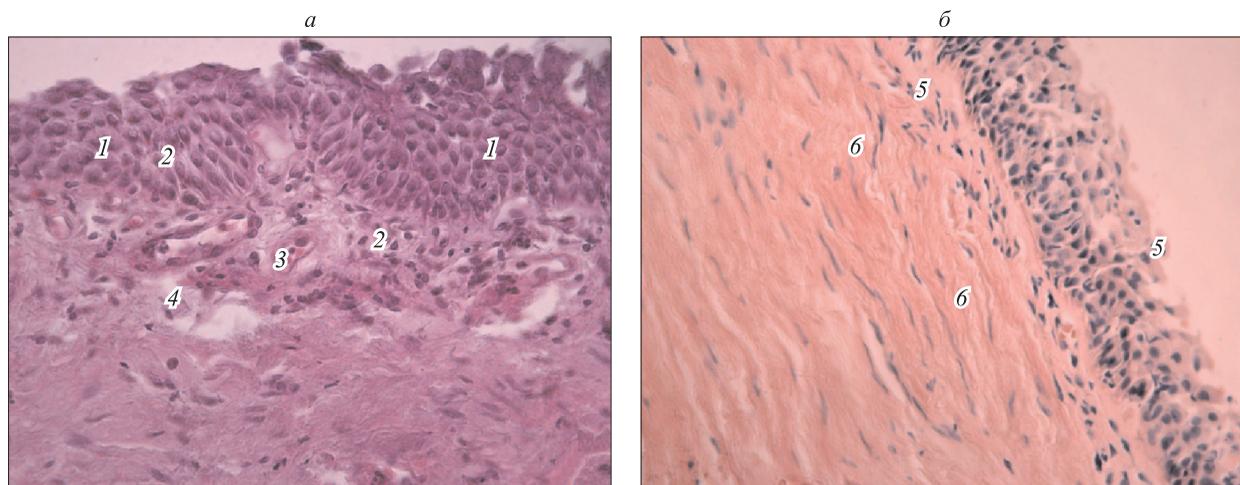
**Fig. 2.** The mucous membrane of the bronchi of the smoker without clinical signs of chronic obstructive pulmonary disease. Fragment of ciliated epithelial cell (a): expansion of cisterns of the granular endoplasmic reticulum (ЭР), dictyosomes of the Golgi lamellar complex (КГ) with a multitude of osmiophil secretory granules (СГ), accumulation of polysomes (П); М – mitochondria, Я – nucleus. Fragment of the blood capillary (б): МПВ – micropinocytosis vesicles, ВП – Weibel – Palade bodies;  $\times 14000$

Ультраструктурное исследование СОБ у курильщиков без клинических признаков ХОБЛ показало нарушение внутренней архитектоники реснитчатых эпителиоцитов. Визуализировались клетки с микроворсинками на апикальной поверхности, а также с высокой электронной плотностью цитоплазмы, в которой определялись увеличенные в объеме цистерны гранулярного эндоплазматического ретикулума с множественными рибосомами и полисомами. Диктиосомы аппарата Гольджи в этих бронхиальных эпителиоцитах гиперплазированы (рис. 2, а). У этой группы пациентов микроциркуляторное русло СОБ образовано «открытыми» капиллярами, отличающимися широким просветом с многочисленными вакуолями, которые формируются по типу «отрыва» люминальной поверхности. Эти типы капилляров выстланы типичными и «светлыми» эндотелиоцитами, на люминальной поверхности последних идентифицировались множественные мелкие пиноцитозные инвагинации, а также полиморфные микропиноцитозные везикулы, цитоплазма отличалась признаками внутриклеточного отека (рис. 2, б).

Курение, приводящее к развитию ХОБЛ, сопровождалось нарушением структуры эпители-

ального пласта, проявляющимся уменьшением размеров реснитчатых клеток, снижением количества бокаловидных эпителиоцитов (соотношение к числу реснитчатых клеток – 1 : 6, 1 : 7) и плоскоклеточной метаплазией, что в 23,6 % случаев сочеталось с умеренным, а в 76,4 % – с выраженным разрастанием соединительной ткани и утолщением базальной мембраны (рис. 3). Увеличение объемной плотности и высоты эпителиального пласта у этой группы пациентов происходило преимущественно за счет базальных эпителиоцитов (таблица). По сравнению с курильщиками без ХОБЛ, в строме СОБ у них также наблюдалось уменьшение удельного объема капилляров с преобладанием сосудов с морфологическими признаками стаза, сладжа и тромбоза (см. рис. 3, а, таблицу).

