

© Островська С.С.

УДК: 611:616.24:613.84

Островська С.С.

ДЗ "Дніпропетровська медична академія МОЗ України", кафедра медичної біології, фармакогнозії і ботаніки (вул. Севастопольська, 19, м.Дніпро, 49005, Україна)

РЕМОДЕЛЮВАННЯ ДИХАЛЬНОЇ СИСТЕМИ ПРИ ТЮТЮНОПАЛІННІ (ОГЛЯД ІНОЗЕМНОЇ ЛІТЕРАТУРИ)

Резюме. Зроблений в огляді аналіз представляє дані про те, що тютюновий дим уражає всі структурні елементи дихальної системи, викликаючи запалення, порушення мікроциркуляції, фіброз слизової оболонки великих і дрібних дихальних шляхів, збільшення в сироватці крові рівня раково-ембріонального антигену. Активне і пасивне паління підсилює ці зміни, індукуючи подальші ушкодження дихальної системи. Ряд патологічних змін у бронхах носить незворотний характер навіть після відмовлення від паління. Велике значення для своєчасної діагностики і вибору тактики лікування хронічних обструктивних хвороб легень має імуногістохімічний аналіз і морфологічні дослідження біоптатів бронхів.

Ключові слова: тютюнопаління, морфологія легень курців.

Тютюнопаління продовжує залишатися фактором ризику виникнення і розвитку багатьох захворювань як в активних, так і в пасивних курців. Зміни, що виникли, можуть привести до прискороеного і передчасного розвитку геріатричних синдромів, виникненню гострих і хронічних захворювань, що характеризуються зниженням фізіологічного резерву відразу в декількох системах організму, зі зниженням здатності організму справлятися з гострими стресами й іншими негативними факторами зовнішнього середовища.

Метою даного огляду є виявлення і систематизація даних, що стосуються факторів, які впливають на дихальну систему під впливом сигаретного диму.

Захворювання дихальної системи, в тому числі хронічна обструктивна хвороба легень (ХОХЛ), бронхіальна астма, представляються глобальною світовою проблемою, що, найчастіше, викликана завдяки палінню сигарет і є четвертою найбільш розповсюдженою причиною інвалідизації і смертності в розвинутих країнах, її поширеність зростає [14]. Клінічна перебудова дихальних шляхів при ХОХЛ характеризується обструкцією, запаленням, звуженням просвіту дихальних шляхів і збільшеною товщиною стінки бронхів, має місце також деструкція паренхіми, що обумовлює симптоматику [5]. На відміну від бронхіальної астми, мало що відомо про структурні зміни в дихальних шляхах з використанням біоптатів бронхів при ХОХЛ, зв'язаними з палінням. Найбільше число публікацій відносяться до легеневої паренхіми у вилучених хірургічним способом зразках [15].

Ремоделювання в дихальних шляхах описано при бронхіальній астмі, кореляція виявлена між збільшенням субепітеліального колагену і реакцією дихальних шляхів. У біоптатах бронхів при астмі рівні забарвлення судинного ендотеліального фактора росту (VEGF) і ангіопоетина-1 (ANG1) підвищені, спостерігається новоутвір кровеносних судин (розвиток ранніх судинних структур). Ці результати показали, що VEGF і ANG1 є важливими факторами судинних змін у дихальних шляхах у пацієнтів з астмою і свідчать про підвищену активність ангіогенезу [10].

З огляду на вищесказане, досліджували тканинні,

клітинні і молекулярні феномени в біоптатах бронхів у 115 курців з ХОХЛ і без неї (група порівняння) у віці від 40 до 60 років ($58,3 \pm 3,24$ роки) з домінуванням чоловіків (90,9%). На підставі морфометричного аналізу встановлено, що в курців з ХОХЛ, на відміну від групи порівняння, збільшується питомий обсяг поверхневого епітелію ($p=0,017$) і базальних епітелоцитів ($p=0,008$), висота епітелію ($p=0,001$) і товщина ретикулярної базальної мембрани (RBM) ($p=0,006$), що є результатом ослаблення процесів регенерації в бронхіальному епітелії і фіброзу власної пластинки (LP) слизової оболонки бронхів. Мають місце ознаки порушення мікроциркуляції у LP з переважною периваскулярною локалізацією сполучної тканини. Скорочується питома вага капілярів ($p=0,016$), в ендотеліальних клітках, зменшується кількість мікропіноцитозних везикул ($p=0,005$) і розмір тілець Weibel-Palade ($p=0,004$). Сумарна щільність кліток інфільтрату на мм² LP більше ($p<0,001$), ніж у групі порівняння, за рахунок нейтрофілів, помірно гранульованих базофілів, макрофагів і плазматичних кліток з одночасним підвищенням їхньої внутрішньоепітеліальної локалізації. У курців без ХОХЛ спостерігаються компенсаторні структурні зміни без ознак ремоделювання бронхіальної стінки [16].

