

11804

**ХАРАКТЕРИСТИКА ПРОЛИФЕРАТИВНОЙ
СТАДИИ ВОСПАЛЕНИЯ ПРИ
АСЕПТИЧЕСКОМ ПОВРЕЖДЕНИИ
ВЕРХНИХ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ**

Ирискулов Б.У., Курбанов Г.Т.

Монография

Самарканд – 2023

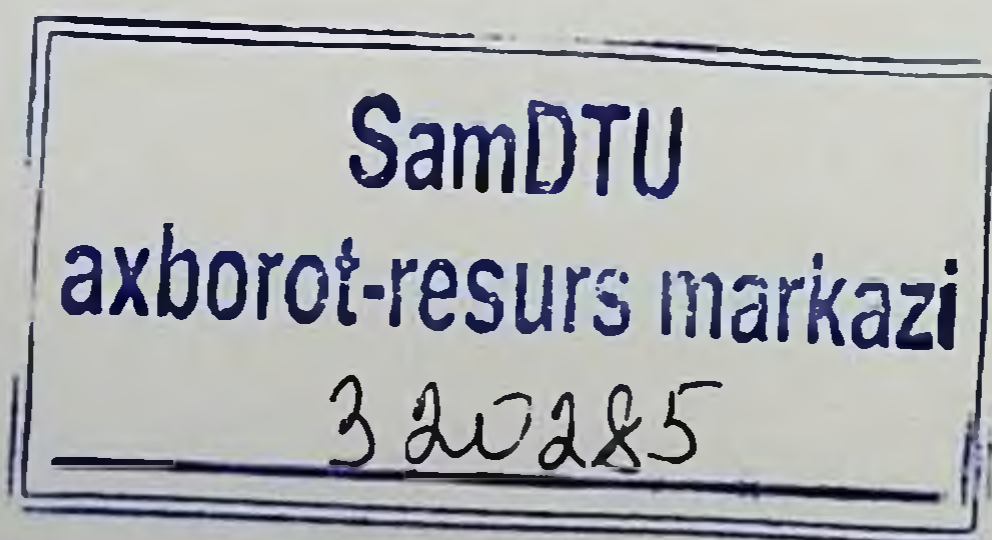
**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ
УЗБЕКИСТАН**

**МИНИСТЕРСТВО ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ, НАУКИ И
ИННОВАЦИЙ РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН**

Ирискулов Б.У., Курбанов Г.Т.

**ХАРАКТЕРИСТИКА ПРОЛИФЕРАТИВНОЙ
СТАДИИ ВОСПАЛЕНИЯ ПРИ
АСЕПТИЧЕСКОМ ПОВРЕЖДЕНИИ
ВЕРХНИХ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ**

Монография



Самарканд – 2023

ИРИСКУЛОВ Б.У., КУРБАНОВ Г.Т. « Характеристика пролиферативной стадии воспаления при асептическом повреждении верхних дыхательных путей ». (Монография)//ООО«TIBBIYOT NASHRIYOTI MATBAA UYI» Самарканд – 2023.- 108 стр

Составители:

ИРИСКУЛОВ Б.У. доктор медицинских наук, профессор Заведующий кафедрой нормальной и патологической физиологии Ташкентской медицинской академии

КУРБАНОВ Г.Т. доктор философии по медицинским наукам (PhD), Ассистент кафедры Патологической физиологии Самаркандского Государственного Медицинского Университета

Рецензенты:

Самиева Г.У. - д.м.н., проф., заведующая кафедрой Патологической физиологии Самаркандского Государственного Медицинского Университета

Азимова С.Б. д.м.н., доцент кафедры патологической и нормальной физиологии ТМА

В этой монографии представлена информация, относящаяся к отделам клинической патофизиологии и воспалительной патофизиологии в рамках программы патофизиологии. Монография содержит не только информацию по этим научным темам, но и выводы современных научных исследований, основанные на научных исследованиях. Монографию рекомендуется использовать как источник дополнительной информации для врачей и студентов на практических и лекционных занятиях по курсу патологической физиологии.

В монографии представлены современные подходы к патогенезу пролиферативной стадии воспаления.

Автор делится результатами своего исследования с целью, чтобы данная монография была интересна врачам смежных специальностей - аллергологам, неонатологам, педиатрам, а также для использования в деятельности лечебно-поликлинических организаций здравоохранения.

Монография утверждена и рекомендована к публикации на Ученом Совете СамГМУ «__»_____2023 года, протокол №__.

ISBN: 978-9910-02-112-1

© ИРИСКУЛОВ Б.У., КУРБАНОВ Г.Т.
ООО«TIBBIYOT NASHRIYOTI MATBAA UYI» 2023.

ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	7
ВВЕДЕНИЕ	8
ГЛАВА I. Современные Аспекты Развития Воспаления Верхних Дыхательных Путей (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)	12
§ 1.1. Особенности организации и строения воздухоносных путей млекопитающих.	12
§ 1.2 Функциональная и регенерационная активность структурных компонентов стенок дыхательных путей.	17
§ 1.3 Влияние ростовых факторов на регенерацию эпителия верхних дыхательных путей.	26
§ 1.4 Современные аспекты этиологии и патогенеза ларингитов и трахеитов.	34
ГЛАВА II. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА СТРУКТУРЫ ИССЛЕДОВАНИЯ, ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ДИАГНОСТИЧЕСКИХ МЕТОДОВ	41
§ 2.1 Экспериментальная модель асептического воспаления стенки верхней трети трахен	42
§ 2.2 Биохимические методы исследования	44
§ 2.3 Иммуноферментные методы исследования.	44
§ 2.4 Морфологические методы исследования	45
ГЛАВА III. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ	49
§ 3.1 Изменения гематологических параметров крови в динамике экспериментального асептического воспаления стенки трахен.....	49
§ 3.2 Процессы перекисного окисления липидов в динамике экспериментального асептического воспаления стенки трахен.....	51
§ 3.3 Динамика изменений концентрации трансформирующего фактора роста- β при экспериментальном асептическом воспалении стенки трахен.	53
§ 3.4 Структурная ремодуляция и морфометрический анализ элементов стенки трахен при ее асептическом воспалении.	58
ГЛАВА IV. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ	67
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	79

ВЫВОДЫ	86
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	87
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	88

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

БоК	–	бокаловидные клетки
БК	–	базальные клетки
БАС	–	бронхоальвеолярный смыв
БА	–	бронхиальная астма
ГАГ	--	Гликозаминогликаны
ВДП	–	верхние дыхательные пути
КК	–	клетки Клара
ОСЛТ	–	острый стенозирующий ларинготрахеит
ИЛ-1 β	–	интерлейкин 1 β
ИФ	–	Интерферон
ИВЛ	–	искусственная вентиляция легких
СК	–	стволовые клетки
ЛПС	–	Липополисахарид
МКБ10	–	10 международная классификация болезней
ОТБ	–	острый трахеобронхит
СОБ	–	слизистая оболочка бронхов
ПОЛ	–	перекисное окисление липидов
ТК	–	тучные клетки
СГ	–	стеноз гортани
СОЭ	–	скорость оседания эритроцитов
ЭФР	–	эпидермальный фактор роста
TGF- β	–	трансформирующий фактор роста β
ФНО- α	–	фактор некроза опухоли- α

ВВЕДЕНИЕ

Как только человек начинает дышать в его организм по воздуху попадает инфекция и начинается формирование иммунитета. Заболеваемость патологии органов дыхания в мире растет с каждым годом. По статистическим данным Всемирной организации здравоохранения, «...инфекциями верхних дыхательных путей (ЛОР-органов) ежегодно заболевают 44% населения земного шара. К сожалению, у каждого четвертого пациента болезнь рецидивирует и переходит в хроническую форму»¹ Воспаление - важнейшая защитно-приспособительная реакция, направленная на ограничение очага поражения и восстановление пораженного участка ткани. Хроническая форма воспаления в большей степени утрачивает защитно-приспособительное значение и превращается в присутствующий в организме на постоянной основе самостоятельный патогенный фактор. Основной причиной процессов в органах дыхательных путей, сопровождающихся острым воспалением со специфическими симптомами и морфофункциональными нарушениями, является своеобразие его строения и то, что факторы, повреждающие дыхательные пути, находятся в разных формах. Изучение состояния компонентов слизистой оболочки стенки органов дыхания и их межклеточного взаимодействия позволяет сократить длительность повреждающего действия воспалительных процессов в ней. Поэтому идёт всегда поиск и разработка новых препаратов, для лечения воспалительных процессов воздухоносных путей. Для регистрации новых фармакологических субстанций и препаратов необходимы экспериментальные модели, позволяющие объективно оценить их специфическую фармакологическую активность. В медицине

¹ World Health Report. Geneva: World Health Organization. Available from URL: <http://www.who.int/wbr/2018/en/statistics.htm>. 2018.