Ультраструктурное исследование эпителиальных клеток СОБ показало, что при длительном воздействии табачного дыма, которое приводит к развитию ХОБЛ, в бронхиальных эпителиоцитах наблюдаются утрата ресничек, снижение осмиофилии и просветление цитоплазматического матрикса, расширение цистерн и умеренная вакуолизация шероховатой эндоплазматической сети (рис. 4). Энергетический аппарат в эпите-



**Рис. 3.** Бронхиобиптат курильщика с ХОБЛ. а – метаплазия бронхиального эпителия в многослойный плоский (1), внутри- и подэпителиальная полиморфно-клеточная инфильтрация (2), расширение сосудов микроциркуляторного русла (3), умеренный отек собственной пластинки СОБ (4). Окраска гематоксилином и эозином. Ув.  $\times 350$ . б – одиночные гранулоциты (5), фиброз собственной пластинки СОБ (6). Окраска по Ван Гизону. Ув.  $\times 250$

**Fig. 3.** The mucous membrane of the bronchi of the smoker with chronic obstructive pulmonary disease. (a) Squamous metaplasia (1), intra- and subepithelial polymorphonuclear infiltration (2), dilated capillaries, vascular stasis (3), mild swelling of the lamina propria of the bronchial mucosa (4). Hematoxylin and eosin staining,  $\times 350$ . (b) Single granulocytes (5), fibrosis of bronchial mucosa lamina (6). Van Gieson staining;  $\times 250$

**Таблица.** Морфофункциональная характеристика слизистой оболочки бронхов у курильщиков с ХОБЛ и без нее

**Table 1.** Morphofunctional characteristics of the bronchial mucosa in smokers with and without chronic obstructive pulmonary disease

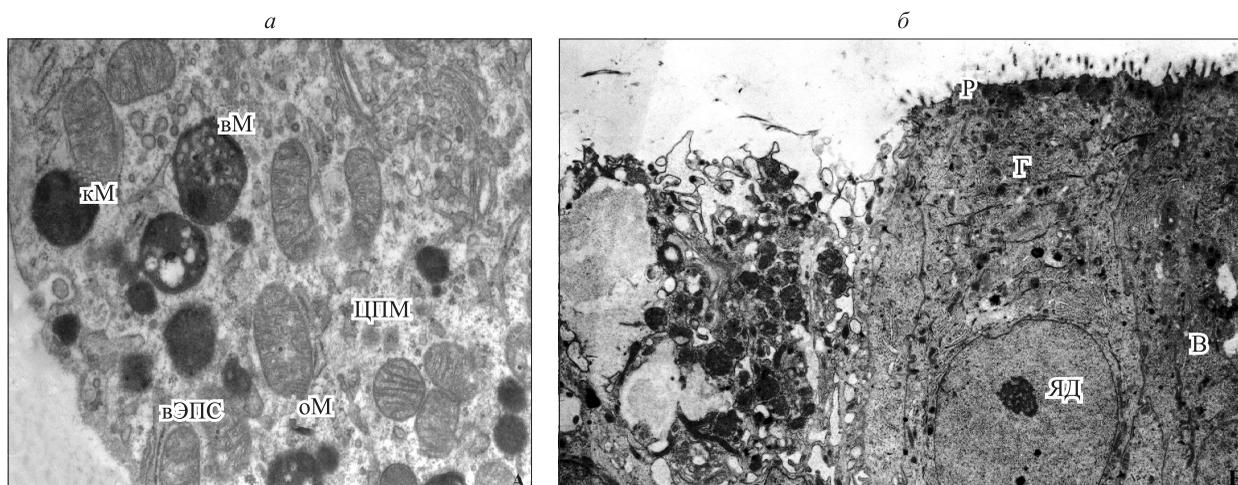
Показатель	Курильщики без ХОБЛ, n = 30	Курильщики с ХОБЛ, n = 40	p
Удельный объем покровного эпителия, мм <sup>3</sup> /мм <sup>3</sup> (VV)	0,21 (0,15–0,26)	0,28 (0,20–0,36)	0,017
Удельный объем реснитчатых эпителиоцитов, мм <sup>3</sup> /мм <sup>3</sup> (VV)	0,13 (0,09–0,15)	0,17 (0,12–0,18)	0,06
Удельный объем бокаловидных эпителиоцитов, мм <sup>3</sup> /мм <sup>3</sup> (VV)	0,04 (0,03–0,04)	0,04 (0,02–0,05)	0,58
Удельный объем базальных эпителиоцитов, мм <sup>3</sup> /мм <sup>3</sup> (VV)	0,04 (0,02–0,05)	0,06 (0,04–0,08)	0,08
Высота эпителия, мкм	52,72 (38,87–62,64)	77,09 (64,25–88,50)	0,001
Толщина базальной мембраны, мкм	1,49 (0–2,61)	2,73 (1,36–3,25)	0,006
Удельный объем сосудов, мм <sup>3</sup> /мм <sup>3</sup> (VV)	0,69 (0,36–0,88)	0,44 (0,28–0,56)	0,001