Представлено дані про зміну судин RBM у біоптаті бронхів курців і колишніх курців з ХОХЛ і їхнє порівняння з біоптатами бронхів курців без ХОХЛ і з некурячими суб'єктами. Біоптати одержували з вторинного карніального сегменту легеневої частки і субсегментарних бронхів. Для ідентифікації судин і VEGF проводили імуногістохімічне фарбування зрізів на антитіла до колагену IV. Основні результати підсумовані в такий спосіб. Товщина RBM вірогідно не відрізнялася між групами, хоча при ХОХЛ цей параметр був досить мінливий. У групі курців і колишніх курців, у порівнянні з непалячими, RBM мала фрагментований вигляд ($p<0,02$). Фрагментація включала утворення ущелин і її розщеплення усередині, помітно збільшувалося розщеплення мембрани в курців з ХОХЛ і, особливо, у поточних курців з ХОХЛ, при цьому паління і ХОХЛ були взаємозалежні. Фрагментація RBM корелювала з історією паління при

наявності ХОХЛ, але не з віком. Розщеплення RBM може бути результатом утворення нових шарів епітелію або, що більш імовірно, її деградацією протеолітичними ферментами. Цей феномен сполучався з тривалістю паління, що також пояснює неоднорідність ширини цієї мембрани у курців. RBM була гіперваскуляризована в поточних, але не в колишніх курців ($p < 0,05$), судини при цьому цілком проникали в неї. LP слизової оболонки в курців відрізнялася гіповаскуляризацією у порівнянні з некурячими здоровими ($p < 0,05$). Оскільки судинний ендотеліальний фактор росту є присутнім в активно проліферуючому ендотелії [9], мабуть, ангіогенез є частиною перебудови дихальних шляхів у курців. Цей феномен спостерігається також у суб'єктів з ХОХЛ, що кинули курити і це припускає незворотність даного процесу. У курців з ХОХЛ судинний ендотеліальний фактор росту в ендотелії судин корелював з обсягом форсованого видиху за 1 секунду ($p < 0,02$). На підставі цих результатів був зроблений висновок про те, що ремоделювання дихальних шляхів у курців з ХОХЛ зв'язано з фрагментацією RBM і змінами розподілу судин у стінці дихальних шляхів, що може мати серйозні фізіологічні наслідки [3].

Паління викликає запальну реакцію уздовж трахеобронхіального дерева, у паренхімі й у судинній мережі легень. Цитологічна картина запального інфільтрату неоднорідна і містить у собі різні клітки, у тому числі тучні, їхня кількість у дихальних шляхах збільшується в курців у порівнянні з непалячими [1]. Розрізняють дві субпопуляції тучних кліток: слизової оболонки і власне сполучної тканини, що мають різні композиції протеаз [18]. Паління і, особливо, паління з ХОХЛ викликає зрушення субпопуляцій цих клітин зі збільшенням у дихальних шляхах частки тучних клітин сполучної тканини [1].

Існують докази підвищення експресії інтерлейкіну (IL-17A), який запускає продукцію різних цитокінів, що стимулює збільшення кліток, характеризуючих запалення, у дихальних шляхах при ХОХЛ [11]. IL-17A експресується Т-лімфоцитами й іншими клітками запального інфільтрату, включаючи тучні клітки [12]. Цей процес підсилюється впливом сигаретного диму, індукуючі ушкодження легень [6]. Розподіл запальних кліток у дихальних шляхах при палінні є неоднорідним, з перевагою в дрібних дихальних шляхах нейтрофілів і тучних клітин [7]. Гістологічний аналіз клітинної інфільтрації у великих і дрібних дихальних шляхах в операційних біопсіях 37 курців, що перенесли резекцію легень із приводу первинного раку легень, виявив зв'язок запальних процесів із субпопуляціями тучних клітин і експресією IL-17A. Аналізували фрагменти тканини легень, що розташовані на 2-3 см від ракових утворень, після попередньої обробки і фарбування для ідентифікації кліток запального інфільтрату, у тому числі тучних клітин і експресії в них IL-17A. Показано, що середнє число нейтрофілів, макрофагів і тучних клітин у LP слизової оболонки й в адвентиції малих дихальних шляхів більше,

ніж у великих, що вказувало на їхню участь у розвитку дисфункції в курців. Отримані результати показують різний склад клітин у запальних інфільтратах дихальних шляхів різного калібру курців, продукцію тучних клітин та IL-17A при палінні, що індукує запалення легень. Це повинно стати предметом подальшого вивчення з метою визначення відповідної мішені для спрямованої терапії [2].