проводится целый ряд научных исследований, направленных на изучение особенностей патогенеза воспаления воздухоносных путей с целью достижения высокой эффективности диагностики и профилактических мероприятий. Инфицированность данным заболеванием в Узбекистане составляет около 40%. Высокая частота развития хронических форм заболевания, отсутствие специфической профилактики обуславливают необходимость более глубокого и детального изучения патогенеза заболевания.

Воспаление слизистой оболочки респираторного тракта сопровождается патоморфологическим процессом на клеточном, тканевом и иммунном уровнях организма. В исследованиях, направленных на изучение воспалительного процесса наиболее актуальным является разработка вопросов патогенеза поражения тканей, прогнозирование возможных осложнений и разработка принципов и методов их предупреждения. Основной системой, реализующей воспалительные реакции, является система крови, ее ответ на действие повреждающего агента. Этим и определяется целесообразность профилактики и лечения воспаления путем стимуляции защитных сил организма путем усиленной продукции активных лейкоцитов с защитными функциями. При нарушении целостности клеток вырабатываются клеточные факторы роста, которые регулируют рост и созревание клеток в организме и способствуют восстановлению. Если ростовых сигналов недостаточно, эндотелиальные клетки всех сосудов подвергаются атрофии и гибели клеток – апоптозу. Важную роль в регенерации слизистой оболочки дыхательного тракта играет трансформирующий фактор роста - TGF- β 1 (*transformation growth factor - TGF- β 1*). TGF- β 1 состоит в основном из активных функциональных белков, которые обычно продуцируются Т-клетками в активном

состоянии, полибластами и клетками Лангерганса. Нормальные концентрации TGF- β 1 в плазме положительно влияют на регенерацию кровеносных сосудов. Приведенные данные свидетельствуют о необходимости разработки новых экспериментальных моделей воспаления верхних дыхательных путей. Особенно актуальна разработка механизмов регуляции пролиферативных реакций структурных компонентов стенки дыхательных путей, роль иммунологических нарушений, факторов роста в ремодуляции структуры стенок и в создании предпосылок к хронизации воспалительного процесса верхних дыхательных путей.

В современной медицине по-прежнему актуальна оценка роли острого воспаления в органах человека в защитных и адаптационных процессах. Недостаточно исследованы механизмы и факторы, обеспечивающие хронизацию воспаления и утраты её защитно-приспособительного значения. Важная роль в возникновении и поддержании воспалительного процесса в бронхиальном дереве отводится различным клеточно-молекулярным факторам. (Е.А.Геренг и др. 2012). По данным С.Вохалл., S.T Holgate (2012), что ТФР- β 1 оказывает выраженное местное иммунорегуляторное, регенерирующее действие. Под воздействием холодного воздуха у людей запускаются защитно-приспособительные процессы в органах дыхания на клеточном и субклеточном уровне. Действие низких температур приводит к активации свободно-радикальных процессов с усилением реакций перекисного окисления липидов, деструкцией мембранного аппарата клеток, угнетением регенераторных процессов. Лечение больных с воспалительными заболеваниями дыхательных путей является многоэтапным, часто длительным процессом, которое требует больших трудовых и материальных затрат, использования специализированной

аппаратуры. По сведениям А.Е. Кательникова (2018) Поиск статей, опубликованных на английском и русском языке базам данных Librayu.ru и PUBMED (1961–2018) – по базе данных научной электронной библиотеки 43 работы мы расценили как приемлемые для включения в настоящий обзор. В настоящий обзор включены статьи, посвященные экспериментальному моделированию острого трахеобронхита и острого бронхолегочного воспаления. Для моделирования данных патологий часто используют одинаковые индукторы патологии и пути введения.

ГЛАВА I. Современные Аспекты Развития Воспаления Верхних Дыхательных Путей (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

§ 1.1. Особенности организации и строения воздухоносных путей млекопитающих.

Морфологическая характеристика слизистой оболочки трахеи. В стенке трахеи теплокровных животных и человека можно выделить следующие слои: слизистый и подслизистый слои, волокнисто-хрящевой слой и адвентициальный слой. Особенность слизистого слоя в трахее состоит в том, что он состоит из расположенного на основной мембране однослойного многорядного реснитчатого эпителия, тесно связанного с эпителием сверху и со собственным слоем снизу [Намаконова В.С., 2015, Globe, G.C., W.P. Schiemann, H.F., 2000]. Слизистая оболочка трахеи: основная пластинка состоит преимущественно из рыхлых и эластичных пучков соединительных волокон, расположенных по длине, которые также продолжаются в виде пучков подслизистого слоя. Между этими волокнами, то есть в участках перехода в эпителиальный слой, часто обнаруживают циркулирующие клетки (лимфоциты и нейтрофилы, иногда эозинофилы). Как правило, в этой зоне располагаются мелкие лимфоэпителиальные узлы, и эти лимфоэпителиальные узлы в этой зоне обладают способностью резорбировать белки. [Намаконова В.С., 2017, Donald P.J., 2000, Shirole R.L., Saraf M.N., 2015].

В эпителиальном слое трахеи дифференцируются следующие клетки: бокаловидные (муцин-секретирующие) базальные и промежуточные клетки, реснитчатые клетки (около 150-200 в каждой клетке) и нейроэндокринные клетки. Атипичный элемент, секреторные клетки Клара без ресничек, можно обнаружить в зоне бронхов мелкого калибра. Благодаря расположению всех клеточных элементов в базальной мембране стенка трахеи полностью ее покрывает. [Shirole R.L.,

Saraf M.N., 2015, Казумян М.А., Василенок А.В, Теплякова Е.Д., 2018]. Ядра клеток базального слоя представляют собой слабодифференцированные элементы, которые делятся ядрами митотического деления и являются основным сырьем для регенерации и репарации тканей [Намаконова В.С., 2014; Павлов А.В., Есев Л.И., 2017]. Эндоплазматический ретикулум в ней очень хорошо сформирован и рибосом достаточно, некоторые из них собрались и приняли вид полисом. Митохондрии в его цитоплазме рассеяны, а вблизи базальной части располагаются микрофибриллярные структуры. Ядру овальной формы соответствует более 30% объема клетки, плотность его обеспечивается содержанием хроматина. Их основная функция заключается в прикреплении эпителия к базальной мембране. Кератиновые филаменты в них находятся в постоянном контакте с десмосомами соседних клеток и базальными мембранами. В составе эпителиоцитов базальные клетки занимают две пятых всего объема [Намаконова В.С., 2017; M.K. Thomsen, L. Bakiri, S.C. Hasenfuss et al., 2013]. Основная часть тела реснитчатых клеток имеет цилиндрическую форму, сторона, обращенная к базальному слою, сужена, создавая впечатление, что они связаны корнем в базальной мембране. На верхнем конце клетки располагаются базальные тельца, имеющие 160-190 ресничек средней длины 5-8 мкм, вместе они создают пограничную линию с «ресничкой». Реснички в клетке колеблются, образуя однонаправленные волны. На апикальной поверхности также расположены микроворсинки. Разная высота и размеры микроворсинок в клетке связаны с их участием в разных фазах цилиогенеза. Увеличение общей площади клеток, участвующих в обмене веществ с внешней средой, в основном обеспечивается количеством микроворсинок. Их функциональную роль и активность можно оценить в зависимости от