лиальных клетках диффузно распределен в цитоплазме. Митохондрии имеют неравномерный электронно-прозрачный (ортодоксальные митохондрии) или электронно-плотный матрикс с различным количеством крист в нем (конденсированные митохондрии) (см. рис. 4, а).

У пациентов с ХОБЛ в бронхиальной стенке определялись гетерогенные популяции бокаловидных эпителиоцитов – клетки с гетерогенными секреторными вакуолями и содержимым варьи-

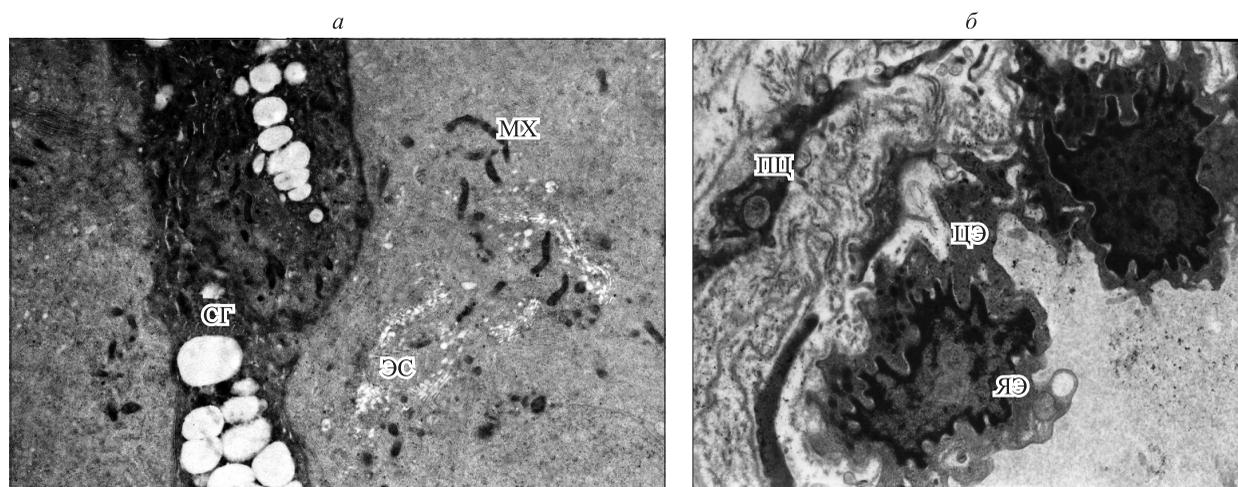
рующей электронной плотности, а также крупные эпителиоциты с плотно упакованными гранулами слизистого секрета (рис. 5, а).