Накопичуються дані про те, що паління може бути прямою причиною порушення мікроциркуляторного русла у легенях на початковій стадії ХОХЛ і без неї [4]. Паління сприяє розвитку легеневої гіпертензії, ускладненої ХОХЛ, а легенева судинна ремоделювання є її структурною основою. Це може бути зв'язане з аномальною проліферацією гладком'язових кліток легеневої артерії. Морфометричний аналіз показав, що товщина стінки легеневої артерії в курців з ХОХЛ була значно вище, ніж у непалячих. Крім того показано, що рівні експресії фактора росту сполучної тканини і цикліна D1 значно збільшені в гладком'язових клітинах у курців з ХОХЛ. Ці показники, як виявлено в експериментах *in vitro*, значно збільшені в людських гладком'язових клітинах, що оброблені 2% екстрактом сигаретного диму. Вплив малих РНК (shRNK) зменшує активність цикліна D1 і проліферацію гладком'язових клітин, що сприяє аномальній проліферації гладком'язових клітин у курців з ХОХЛ і без неї [8].

Паління збільшує в сироватці крові рівень раково-ембріонального антигену, що підвищує ризик онкологічних захворювань у курців [13]. При цьому спостерігається виражена гіперплазія бокалоподібних кліток у дихальних шляхах, незалежно від наявності їхньої обструкції, що свідчить про клінічну і патологічну кореляцію процесів у курців з ХОХЛ і без неї [15].

Виявлено легеневий гістіоцитоз кліток Лангерганса, що є рідкою гістіоцитарною патологією, яка уражає вниктово легені курців. Легеневий гістіоцитоз кліток Лангерганса характеризується бронхіолярними вузликами і кистами у верхній і середній частині легені. Легенева гіпертензія є розповсюдженим, а іноді важким його ускладненням. Відмовлення від паління є способом лікування цієї патології [17].

Висновки і перспективи подальших розробок

Представлені в огляді дані свідчать про те, що сигаретний дим уражає всі структурні елементи легень. Ряд патологічних змін у бронхах носить незворотний характер навіть після відмовлення від паління.

Велике значення для своєчасної діагностики і вибору тактики лікування ХОХЛ мають імуногістохімічні та гістологічні дослідження бронхів з використанням біоптатів бронхів.

Перспективою подальших розробок є вивчення проблеми морфологічних змін в дихальній системі при пасивному палінні на тлі хронічних захворювань і без них.