соотношения микроворсинок и ресничек. Их секреторная функция проявляется небольшими по размеру секреторными клубочками, выделяющими гидролитические ферменты в дыхательные пути. Такие клубочки выполняют свои функции при достижении поверхности дыхательных путей [Richard J. Hewitt and Clare M. Loyd., 2021; Быкова В.П., Бахтин А.А., 2016]. Ферменты, высвобождаемые из реснитчатых клеток, служат жидким компонентом подслизистого слоя и ферментативным источником. Благодаря этому выделения реснитчатых клеток отвечают за функции увлажнения и очистки внутренних поверхностей стенок дыхательных путей, удаления извне различных мелких инородных тел. Среди реснитчатых клеток бокаловидные клетки располагаются отдельно и выделяют слизистый секрет, смачивающий поверхность эпителия. Бокаловидные клетки являются одноклеточными железами, а выделяемый ими высоковязкий секрет богат гиалуроновой и сиаловой кислотами, поэтому они прикрепляют инородные тела, поступающие с воздухом из внешней среды, и обеспечивают их изгнание во внешнюю среду. Таким образом, они способствуют постоянной очистке дыхательных путей [Намаконова В.С., 2017; Globe, G.C., W.P. Schiemann, H.F., 2000]. Они считаются вторым по величине компонентом эпителиоцитов, уступая лишь реснитчатым клеткам. К щеточным клеткам относятся клетки с гетерогенной популяцией, отделившиеся от секрета бокаловидных клеток и дифференцированные от реснитчатых клеток. Эти клетки имеют щитообразную форму, их микроворсинки располагаются в апикальной части. Органоиды в цитоплазме отражаются нечетко. У части клеток на базальной стороне идентифицированы синапсы нервных волокон, что указывает на связь клеток с сенсорной нервной системой. Эти нервные волокна являются хеморецепторами, и считается, что они активируются в ответ на химические изменения

состава воздуха в дыхательных путях. Существуют также мнения, что щеточные клетки являются предшественниками реснитчатых клеток, приспособленных к выполнению резорбционной функции. Эпителиальные нейроэндокринные железы имеют шаровидное ядро и зернистые гранулы в цитоплазме, они единичны, а местами располагаются группой. Эти железы выделяют серотонин и кальцитонин, норадреналин и другие вещества, принимающие участие в регуляторных реакциях в этой области. Клетки Клара большей частью располагаются в мелких ответвлениях стенок органов дыхания, где бокаловидные клетки не обнаружены, а в других местах они обнаруживаются в небольшом количестве [Donald P.J., 1998; Shirole R.L., Saraf M.N., 2015]. Данные органеллы эпителия покрыты короткими микроворсинками. Ядра их очень богаты хроматином, значительно лучше развита эндоплазматическая сеть, в ней также имеется аппарат Гольджи и большое количество митохондрий, а секреторные гранулы менее многочисленны. Клетки Клара имеют разнообразную популяцию и считаются полифункциональными клетками. Увеличение числа клеток Клара всегда происходит при уменьшении числа бокаловидных клеток, так как они замещаются бокаловидными клетками [Oettgen H.C., Geha R.S., 2001; Ferrara N., 1999].

В процессе размножения и дифференцировки клеток эпителиального слоя важную роль играют процессы элиминации в эпителиальных клетках, которые зависят от механизмов интерстициальной регуляции. Гибель эпителиоцитов часто происходит не только по механизму апоптоза, но и вследствие незапрограммированного, то есть вследствие какого-либо внешнего или внутреннего повреждающего воздействия, даже если морфологические жизненные возможности не исчерпаны [Descalzi D., Folli C., 2007;

Намаконова В.С., 2015]. Морфологическая жизнеспособность экстусированных эпителиоцитов по сравнению с клетками, оставшимися в основном слое, по следующим показателям, например, изменение морфофункциональной структуры ядра, мерцательная активность клетки, почти четверть от общего числа экстусированных эпителиоцитов, разница составляет незначительный. Такой механизм экструзии клеток обычно активируется только тогда, когда плотность клеток в эпителиальном слое превышает нормальный уровень. Клетки, которые необходимо выдавить, загружаются путем выдавливания их из резервуара во внешнее пространство за счет актомиозинового сокращения клеток, расположенных по обе стороны от него [Павлов А.В., Есев Л.И., 2017; Fegaga N., 1999]. По результатам многочисленных исследований апоптоз и элиминация многорядного мерцательного эпителия стенки трахеи играют важную роль как в норме, так и при патологических процессах (воспаление, травма). Перед процессом экструзии элиминированные клетки эпителия трахеи имеют набухание или плотную консистенцию (вследствие дегидратации). При этом клеточный матрикс просветлен (органеллы резко редуцированы) и на отдельных участках находится в бесструктурном состоянии, нарушена целостность эндоплазматического ретикулума. В происхождении таких деструктивных изменений в клетках большое значение имеют ослабление межклеточных связей и снижение вязкости базальной мембраны. Пустующие места сдавленных клеток заполняются здоровыми клетками по обе стороны от него, сближаясь друг с другом и образуя соединительные звенья [Donald P.J., 1998; Descalzi D., Folli C., 2007]. Апоптотическая экструзия клеток продолжается от выпячивания апикальной части этой клетки из плоскости ткани до выталкивания базальной части, содержащей ее ядро, и, наконец, ее можно определить,

когда клетка полностью отделилась от слоя. Исходя из предположений, процесс элиминации в клетках служит для поддержания стабильности гексагональной структуры тканей за счет удаления живых клеток, расположенных неравномерно. Апоптотическая экструзия представляет собой преимущественно процесс в умирающих эпителиоцитах (10-20 апоптотических клеток/1000 экструдированных клеток), иногда морфофункционально активный (6-10/1000 экструдированных клеток) и затрагивает конечные недифференцированные элементы [Rossner Pavel., Tigeza Servena., 2021; Красавина Н.П., Целуйко С.С., Зубов А.А., 2021]. Количество функционально недифференцированных эпителиоцитов в процессе элиминации трахеи у старых животных определяется значительно больше, чем у молодых [Tuzun Sefa., Yucel A.F, et. all, 2012].

Таким образом, структура стенки верхних воздухоносных путей характеризуется сложным строением, весьма ограниченным объемом кровоснабжения, высокой чувствительностью рецепторов к воздействию различного рода флогогенных агентов. Высокая вероятность повреждения покровного эпителия дыхательных путей, непосредственно контактирующих с внешней средой делает актуальным проблемы регенеративной пролиферации как в условиях нормы, так и при воздействии повреждающих агентов на структурные компоненты стенок воздухоносных путей.

§ 1.2 Функциональная и регенерационная активность структурных компонентов стенок дыхательных путей.