При электронно-микроскопическом исследовании микрососудов СОБ у курящих пациентов с ХОБЛ нами обнаружено множество эндотелиоцитов, на люминальной поверхности которых определялись лишь единичные микропиноцитозные везикулы (0,18 (0,16–0,25) мкм<sup>3</sup>/мкм<sup>3</sup> (в группе сравнения 0,28 (0,20–0,38) мкм<sup>3</sup>/мкм<sup>3</sup>), а диаметр



**Рис. 4.** Бронхиобиоптат курильщика с ХОБЛ. а – участок реснитчатой клетки: неоднородное просветление цитоплазматического матрикса (ЦПМ), эндоплазматическая сеть с признаками вакуолизации (вЭПС), конденсированная (κМ) и ортодоксальная (оМ) конфигурации митохондрий, вакуолизация митохондрии (вМ). Ув. ×20000. б – клетки реснитчатого эпителия: полное разрушение ресничек на апикальной поверхности клетки (Р), скопление секреторных гранул в апикальной части клетки (Г), вакуоли в цитоплазме (В), ядрышко (ЯД). Ув. ×8500

**Fig. 4.** The bronchial mucosa in smokers with chronic obstructive pulmonary disease. Fragment of ciliated epithelial cell (a): diffuse clearing of the cytoplasmic matrix (ЦПМ), vacuolization of the endoplasmic reticulum (VEPS), condensed (κМ) and orthodox (оМ) mitochondrial configuration, vacuoles in mitochondria (вМ); ×20000. Ciliated epithelial cells (б): total destruction of cilia on cell apical surface (Р), accumulation of secretory granules in cell apical part (Г), vacuoles in cytoplasm (В), nucleolus (ЯД); ×8500



**Рис. 5.** Бронхиобиоптат курильщика с ХОБЛ. а – участок реснитчатых и бокаловидных эпителиоцитов: уменьшение количества секреторных гранул (СГ), объема митохондрий (МХ) и эндоплазматической сети (ЭС) в эпителиальных клетках бронхов. б – участок сосуда собственной пластинки СОБ: деструктивные процессы в ядре (ЯЭ) и цитоплазме (ЦЭ) эндотелиальной клетки и перicyта (ПЦ), утолщение и разволокнение коллагеновых волокон в базальной мембране сосуда. Ув. ×10000

**Fig. 5.** The bronchial mucosa in a smoker with chronic obstructive pulmonary disease. Fragment of ciliary and goblet cells (a): reducing the number of secretory granules (СГ), reducing the volume of mitochondria (МХ) and endoplasmic reticulum (ЭС) in the epithelial cells of the bronchi. A fragment of bronchial mucosa lamina propria vessel (б): degenerative processes in the nucleus (ЯЭ) and cytoplasm (ЦЭ) of endothelial cell and pericyte (ПЦ), thickening and ripping of collagen fibers in vessel basement membrane; ×10.000

гранул Вейбеля – Паладе был значительно уменьшен (419,5 (333,2–521,2) нм, в группе сравнения 442,3 (363,6–497,4) нм,  $p = 0,002$ ) (рис. 5, б).

Важно отметить, что у пациентов с ХОБЛ выраженная воспалительная реакция в СОБ ассоциирована с некоторым увеличением суммарной плотности клеточного инфильтрата в 1 мм<sup>2</sup> бронхиальной стенки (250,36 (139,18–314,42) мкм<sup>3</sup>/мкм<sup>3</sup> при ХОБЛ, 180,52 (90,94–271,89) мкм<sup>3</sup>/мкм<sup>3</sup> у курильщиков без ХОБЛ). Это происходило как за счет нейтрофилов, плазмодцитов, так и за счет клеток, постоянно присутствующих в соединительной ткани (фибробластов, тучных клеток). При ХОБЛ в 1 мм<sup>2</sup> СОБ нами выявлено однонаправленное повышение плотности CD4- (338,44 (277,12–348,13) мкм<sup>3</sup>/мкм<sup>3</sup>) и CD8-позитивных (466,55 (344,15–561,22) мкм<sup>3</sup>/мкм<sup>3</sup>) лимфоцитов (в группе сравнения – соответственно 201,14 (113,13–346,61) и 251,22 (111,43–364,22) мкм<sup>3</sup>/мкм<sup>3</sup>,  $p = 0,003$ ). Плотность макрофагов, экспрессирующих рецепторы к TGF-β<sub>1</sub>, у пациентов с ХОБЛ также была больше, чем у лиц группы сравнения (соответственно 432,28 (354,22–496,24) и 152,34 (112,82–252,18) мкм<sup>3</sup>/мкм<sup>3</sup>,  $p = 0,004$ ).