Список літератури

- Alterations in lung mast cell populations in patients with chronic obstructive pulmonary disease /C.K.Andersson, M.Mori, L.Bjermer [et al.] //Am. J. Respir. Crit. Care. Med.- 2010.- Vol.181.- P.206-217.
- Association of Lung Inflammatory Cells with Small Airways Function and Exhaled Breath Markers in Smokers - Is There a Specific Role for Mast Cells? /Y.Nussbaumer-Ochsner, J.Stolk, L.F.Ferraz da Silva [et al.] // PLoS One 2015. Vol.10, №6.- e0129426.
- Basement membrane and vascular remodelling in smokers and chronic obstructive pulmonary disease: a cross-sectional study /A.Soltani, D.W.Reid, S.S.Sohal [et al.] //Respir. Res.- 2010.- Vol.11, №1.- P.105-110.
- Characterization of pulmonary vascular remodelling in smokers and patients with mild COPD / S. Santos, V. I. Peinado, J. Ramirez [et al.] // Eur. Respir. J. 2002. V. 19. № 4. - P. 632-638.
- Chronic bronchitis and current smoking are associated with more goblet cells in moderate to severe COPD and smokers without airflow obstruction / V. Kim, M. Oros, H. Durra [et al.] // PLoS One. - 2015. - 10. № 2 ю e0116108.
- Cigarette smoke affects IL-17A, IL-17F and IL-17 receptor expression in the lung tissue: Ex vivo and in vitro studies /A.M.Montalbano, L. Riccobono, L. Siena [et al.] //Cytokine. 2015. Vol.76, №2.- P.391-340.
- Differential distribution of inflammatory cells in large and small airways in smokers /S. Battaglia, T. Mauad, A. M. van Schadewijk [et al.] //J. Clin. Pathol.- 2007.- Vol.60.- P.907-911.
- Expression variations of connective tissue growth factor in pulmonary arteries from smokers with and without chronic obstructive pulmonary disease /S.J. Zhou, M. Li, D. X. Zeng [et al.] //Sci. Rep.- 2015.- Vol.5.- P.8564.
- Ferrara N. The biology of VEGF and its receptors /N.Ferrara, H.P.Gerber, B. LeCouter //Nat. Med.- 2003.- Vol.9.- P.669-676.
- Increased Vascular Endothelial Growth Factor and Receptors: Relationship to Angiogenesis in Asthma /B.N.Feltis, D.Wignarajah, L.Zheng [et al.] //Am. J. Respir. Crit. Care. Med.- 2006.- Vol.173, №11.- P.1201-1207.
- Increased expression of CD4+IL-17+ cells in the lung tissue of patients with stable chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and smokers. Int Immunopharmacol /J.Zhang, S.Chu, X.Zhong [et al.].- 2013.- Vol.15.- P.58-66.
- Identification of cells expressing IL-17A and IL-17F in the lungs of patients with COPD /A. Eustace, L.J. Smyth, L. Mitchell [et al.] //Chest.- 2011.- Vol.139.- P.1089-1100.
- Impact of smoking on outcome of resected lung adenocarcinoma /M.Tomita, T.Ayabe, E. Chosa [et al.] //Gen. Thorac. Cardiovasc. Surg.- 2015.- Vol.63, №11.- P.608-612.
- James A.L. Clinical relevance of airway remodelling in airway diseases /A.L. James, S.Wenzel //Eur. Respir. J.- 2007.- Vol.30, №1.- P.134-155.
- Jeffery P.K. Remodeling in Asthma and Chronic Obstructive Lung Disease / P.K. Jeffery //Am. J. Respir. Crit. Care. Med.- 2001.- Vol.164, №10.- P.28-38.
- Kremis I.S. Morphometric characteristics of the bronchial tree in smokers with and without chronic obstructive pulmonary disease /I.S. Kremis, E.B. Bukreeva, E.Gereng // Ter. Arkh.- 2016.- Vol.88, №3.- P.18-23.
- Roden A. C. Pulmonary Langerhans Cell Histiocytosis: An Update From the Pathologists' Perspective /A.C. Roden, E.S. Yi //Arch. Pathol. Lab. Med.- 2016.- Vol.140, №3.- P.230-240.
- Two types of human mast cells that have distinct neutral protease compositions /A.A.Irani, N.M.Schechter, S.S.Craig [et al.] // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1986.- Vol.83.- P.4464-4468.

Островская С.С.

РЕМОДЕЛИРОВАНИЕ ДЫХАТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЫ ПРИ ТАБАКОКУРЕНИИ (ОБЗОР ИНОСТРАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ)

Резюме. Сделанный в обзоре анализ представляет данные о том, что табачный дым поражает все структурные элементы дыхательной системы, вызывая воспаление, нарушение микроциркуляции, фиброз слизистой оболочки крупных и мелких дыхательных путей, увеличение в сыворотке крови уровня раково-эмбрионального антигена. Активное и пассивное курение усиливает эти изменения, индуцируя дальнейшие повреждения дыхательной системы. Ряд патологических изменений в бронхах носит необратимый характер даже после отказа от курения. Большое значение для своевременной диагностики и выбора тактики лечения хронических обструктивных болезней легких имеет иммуногистохимический анализ и морфологические исследования биоптатов бронхов.

Ключевые слова: табакокурение, морфология легких курильщиков.

Ostrovskaya S.S.

REMODELING OF THE RESPIRATORY SYSTEM IN TOBACCO-SMOKING (REVIEW OF FOREIGN LITERATURE)

Summary. The analysis in the review presents data that tobacco-smoking impacts all structural elements of the respiratory system causing inflammation, disorder of microcirculation, fibrosis of the mucosa of the large and fine respiratory ways, increase of cancerous-embryonal antigen in the blood serum. Active and passive smoking enhances these changes, inducing further lesions of the respiratory system. A number of pathologic changes in the bronchi is of irreversible character even after cessation of smoking. Immuno-histochemical analysis and morphological investigations of bronchi bioplates is of great significance for the timely diagnosis and choice of treatment tactics.

Key words: tobacco-smoking, morphology of the lungs of the smokers.

Рецензент - д. мед. н., профессор Нефьодова О.О.

Стаття надійшла до редакції 25.05.2016 р.

Островська Світлана Сергіївна - д. біол. н., професор кафедри медичної біології, фармакогнозії і ботаніки ДЗ "Дніпропетровська медична академія МОЗ України"; ostr_2011@mail.ru