Зрелые ткани организма содержат клетки, прошедшие все стадии эмбриональной популяции, но не сформировавшие определенных признаков, характерных для любого типа клеток и они имеют возможность в процессе тканевой регенерации остановиться почти всеми типами зрелых тканей. На сегодняшний день это новшество не требует

доказательств, поскольку такие клетки, служащие для морфофункциональной регенерации и репарации клеток и различных тканей, называются универсальными «резервными» клетками. Жизнь и гибель всех клеток всех типов зрелых, специфических структур и отвечающих за определенные задачи в организме теплокровных животных и человека происходят в разное время, то есть моменты наступления апатоза протекают с разной скоростью. Такой регенеративный результат достигается за счет удвоения, в фазе деления, когда из зрелых клеток с тем же геном и фенотипом образуются новые молодые клетки, или, когда на место зрелых клеток приходят недифференцированные клетки [Donald P.J., 1998; Намаконова В.С., 2017]. В современной медицине, несмотря на общепризнанный факт, что стволовые клетки участвуют в замещении любых клеток и тканей в организме, многие аспекты строения стволовых клеток и особенности физиологической активации недостаточно выяснены. Не обладая такой информацией, мы не имеем достаточно возможностей использовать ее для регенерации любых тканей и клеток органов. Прежде всего необходимо определить регуляторные факторы, обеспечивающие созревание этих клеток в процессах пролиферативного цикла и их формирование определенным образом [Намаконова В.С., 2015; Намаконова В.С., Красавина Н.П., Целуйко С.С., 2017; Быкова В.П., Бахтин А.А., 2016]. Большое количество стволовых клеток в популяции часто обновляющихся клеток связано с постоянным апоптозом большого количества клеточных элементов в этих клетках, но пополнение такой популяции клеток обычно происходит на уровне зрелых клеточных элементов, а не на уровне стволовых клеток. Стволовые клетки обычно длительное время находятся в тканях в латентном состоянии, и считается, что они обладают способностью самоактивироваться при

появлении пролиферативного стимула. Наиболее важным в процессе морфогенеза является наличие в клетках достаточного количества рецепторов и продукция регуляторно-активных веществ, воздействующих на них и стимулирующих их, а также другие условия, связанные с этими процессами. Скорость, с которой происходят обменные процессы в клетках и тканях, свидетельствует о том, насколько высок их регенераторный потенциал [Намаконова В.С., 2014; Намаконова В.С., Красавина Н.П., 2013; Павлов А.В., Есев Л.И., 2017].

Результаты современных исследований показывают, что в замещении клеток эпителия слизистой оболочки органов дыхания и трахеи человека и теплокровных животных наблюдается участие одновременно разных фракций клеток, например, базальные клетки (дифференциация относительно слабая); Бокаловидные клетки обладают сложным уровнем дифференцировки и высоко структурированными морфофункциональными свойствами. При введении ³H-тимидина в организм белых крыс с целью увидеть уровень клеточного обмена в эпителии интерстициальные клетки эпителия трахеи включались вскоре после введения этого вещества, то есть через 50-55 минут. В реснитчатых клетках это вещество метится лишь через пять дней после введения. Также необходимо обратить внимание на то, что процесс превращения переходных клеток в реснитчатые происходит относительно быстро - в течение 24 часов. В течение 1 часа после травмы наблюдается относительное уменьшение количества базальных клеток [Akira S., Masafumi H., and Takahide N., 2018; Globe, G.C., W.P. Schieman, H.F., 2000]. Есть мнение, что в слизистых оболочках трахеи и крупных бронхах есть популяции клеток со скоростью обновления 2 дня и 5 – 7 суток. Время, за которое происходит полное обновление мерцательного эпителия трахеи крысы, составляет примерно 5 недель [Globe, G.C., W.P.

Schiemann, H.F., 2000; Donald P.J., 1998; Moon J., Yoo J.Y., Yan J.H., Kwon H.H., Min S, Suh DH., 2019]. Физиологическая регенерация эпителия бронхов занимает от 47 до 100 суток. Предполагают, что дистальные отделы бронхиальных путей обновляются в течение 52,2 суток. Авторадиографические исследования с ³H-тимидином показали, что митотически делятся только базальные клетки и из них вначале образуются бокаловидные, а позднее появляются реснитчатые [Shigole R.L., Saraf M.N., 2015; Павлов А.В., Есев Л.И., 2017]. На основании результатов таких исследований мы можем применять базальные клетки в качестве активной фракции стволовых клеток и рассматривать их как основной источник замещения бокаловидных и мерцательных клеток в многослойном мерцательном эпителии стенки трахеи. 88-93% митотических процессов в эпителии стенки трахеи половозрелых белых крыс происходят в базальных клетках, а 7-12% митотических процессов - в переходных клетках [Bischoff S.C., 2008; Moon J., Yoo J.Y., Yan J.H., Kwon H.H., Min S, Suh DH., 2019]. Считается, что пролиферация эпителиальных клеток стенки трахеи различна в разное время суток. Основным пиком митотического размножения клеток в стенке трахеи белых крыс принято считать утренние часы (с 5 до 9 часов), а самым медленным временем - с 2 часов дня до 12 часов вечера. Для короткоживущих или транзиторных клеток характерно формирование признаков, тяготеющих к многослойности эпителия при дифференцировке, тогда как дифференцированные клетки относительно долгоживущие и их митотический цикл также продолжительный. Итак, если сделать из этого вывод, то пролиферативный потенциал некоторых клеток рассматриваемых тканей трахеи силен, что особенно заметно в процессе репаративной регенерации [M.K. Thomsen, L. Bakiri, S.C. Hasenfuss et al., 2013; Gorbunov M.M., 2012; Намаконова В.С., 2015]. При

изучении процессов дифференцировки в клетках эпителиального слоя дыхательных путей взрослых белых крыс мы можем наблюдать переход базальных клеток в переходные, а на следующих стадиях дифференцировки переход в реснитчатые, бокаловидные и «щеточные» клетки. Иногда мы можем видеть, что такие клетки мигрируют непосредственно к клеткам слизистой оболочки, а в некоторых случаях и к реснитчатым клеткам. Зрелые мерцательные клетки не делятся. В связи с тем, что отростки в эпителии бронхов мелкого калибра являются высокофункционально специализированными, наблюдается процент клеток с высокой функциональной специализацией, поддерживающих в них физиологические процессы регенерации [Намаконова В.С., Красавина Н.П., Целуйко С.С., 2017; Globe, G.C., W.P. Schiemann, H.F., 2000].

Степень поражения эпителия дыхательных путей и уровень пролиферации клеток, развивающийся соответственно, определяются повреждающим объемом и продолжительностью действия того или иного патологического фактора. Из-за относительно низкого уровня пролиферативной активности некоторых клеток эпителиального слоя дыхательной системы во многих литературах их называют медленно обновляющейся системой тканей. Примером тому может служить пролиферация клеток Клара, ведь для их регенерации в трахее белых мышей требуется около полутора суток. Но часто при нарушении целостности эпителиального слоя трахеи и бронхиол активируются и начинают активно делиться клетки, не поврежденные воздействием. Именно по этой причине клетки Клара считаются стволовыми клетками слизистого эпителия. Особенность секреторных клеток эпителия состоит в том, что они не теряют способности продуцировать слизисто-секреторные вещества при митозе вследствие эпидермоидной

дифференцировки. Процесс эпидермоидной дифференцировки в эпителиях трахеи и бронхов считается нормальным состоянием и является общей реакцией организма на какие-либо повреждения (термические и механические, холодовые) [M.K. Thomsen, L. Bakiri, S.C. Hasenfuss et al., 2013; Oettgen H.C., Geha R.S., 2001; Takana H, Inoue K., Yanagisawa R., et al., 2004].

Таким образом, изучение морфофункциональных особенностей структурных компонентов воздухоносных путей, являющихся барьером между внутренней средой организма и внешними факторами, позволит приблизиться к пониманию патогенетических механизмов воспаления, хронизации воспалительного процесса. Исследования этих механизмов, особенно, в пролиферативной стадии воспаления верхних дыхательных путей позволит разработать подходы, эффективно контролирующей развитие возможных осложнений, связанных с восхождением инфекционного агента и обструкция дыхательных путей.