## Обсуждение

Согласно последним эпидемиологическим исследованиям, ХОБЛ развивается только у 15–20 % курильщиков, поэтому воздействие табачного дыма является лишь триггером, а ключевая роль в развитии заболевания принадлежит различным эндогенным факторам [3, 5, 6]. В центре особого интереса ученых находятся лица, находящиеся под длительным активным воздействием табачного дыма, у которых не формируется ХОБЛ. Можно предположить, что устойчивость к развитию ХОБЛ у курильщиков опосредована разными тканевыми, клеточными и молекулярными реакциями дыхательных путей на длительное действие триггера.

Нами установлено, что у курильщиков, не страдающих ХОБЛ, в бронхиальной стенке регистрировались морфологические признаки острого бронхита, реализующегося в виде расширения и полнокровия сосудов, отека собственной пластинки СОБ с единичными нейтрофильными гранулоцитами. Развитие отека и усиление сосудистой проницаемости в собственной пластинке СОБ подтверждалось и данными электронно-микроскопического анализа – появлением большого количества светлых (отечных) эндотелиоцитов с множественными микропиноцитозными везикулами на люминальной поверхности и электронно-плотными секреторными гранулами Вейбеля – Паладе в цитоплазме. Важно отметить, что

«округление и просветление» эндотелиальных клеток сосудов происходит за счет повышения их тонуса, что, возможно, является обратимой, адаптивной реакцией сосудистой системы на длительное воздействие табачного дыма [7]. Хроническое воспаление, развивающееся в бронхиальной стенке у курящих пациентов с ХОБЛ, подтверждалось увеличением количества нейтрофильных гранулоцитов, плазматических и тучных клеток, а также CD8-позитивных межэпителиальных лимфоцитов в СОБ.

Повреждающий (цитотоксический) эффект CD8<sup>+</sup>-клеток связан с активным высвобождением перфорина, который стимулирует митохондриальную дисфункцию, активирует каспазу-3, запускающую повреждение и гибель клеток бронхов [8]. У пациентов с ХОБЛ это подтверждается появлением в бронхобиоптатах повышенного числа эпителиоцитов с ультраструктурными признаками нарушения функций митохондрий. Обнаруженное нами в митохондриях нарушение энергетического обмена эпителиоцитов, связанное с воздействием сигаретного дыма, может индуцировать гибель клеток, плоскоклеточную метаплазию и атрофию эпителия СОБ [7, 9]. При электронно-микроскопическом исследовании бронхиальной стенки у курящих пациентов с ХОБЛ признаки митохондриальной дисфункции сопровождалась появлением гетерогенных популяций митохондрий ортодоксального (с просветленным матриксом и большим количеством крист, в которых повышена продукция АТФ) и конденсированного типа (с электронно-плотным матриксом и единичными фрагментированными кристами). Последние отличались нарушением синтеза макроэрга и усилением продукции митохондриальных активных форм кислорода, которые ответственны за ускорение клеточного старения и вызывают гибель эпителиоцитов. Возможно, обнаруженные нами в эпителиоцитах бронхиальной стенки ультраструктурные изменения индуцируют некроз бронхиальных эпителиоцитов и стимулируют формирование плоскоклеточной метаплазии [10].

S.S. Nacievliyagil et al. показали, что активное высвобождение фактора некроза опухоли α (ФНОα) из CD8<sup>+</sup>-лимфоцитов, плотность которых повышена в СОБ у курильщиков с ХОБЛ, также может вызывать повреждение и гибель эндотелиоцитов капилляров и приводить к дисциркуляторным расстройствам. Следствием этого у пациентов данной группы является гипоксия, которая стимулирует и усиливает гибель эпителиальных клеток бронхиальной стенки [11].

Согласно данным Н. Nara et al., ФНО-α, который высвобождается из клеток воспалительного

инфильтрата в бронхиальной стенке у пациентов с ХОБЛ, способен активировать продукцию TGF- $\beta_1$  бронхиальными эпителиоцитами и стимулировать функциональную активность альтернативно активированных макрофагов (M2), обладающих низкой способностью к фагоцитозу, но стимулирующих процессы синтеза коллагена и ремоделирования бронхиальной стенки [12, 13]. Следует отметить, что у пациентов с ХОБЛ в собственной пластинке СОБ эти клеточные популяции отличались периваскулярной локализацией. Они продуцируют провоспалительные цитокины и прооксиданты, а также TGF- $\beta_1$ , что усиливает пролиферацию фибробластов и активирует выработку ими коллагена 1 $\alpha_1$ , который стимулирует фиброз бронхиальной стенки с преимущественной локализацией вокруг сосудов с последующим сужением их просвета [14, 15].