Воспалительные процессы у человека и теплокровных животных, в том числе воспаление дыхательных путей, считают патоморфологическим процессом, протекающим на разных уровнях организма, то есть на 1-м клеточном, 2-м тканевом и общеиммунном уровнях. При острых воспалительных процессах нарушается морфофункциональная структура слизистой оболочки органов, снижаются некоторые ее возможности, в том числе снижение защитной функции, что обеспечивает переход процессов в хроническую форму [Takana H, Inoue K., Yanagisawa R., et al., 2004; Хамидова Ф.М., 2010]. Эпителий воздухоносных путей (ВП) считается линией защиты, предохраняющей весь организм от различных экзогенных повреждений, а именно: различных вирусов, микробов и веществ аллергенной природы, вредных пылевых частиц. Эпителиальные клетки образуют плотные

межклеточные контакты и участвует в различных физиологических процессах, на пример, в доставке ионов в необходимые точки и эвакуации секрета бокаловидных клеток, в синтезе различных биологически активных веществ, таких как β дефензим, лактопероксидаза, лактоферрин, лизоцим, секреторный ингибитор протеазы лейкоцитов – SLPI, трахейный антимикробный пептид [Hasegawa M., Fujimoto M., Hamaguchi Y. et al., 2011; Holgate S.T., 2011; Schmieder, R. E., 2006]. Являясь первичной линией иммунной защиты, эпителиальный слой респираторной стенки не только участвует в формировании местного иммунитета, продуцируя некоторые первичные иммунные факторы, но и синтезируя некоторые биоактивные цитокины, может регулировать иммунные воспалительные реакции в организме. Слизистая оболочка бронхов представлена многослойным мерцательным эпителием (однослойным в бронхиолах), в состав которого входят преимущественно реснитчатые клетки, а также бокаловидные, промежуточные, стволовые, нейросекреторные, эндокринные, презентующие антиген дендритные клетки (АПК) и клетки Клара. Последние располагаются на уровне перехода терминальных бронхиол в респираторные, синтезируют компоненты сурфактанта и участвуют в работе дезинтоксикационной системы легких. Секреторный белок клеток Клара (CC16) обладает ингибиторной активностью в отношении фосфолипазы А2, а также способен оказывать иммуномодулирующее действие и регулировать баланс Th1/Th2, блокируя активацию рецепторов к интерферону γ [Massague J., 2000; Baines K.J., Bonacci J.V., Stewart A.G. et al., 2010; Целуйко С.С., Красавина Н.П., Семенов Д.А. и др., 2012]. Эпителиальные клетки через активацию соответствующих рецепторов синтезируют трансформирующий фактор роста β (TGF- β 1), обладающие фиброгенным и провоспалительным действием, кроме того,

он продуцирует ряд других активных веществ (FGF, PDGF, IGF) и многие интерлейкины (IL1b, IL6, IL8, IL 11, IL9, IL25 и IL33). Дендритные клетки (ДК), расположенные в базолатеральном слое эпителия трахеи и дыхательных путей, образуют хорошо развитую внутриэпителиальную сеть, в которой с помощью цитоплазматических выпячиванию образуются связи. Выполняя антигенпрезентирующую функцию, легочные ДК являются связующим звеном между врожденным и адаптивным иммунитетом благодаря способности к распознаванию среди множества ингалируемых антигенов потенциально опасного или, напротив, апатогенного агента и направляют дальнейшее развитие иммунного ответа по пути формирования реакций иммунной защиты или толерантности через индукцию субпопуляции Th1 или T-reg лимфоцитов соответственно [Gorbunov M.M., 2012; M.K. Thomsen, L. Bakiri, S.C. Hasenfuss et al., 2013; Krishnamoorthy N., Oriss T.B., Paglia M., et al., 2008].

При дыхании человека воздухом из внешней среды температура воздуха определяется высокочувствительными рецепторами в эпителии дыхательных путей, т. е. термочувствительными ионными каналами, и организм реагирует на это (бронхоспазмом под влиянием холода, бронходилатацией тепла). Особое значение имеет активация генов MUC5AC с помощью рецепторов TRPM8. Секреция бокаловидных клеток и подслизистых мукоцитов трахеобронхиального эпителия, обеспечивающая очистку всех отделов респираторного тракта (проксимального и дистального), и MUC5AC является его основным макромолекулярным компонентом. Но его избыточное выделение приводит к развитию различных бронхолегочных патологий. Тем не менее по результатам многих научных исследований мы можем видеть, что муцин-сульфатный комплекс является основным компонентом (65-

70%) желеобразного слоя, образующегося в качестве защиты при воздействии на организм холодного потока воздуха [Некрасов Э.В., Приходько А.Г., Перельман Ю.М., 2017; Шарифов Х.Ш, Яковлевна М.О, Владимировна З.А., Халеева Е. Л., 2016; Donald P.J., 1998; Warburton D., Schwarz M., Tefft D et al., 2000]. Иногда они вызывают утолщение слизистой оболочки и препятствуют волнообразному колебанию фибрилл реснитчатых эпителиальных клеток, в результате чего нередко могут возникать деструктивные изменения. В хронической стадии воспалительных процессов, связанных со всей дыхательной системой, общим признаком считают неспособность слизистой и подслизистой слоев выполнять свои функции. Результаты обследования показывают, что длительное воздействие холодного воздуха на организм приводит к комплексному нарушению в нем обмена углеводов, что вызывает перестройку стенки бронхов больных СЛТ и развитие фиброзных процессов. В результате бронхиальная обструкция усугубляется и представляет серьезную опасность для жизни пациентов. Кроме того, на фоне плоскоклеточной метаплазии покровного эпителия трахеи резко возрастает продукция мукопротеинов и полисахаридов секреторными клетками, расположенными в защитном барьере бронхов. При изучении действия холодного воздуха на организм у больных с ЛТ и гиперреактивностью органов дыхания было отмечено, что воспалительные процессы у них носят непрерывный характер, постепенно ухудшается проходимость бронхиального русла и происходит перестройка трахеобронхиального эпителия за счет индукция [Richard J. Hewitt and Clare M. Loyd, 2021; Donald P.J., 1998; Di Girolamo S., Anselmi M., Piccini A. et al., 1996; Пирогов А.Б., Зиновьев С.В., Приходько А.Г. и др., 2018].

Именно эти факторы побуждают нас к более глубокому изучению морфофункциональной активности секреторного отдела трахеобронхиального эпителия.

§ 1.3 Влияние ростовых факторов на регенерацию эпителия верхних дыхательных путей.

В последнее время наиболее перспективным направлением развития медицины является изучение процессов управления развитием патологических и физиологических процессов. Среди естественных факторов, способных значимо влиять на течение патологических процессов, особое внимание привлекают так называемые факторы роста. Как известно, основную роль в регуляции процессов клеточной дифференциации и пролиферации играет TGF- β_1 (Transforming growth factor- β_1). - протеин, входящий в состав цитокинов, участвует в процессах репродукции и дифференцировки практически всех клеток организма и контролирует их ход. Под влиянием TGF- β_1 активируются фенотипические механизмы, приводящие к образованию миофибробластов из фибробластов, кроме того, он активирует синтез фибриллярного белка, т. е. коллагена, и развитие гладкомышечной ткани во внеклеточном матриксе. Современной медицине известно более 35 видов семейства TGF- β_1 . Почти все представители этого семейства структурно сходны между собой, например, 26-45% переформирования аминокислотной последовательности и β -складки всех молекул расположены антипараллельными парами, образование богатых цистеином участков также одинаково. Основными свойствами этого семейства являются участие в регуляции процессов пролиферации практически во всех клетках и тканях, развитие эмбриона, размножение, дифференцировка, регуляция адгезии и иммунологической толерантности. TGF- β_1 является первым членом этого семейства,

идентифицированным и включенным в науку под этим названием, а более поздние исследования выявили TGF- β_2 и TGF- β_3 , остальные члены этого семейства. Согласно своему названию, TGF- β_1 считается основным представителем семейства трансформирующих факторов роста, которое включает активины BMP-белка, активины антимюллера гормона и активины VG-1. Большинство первичных клеток, секретирующих цитокин TGF- β_1 , имеют рецепторы, чувствительные к его действию. В основном они действуют по механизму аутокринной индукции, оказывая антипролиферативное действие на нормальные здоровые ткани и эпителиальные клетки дыхательных путей, а также на начальных стадиях процесса онкогенеза [Никонорова В.Г., Криштоп В.В., Т.А. Румянцева., 2021; Пирогов А.Б., Зиновьев С.В., Приходько А.Г., и др., 2018; Симбирцев А.С., Тотолян А.А., 2015]. Было обнаружено, что TGF- β_1 секретируется различными клетками, например, макрофаги секретируют его латентно из клетки во внеклеточный матрикс, где он активируется путем связывания с полипептидом, связывающим белок LTBR и LAP (ассоциированный с латентностью пептид). Плазмин, сывороточная протеиназа, катализирует высвобождение активного TGF- β_1 . Вышеуказанные процессы в основном происходят на поверхности макрофагов, где латентный TGF- β_1 связывается с рецепторами CD-36 через TSP-1 (тромбоспондин-1). В результате воспаления, травмы и различных патогенных факторов, активирующих макрофаги, увеличивается выброс в них активного TGF- β_1 , что приводит к активации белка плазмينا. Макрофаги также захватывают латентный комплекс TGF- β_1 с IgG в процессе эндоцитоза и при необходимости высвобождают активный TGF- β_1 в межклеточную жидкость. Если мы посмотрим на состав TGF- β_1 , то увидим, что он состоит из 390 аминокислот [Пирогов А.Б., Зиновьев С.В., Приходько

А.Г., и др., 2018; Meng Z., Liu Y, Wu D., 2005; Гулевский А.К., Абакумова Е.С., Щенявский И. И., 2013; Князева Л.И., Мещерина Н.С., Горяйнов И.И., 2012]. Имеется N-концевой сигнальный пептид из 25-40 аминокислот, необходимый для секреции TGF- β_1 всеми клетками. Считается, что область 112-114 аминокислот латентной формы TGF- β_1 имеет C-концевой пептид, который подвергается протеолитическому расщеплению с помощью LAP и затем образует активную молекулу TGF- β_1 . Биологически активный TGF- β_1 находится в форме димера, содержащего молекулярный белок 25 кДа, и содержит множество структурных мотивов. TGF- β_1 состоит из 9 консервативных остатков молекулы цистеина, основная часть которых, т. е. 8 молекул, имеют дисульфидные связи, образующие цистеиновый узел. Это считается характерной чертой структурных характеристик суперсемейства TGF- β_1 , оставшаяся 9-я молекула цистеина связывается с девятым цистеином другой молекулы TGF- β_1 и образует димер. Образующиеся димеры связываются с рецепторами второго типа и, как следствие, присоединяют и фосфорилируют рецепторы первого типа. Активируя сигнальные пути TGF- β_1 SMAD или DAXX (death associated protein 6), может вызывать апоптоз в клетках. Сигнальный путь SMAD считается непреложным путем. Рецепторы первого типа, в свою очередь, прикрепляются к R-SMAD-рецепторам и затем фосфорилируют их. Сигнальная система R-SMAD активирует апоптоз через путь SMAD3. При образовании гетеродимерного комплекса R-SMAD соединяется с нормальным SMAD (SMAD4). Эти образовавшиеся соединения попадают в ядра клеток, где служат пусковым механизмом апоптоза путем транскрипции генов, активирующих митоген-активируемый протеинкиназный путь. DAXX связывается с TGF-бета через рецептор второго типа. TFR- β_1 в основном регулирует многие клеточные циклы. Синтез белков P15 и P21

осуществляется под воздействием TGF- β 1. Они блокируют комплекс циклин-CDK, отвечающий за фосфорилирование белков Rb (ретинобластомы). TGF- β 1 противодействует экспрессии мышинового гена (с-тус), который способствует G1-фазе клеточного цикла. В результате TGF- β 1 блокирует прохождение клеток через фазу G1 цикла созревания, в результате тормозится пролиферация клеток, активируются процессы созревания и апоптоза. Причиной проведения данного научного исследования явились противоречивые сведения о роли фактора роста TGF- β 1 в пролиферативных процессах воспаления трахеобронхиальной стенки и возникающих в результате структурных изменениях эпителия дыхательных путей [Геренг Е.А., Суходоло И.В., Плешко Р.И., 2012; Шарифов Х.Ш, Яковлевна М.О, Владимировна З.А., Халеева Е. Л., 2016; Akira S., Masafumi H., and Takahide N., 2018]. В результате гиперсекреции TGF- β 1 эпителиальными клетками дыхательной системы увеличивается синтез коллагенов I, III, VIII типа и фибронектина, тенасцина, в результате чего происходит утолщение базальной мембраны. Большинство ученых рассматривают утолщение базальной мембраны как защитно-приспособительную реакцию, а некоторые - как морфологическое проявление бронхиальной гиперреактивности. Для информации, TGF- β 1 играет ключевую роль в активации фибробластов, что вызывает развитие периваскулярного фиброза и сужение кровеносных сосудов в слизистой оболочке трахеи. На основании информации, предоставленной С. Исаевым, мы можем видеть иммунорегуляторный эффект TGF- β 1 через активацию Т-лимфоцитов в сыворотке крови и увеличение числа клеток CD8+ [Isajevs S., Taivans I., Strazda G. et.all, 2009] Повышение плотности CD8+-клеток выявлено преимущественно в субэпителиальном и внутриэпителиальном слоях стенки трахей у больных с тяжелыми формами ХОБЛ. Если обратить

внимание на результаты использования факторов регенерации в сокращении сроков заживления ран многими авторами, то результаты клинических исследований показали, что сроки заживления острых ран сокращаются до 2 суток. При воспалении тканей тучные клетки увеличивают степень своих контактов с фибробластами, а выделяемые ими медиаторы влияют на их активность. Если обратить внимание, то при совместном культивировании фибробластов с тучными клетками можно наблюдать повышение пролиферативной активности фибробластов и увеличение синтеза ими коллагена и гиалуроновой кислоты. Последний, в частности, участвует в формировании отека, так как, являясь гидрофильной молекулой, обеспечивает приток воды в матрикс, с последующим увеличением объема ткани [Геренг Е.А., Суходоло И.В., Плешко Р.И., 2012; Гулевский А.К., Абакумова Е.С., Щенявский И. И., 2013; Шарифов Х.Ш, Яковлевна М.О, Владимировна З.А., Халеева Е. Л., 2016; Meng Z., Liu Y, Wu D., 2005].

Высокое значение в регенерации слизистой оболочки несёт эпидермальный фактор роста ЭФР, который впервые был обнаружен и выделен из подчелюстных желез мышей Cohen S. 1962г [Каштальян О.А., Ушакова Л.Ю., 2017; Трулев А.С., Кудрявцев И.В., Назаров П.Г., 2012]. ЭФР представляет собой глобулярный белок, действующий как сильный митоген на различные клетки эндодермального, эктодермального и мезодермального происхождения и синтезируется в слюнных железах, крови, цереброспинальной жидкости, молоке, слюне, желудочном и панкреатическом соках. Эпидермальный фактор стимулирует пролиферацию эмбриональных клеток и увеличивает высвобождение кальция из костной ткани, что способствует резорбции кости, являясь при этом сильным гемоаттрактантом для фибробластов и эпителиальных клеток. В комбинации с другими цитокинами он является важнейшим

фактором, опосредующим процессы заживления ран и ангиогенеза. Важно отметить, что эффективность биологического действия ЭФР значительно выше близкого к нему трансформирующего фактора роста (ТФР), при этом оба фактора связываются с одними и теми же клеточными рецепторами. Результаты клинических исследований ряда авторов по применению факторов регенерации в заживлении ран выявили, что при лечении острых ран сроки их заживления сокращаются на 1-2 дня. Тучные клетки при воспалении повышают количество контактов с фибробластами, а секретируемые клетками медиаторы влияют на их активность. Например, при совместном культивировании тучных клеток и фибробластов наблюдается повышение пролиферативной активности последних и усиление синтеза фибробластами коллагена, гиалуронана. Последний, в частности, участвует в формировании отека, так как, являясь гидрофильной молекулой, обеспечивает приток воды в матрикс, с последующим увеличением объема ткани. [Трулев А.С., Кудрявцев И.В., Назаров П.Г., 2012; Phylchenkov A.A, Slukvin I.I, Kudryavets Yu.I., 2000; Кательникова А.Е., Крышень К.Л., Макарова М.Н., Макаров В.Г., 2019].