## Выводы

1. У курильщиков без ХОБЛ наблюдается развитие экссудативного воспаления, которое не нарушает структурной архитектоники эпителиального пласта, но вызывает активацию белок-синтетических и энергетических процессов в эпителиальных клетках бронхиальной стенки.

2. При ХОБЛ, ассоциированной с длительным воздействием табачного дыма, в СОБ формируется хроническое нейтрофильное воспаление, приводящее к нарушению функциональной морфологии сосудов и эпителиальных клеток СОБ с последующим ремоделированием бронхиальной стенки.

## Список литературы / References

1. Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких (GOLD). М.: Российское респираторное общество, 2018. [In Russian]. doi: 10.18093/0869-0189-2017-27-2-274-282

Global strategy for diagnosis, treatment and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (GOLD). М: Russian Respiratory Society, 2017. [In Russian]. doi:10.18093/0869-0189-2017-27-2-274-282

2. Непомнящих Г.И. Биопсия бронхов: морфогенез общепатологических процессов в легких. М.: Изд-во РАМН, 2005. 384 с.

Непомнящих Г.И. Biopsy of the bronchi: morphogenesis of general pathological processes in lung. Moscow, 2005. 384 p. [In Russian].

3. Дедов И.И., Смирнова О.М., Горелышев А.С. Стресс эндоплазматического ретикула: цитологический сценарий патогенеза заболеваний человека. *Пробл. эндокринологии*. 2012; (5): 57–65. [In Russian].

Dedov I.I., Smirnova O.M., Gorelyshev A.S. Stress of the endoplasmic reticulum: a cytological scenario of the pathogenesis of human diseases. *Problemy endocrinologii = Problems of Endocrinology*. 2012; (5): 57–65. [In Russian].

4. Автандилов Г.Г. Основы количественной патологической анатомии. М.: Медицина, 2002. 240 с.

Avtandilov G.G. Fundamentals of quantitative pathological anatomy. Moscow: Meditsina, 2002. 240 p. [In Russian].

5. Nakamura M., Nakamura H., Minematsu N., Chubachi S., Miyazaki M., Yoshida S., Tsuduki K., Shirahata T., Mashimo S., Takahashi S., Nakajima T., Tateno H., Fujishima S., Betsuyaku T. Plasma cytokine profiles related to smoking-sensitivity and phenotypes of chronic obstructive pulmonary disease. *Biomarkers*. 2014. 19 (5): 368–377. doi: 10.3109/1354750X.2014.915342

6. Soltani A.R., Ewe Y.P., Lim Z.S., Sohal S.S., Reid D., Weston S., Wood-Baker R., Walters E.H. Mast cells in COPD airways: relationship to bronchodilator responsiveness and angiogenesis. *Eur. Respir. J.* 2016; 39 (6): 1361–1367. doi: 10.1183/09031936.00084411

7. Boucherat O., Boczkowski J., Jeannotte L., Delacourt C. Cellular and molecular mechanisms of goblet cell metaplasia in the respiratory airways. *Exp. Lung Res.* 2016; 39 (4): 207–216. doi: 10.3109/01902148.2013.791733

8. Metcalfe H.J., Lea S., Hughes D., Khalaf R., Abbott-Banner K., Singh D. Effects of cigarette smoke on Toll-like receptor (TLR) activation of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) macrophages. *Clin. Exp. Immunol.* 2014; 176 (3): 461–472. doi: 10.1111/cei.12289

9. Givi M.E., Givi M.E., Folkerts G., Mortaz E. Dendritic cells in pathogenesis of COPD. *Curr. Pharm. Des.* 2016; 18 (16): 2329–2335. doi: 10.2174/138161212800166068