Современной медицине известно около 210 веществ, принадлежащих к семейству цитокинов. Их основные задачи в организме человека представляют собой группу полипептидных медиаторов межклеточного взаимодействия, которые регулируют формирование защитных реакций и нормальные физиологические функции. Цитокины способны проявлять свою биологическую активность как дистанционно, так и через межклеточную связь. Изучение цитокинов началось в середине 20 века, и они получили свое название от выявленного ими биологического действия. Например, причина, по которой его называют интерфероном (ИФ), заключается в его способности вмешиваться

(интерферировать), повышать устойчивость к повторным вирусным инфекциям. В 80-х годах прошлого века путем клонирования генов интерферона белых мышей и человека были получены рекомбинантные молекулы, полностью воспроизводящие биологические свойства природных цитокинов, которые произвело революционный поворот в науке. Важным событием стало клиническое использование рекомбинантных интерферонов для лечения рака (IL-2). [Радаева О.А., Симбирцев А.С., 2014]. Семейство цитокинов включает интерфероны, колоннестимулирующие факторы (CSF), хемокины, факторы роста TGF- β 1, фактор некроза опухоли, интерлейкины и другие эндогенные медиаторы. Цитокины принимают активное участие в регуляции эмбриогенеза, формировании и развитии органов иммунной системы, в формировании физиологических индивидуальных нормальных функций и в формировании защитных реакций организма на локальном и системном уровне, выявлено много фактов об участии его в процессах регенерации тканей. Представители семейства цитокинов, трансформирующие факторы роста TGF- β 1, фактор стволовых клеток, цитокины семейства ФНО, хемокины являются основными в регуляции дифференцировки различных тканей, миграции и формирования органов иммунной системы. Регулирование защитных реакций цитокинами осуществляется в рамках всей иммунной системы организма. Во-первых, цитокины регулируют активность местных защитных реакций в тканях, содержащих различные типы клеток крови. Цитокины действуют почти на все органы и системы организма и активируются при инициации системного воспалительного ответа (острофазового ответа). Влияние цитокинов на центральную нервную систему проявляется снижением аппетита и изменением всего комплекса поведенческих реакций при воспалительных процессах в организме. В результате воздействия

цитокинов на терморегуляторный центр, расположенный в гипоталамусе, повышается температура тела, что является полезной защитной реакцией организма на борьбу с инфекцией. В такой среде способность многих бактерий к размножению снижается, а способность к размножению лимфоцитов возрастает. Повышается синтез белков острой фазы и системы комплемента, необходимых для борьбы с патогенными факторами в клетках печени, в результате чего одновременно снижается синтез белка альбумина. [Радаева О.А., Симбирцев А.С., 2014; Симбирцев А.С., Тотолян А.А., 2015; Кательникова А.Е., Крышень К.Л., Макарова М.Н., Макаров В.Г., 2019]. Известно, что инфекция и бактерии лишают клетки организма ионов железа, а значит, снижают пролиферативный потенциал тканей (на этом основано действие лактоферрина). Снижение уровня этих ионов железа в плазме крови приводит к избирательному изменению ионного состава и вызывает увеличение уровня ионов цинка. Уровни цинка должны быть повышены для эффективной работы иммунной системы. Кровотворное свойство проявляется активацией кроветворения за счет влияния на пролиферацию нейтрофильных гранулоцитов в очаге гнойного воспаления. Воздействие на свертывающую систему крови выражается повышением свертываемости, что необходимо для остановки кровотечения и непосредственной блокировки возбудителя.

Видно, что ростовый факторы изучена достаточно хорошо. Но изучена недостаточно его роль в осложнениях возникнувший после болезни и роль на повторных заражениях. А, между тем как они определяет полный функционального и структурного восстановление поврежденное слизистое оболочке, и создаёт основа для полного оздоровления. С это точке зрения изучение их считается актуальном.

§ 1.4 Современные аспекты этнология и патогенеза ларингитов и трахеитов.

Высокие показатели заболеваемости органов дыхания, частые осложнения и большая продолжительность заболевания указывают на необходимость дальнейшего совершенствования схем диагностики и методов лечения. Частота воспалительных заболеваний ЛОР-органов на сегодняшний день в мировой популяции составляет 6–8 человек на 1000 населения. По данным ВОЗ, инфекциями верхних дыхательных путей ежегодно заболевают 44% населения. К сожалению, у каждого четвертого пациента болезнь рецидивирует и переходит в хроническую форму. (доклад на Научно-практической конференции «Фармакологические и физические методы лечения в оториноларингологии» к.м.н. Г.Я. АББАСОВА (Казанский государственный медицинский университет). С первым вдохом родившегося человека происходит инфицирование дыхательных путей. Когда слизистая оболочка ВДП стойко утрачивает свою нормальную защитную функцию, происходит переход острого воспаления в хроническое. По статистике, ХОБЛ (хроническая обструктивная болезнь легких) является непосредственной причиной смерти не менее 3-3,5 миллионов человек в мире ежегодно. Это третья по распространенности причина смерти в мире.

Острый трахеит возникает в основном в сочетании с острыми респираторными вирусными инфекциями (ОРВИ). Аллергия, в том числе пищевая, может вызывать воспалительные процессы в слизистой оболочке трахеи. Опасным состоянием может быть стеноз ларинготрахеита (ложный круп), при котором происходит сужение просвета гортани. Круп в основном возникает у детей от 6 месяцев до 3 лет. Гортань является наиболее узким отделом дыхательных путей детей,

отек слизистой оболочки уменьшает просвет гортани вдвое при увеличении ее толщины всего на 1 мм. Острый стенозирующий ларинготрахеит встречается в 7,5-8,0% годового числа острых респираторных заболеваний у детей (Мониторинг медицинской компании INVITRO 2016 год).

В настоящее время в науку внедрено несколько различных классификаций трахеита. Они основаны на течении, причинах, связи с другими патологиями и т.д [Крамарь Л.В., Ларина Т.Ю., 2016].

I. По факторам возникновения различают следующие виды трахеита:

1. Первичный трахеит; Развивается обособленно, самостоятельно, но на практике такой тип встречается редко.

2. Вторичный трахеит. Протекает на фоне других патологий органов дыхательной системы. В зависимости от того, в каких органах сочетается патология, ее можно разделить на следующие подвиды:

-ларинготрахеит – воспаление слизистой оболочки трахеи + гортан;

-фаринготрахеит – воспаление слизистой оболочки трахеи + глотки;

-трахеобронхит – воспаление слизистой оболочки трахеи + бронхов.

II. Основными причинами воспаления слизистой оболочки трахеи являются:

- инфекционные агенты;
- аллергены;
- другие неинфекционные причины – холодный воздух, пыль, химикаты и т.п.

III. Есть определенные условия, которые увеличивают склонность к развитию трахеита, в том числе:

- Холодные погодные условия - вызывают переохлаждение организма и создают благоприятные условия для активизации патогенной микрофлоры, обитающей в слизистой оболочке респираторного тракта.

- Иммунные заболевания – вследствие чего снижается способность организма бороться;

- Вредные привычки - (курение табачных изделий, злоупотребление алкогольными напитками, пристрастие к наркотикам);

- Возрастной фактор – пожилые люди и дети младшего возраста более склонны к трахеиту;

- Наличие постоянных воспалительных очагов в организме и дыхательных путях - хронический тонзиллит, ХОБЛ, гайморит и др.;

- Наличие постоянных хронических заболеваний в организме – СПИД, сахарный диабет, ХПН и онкологические заболевания.