10. Hoffmann R.F., Zarrintan S.F., Brandenburg S.M., Kol A., de Bruin H.G., Jafari Sh., Dijk F., Kalicharan D., Kelders M., Gosker H.R., Hacken N.H.T., van der Want J.J., van Oosterhout A.J., Heijink I.H. Prolonged cigarette smoke exposure alters mitochondrial structure and function in airway epithelial cells. *Resp. Res.* 2013; 14 (1): 94–97. doi: 10.1186/1465-9921-14-97

11. Hacievliyagil S.S., Mutlu L.C., Temel İ. Airway inflammatory markers in chronic obstructive pulmonary disease patients and healthy smokers. *Niger. J. Clin. Pract.* 2013; 16 (1): 76–81. doi: 10.4103/1119-3077.106771

12. Hara H., Araya J., Ito S., Kobayashi K., Takasaka N., Yoshii Y., Wakui H., Kojima J., Shimizu K., Numata T., Kawaishi M., Kamiya N., Odaka M., Morikawa T., Kaneko Y., Nakayama K., Kuwano K. Mitochondrial fragmentation in cigarette smoke-induced bronchial epithelial cell senescence. *Am. J. Physiol.*

*Lung Cell.* 2013; 305 (10): 737–746. doi: 10.1152/ajplung.00146.2013

13. Hackett T.L., Shaheen F., Wright J.L., Wright J.L., Churg A. Fibroblast signal transducer and activator of transcription 4 drives cigarette smoke-induced airway fibrosis. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 2014; 51 (6): 830–839. doi: 10.1165/rcmb.2018-0369OC

14. Berenson C.S., Kruzel R.L., Eberhardt E., Sethi S. Phagocytic dysfunction of human alveolar mac-

rophages and severity of chronic obstructive pulmonary disease. *J. Infect. Dis.* 2013; 208 (12): 2036–2045. doi: 10.1093/infdis/jit400

15. Klar J., Blomstrand P., Brunmark C., Badhai J., Håkansson H.F., Brange C.S., Bergendal B., Dahl N. Fibroblast growth factor 10 haploinsufficiency causes chronic obstructive pulmonary disease. *J. Med. Genet.* 2011; 48 (10): 705–709. doi: 10.1136/jmedgenet-2015-100166

#### Сведения об авторах:

**Елена Андреевна Геренг**, д.м.н., ORCID: 0000-0001-7226-0328, e-mail: e-gereng@mail.ru

**Ирина Владимировна Суходоло**, д.м.н., проф., ORCID: 0000-0001-9848-2068, e-mail: staranie@mail.ru

**Раиса Ивановна Плешко**, д.м.н., проф., ORCID: 0000-0001-9783-0817, e-mail: raisap57@mail.ru

**Екатерина Борисовна Букреева**, д.м.н., профессор, ORCID: 0000-0003-4402-0516, e-mail: kbukreeva@mail.ru

**Анна Александровна Буланова**, к.м.н., ORCID: 0000-0002-9764-4392, e-mail: anjuta107@gmail.com

**Иван Сергеевич Кремис**, e-mail: ivan.kremis@yandex.ru

**Татьяна Сергеевна Ключина**, e-mail: klyushina.tatyana@mail.ru

#### Information about the authors:

**Elena A. Gereng**, doctor of medical sciences, ORCID: 0000-0001-7226-0328, e-mail: e-gereng@mail.ru

**Irina V. Suhodolo**, doctor of medical sciences, professor, ORCID: 0000-0001-9848-2068, e-mail: staranie@mail.ru

**Raisa I. Pleshko**, doctor of medical sciences, professor, ORCID: 0000-0001-9783-0817, e-mail: raisap57@mail.ru

**Ekaterina B. Bukreeva**, doctor of medical sciences, professor, ORCID: 0000-0003-4402-0516, e-mail: kbukreeva@mail.ru

**Anna A. Bulanova**, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0002-9764-4392; e-mail: anjuta107@gmail.com

**Ivan S. Kremis**, e-mail: ivan.kremis@yandex.ru

**Tatyana S. Klyushina**, e-mail: klyushina.tatyana@mail.ru

Поступила в редакцию 14.07.2020

После доработки 27.10.2020

Принята к публикации 20.11.2020

Received 14.07.2020

Revision received 27.10.2020

Accepted 20.11.2020