Гортань участвует главным образом в функциях дыхания, защиты и голосообразования. В настоящее время в медицинской терминологии вместо привычного слова «круп» используются термины ОСЛ (острый стенозирующий ларингит) и ОСЛТ (острый стенозирующий ларинготрахеит) инфекционного происхождения. Острый ларинготрахеит (ОЛТ) в связи с высокой заболеваемостью относится к наиболее актуальным проблемам современной медицины. Термин «ларингит» часто используется как синоним охриплости, но термин «ларингит» на самом деле относится к любым острым или хроническим, инфекционным или неинфекционным, местным или системным воспалительным процессам гортани. Заболевание ОСЛ (острый стенозирующий ларингит), которое приводит к тяжелому молниеносному

асфиксическому состоянию, является состоянием, требующим неотложной помощи. Судьба больных, страдающих ОСЛ и ОСЛТ, заканчивается летальным исходом в 1-5% случаев, а у больных в стадии декомпенсации СГ (стеноз гортани) этот показатель может достигать 60%.

Классификация ларингостеноза. (М.С. Савенкова, 2007г).

По степени развития атопии	В зависимости от степени стеноза гортани	Диагностические критерии
Первичный повторный (до трёх раз) Рецидивирующих (больше трех раз)	I ст. (компенсация)	умеренные симптомы ДН при физическая активность; pO_2 и pCO_2 в норме
	II ст. (субкомпенсации)	Симптомы ДН в состоянии покоя, pO_2 на нижней и pCO_2 в верхней части нормы.
	III ст. (декомпенсация)	явные признаки ДН при частое поверхностное дыхание, акроцианоз и явления сердечно-сосудистой недостаточности, снижение pO_2 до 49 мм рт. ст. и увеличение pCO_2 до 69 мм рт. ст.
	IV ст. Преагональная (асфиксия)	расстройства ритма дыхания, акроцианоз, Ps- парадоксально, вязкий холодный пот, снижение pO_2 ниже 50 мм рт. ст. и увеличение pCO_2 больше 70 мм рт. ст.

СГ- по результатам многих исследований, возникает нервно-рефлекторным путем в результате сильного влияния систем, регулирующих функции акта дыхания [Крамарь Л.В., Ларина Т.Ю., 2016; Порядин Г.В., Салмаси Ж.М., Кукес И.В., Казимирский А.Н., Данилов

А.Б., Лазарева Н.Б., 2020]. Многие компоненты, а именно отек эпителиальной слизистой оболочки, спазм круговой мускулатуры дыхательных путей, гиперсекреция эпителиальных секреторных клеток, приводят к нарушению нормального акта дыхания. Один из вышперечисленных факторов становится ведущим и возникает патология. Нейрогенный спазм мышц гортани считается важнейшим фактором развития СГ, так как в результате этого состояния голосовая щель закрывается. У таких больных появляется инспираторная одышка из-за стеноза подсвязочного пространства, которое развивается вследствие отека слизистой оболочки. В результате СГ нарушается циркуляция воздуха в верхних дыхательных путях, в результате чего развивается метаболический ацидоз, развивается гипоксемия из-за недостатка кислорода в организме. Все эти состояния приводят к тканевой гипоксии и гипоксическому отеку мозга [Порядин Г.В., Салмаси Ж.М., Кукес И.В., Казимирский А.Н., Данилов А.Б., Лазарева Н.Б., 2020; Крамарь Л.В., Ларина Т.Ю., 2016; Гусев Е. Ю., Черешнев В. А., 2014]. Количество реснитчатых и бокаловидных клеток в эпителии уменьшается, склероз стромы и микрососудов увеличивается за счет усиления выраженности СЛТ и усиления воспалительной активности в слизистой бронхах. В результате в очаге воспаления нарушается циркуляция тканевой жидкости, увеличивается количество хондроитинсульфатов в просвете бронхов, уменьшается количество гиалуроновой кислоты и гепарина, что увеличивает вязкость бронхиального секрета. [Зыблева С.В, Новиков П.Д., 2013; Tam A, Wodsworth S, Dorscheid D, et all, 2011].

Если обратить внимание на патогенез хронического ларингита, то можно увидеть, что он тесно связан с воспалением верхних дыхательных путей, изменениями бронхолегочного аппарата, эндокринной системы,

желудочно-кишечного тракта. По данным Фейгина Г. А. (2003), при хроническом фаринголаринготрахеобронхите стойкие изменения слизистой оболочки гортани возникают в основном под влиянием вирусов, и они в большей степени способствуют нарастанию бактериальной обсемененности дыхательных путей. Также большое значение в рецидивах респираторных заболеваний имеет взаимосвязь между иммунным статусом и инфекцией. Ведь если причиной развития инфекции является низкий уровень иммунитета, то эта инфекция вызывает иммунодефицит. Поэтому очень важно изучать причинно-следственные связи при оценке показателей иммунной системы. При оценке состояния иммунитета считают целесообразным оценивать характерные изменения, полученные при исследованиях, на всех стадиях заболевания, то есть в острой и хронической, в случаях ремиссии и рецидива [Казумян М.А., Василенок А.В, Теплякова Е.Д., 2018; Зыблева С.В, Новиков П.Д., 2013]. Такой подход позволяет понять сущность основных изменений, вызывающих повторное воспаление органов дыхания, а не обманываться временными функциональными дефектами иммунной системы. Учитывая изложенное, в комплекс медицинской реабилитации больных, страдающих хроническими и рецидивирующими формами заболеваний, помимо питания, режима дня и лечебной физкультуры целесообразно включать лечебно-профилактические мероприятия, направленные на укрепление иммунной системы. Исходя из термина иммунореабилитация, понимают поиск причин изменений в иммунной системе, устранение выявленных дефектов, полное восстановление способности организма бороться с инфекциями [Казумян М.А., Василенок А.В, Теплякова Е.Д., 2018; Зыблева С.В, Новиков П.Д., 2013].

Количественные и качественные изменения IgAs и IgA в бронхоальвеолярном смыве (БАС) являются основными патофизиологическими факторами, создающими условия для возникновения хронических неспецифических заболеваний легких (ХНЗЛ). Их количество в (in loco) БАС определяется по следующей формуле: $Q\ Ig = IgAs/IgA$ и может быть использовано в качестве дополнительного критерия для оценки состояния специфического иммунного ответа организма и уровня активности воспалительного процесса. Нет необходимости ссылаться только на иммунограмму для приблизительного определения сывороточного уровня цитокина TNF- α в периферической крови. Это также можно сделать путем определения в крови показателей клеточно-фагоцитарной защиты (КФЗ) и специфического иммунного лимфоцитарно-моноцитарного потенциала (СИЛМП). Определена низкая концентрация ИФН- γ в сыворотке крови больных, перенесших заболевания более 5-6 раз в течение 1 года. Если сделать из этого вывод, то целесообразно было бы определить количество ИФН- γ с целью оценки эффективности проводимых лечебных мероприятий и уровня активности хронического воспалительного процесса [Гусев Е. Ю., Журавлёва Ю. А., Зотова Н. В., 2019; Щубелко Р.В., Зуйкова И.Н, Шульженко А.Е., 2018; Bandeira-Melo S., Weller P., 2005; Tam A, Wodsworth S, Dorscheid D, et all , 2011].

Перечисленные выше свидетельствует о том, что СЛТ является полиэтиологическим заболеванием, мультипатогенной природы который требует квалифицированного лечения, без чего велика вероятность развития тяжелых осложнений.

ГЛАВА II. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА СТРУКТУРЫ ИССЛЕДОВАНИЯ, ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ДИАГНОСТИЧЕСКИХ МЕТОДОВ

Исследования проведено согласно Программе научно – исследовательских работ Самаркандского Гос.М.У Министерства здравоохранения Республики Узбекистан «Разработка передовых технологий профилактики, диагностики и лечения инфекционных и неинфекционных заболеваний, имеющих социальное значение для человека». ²

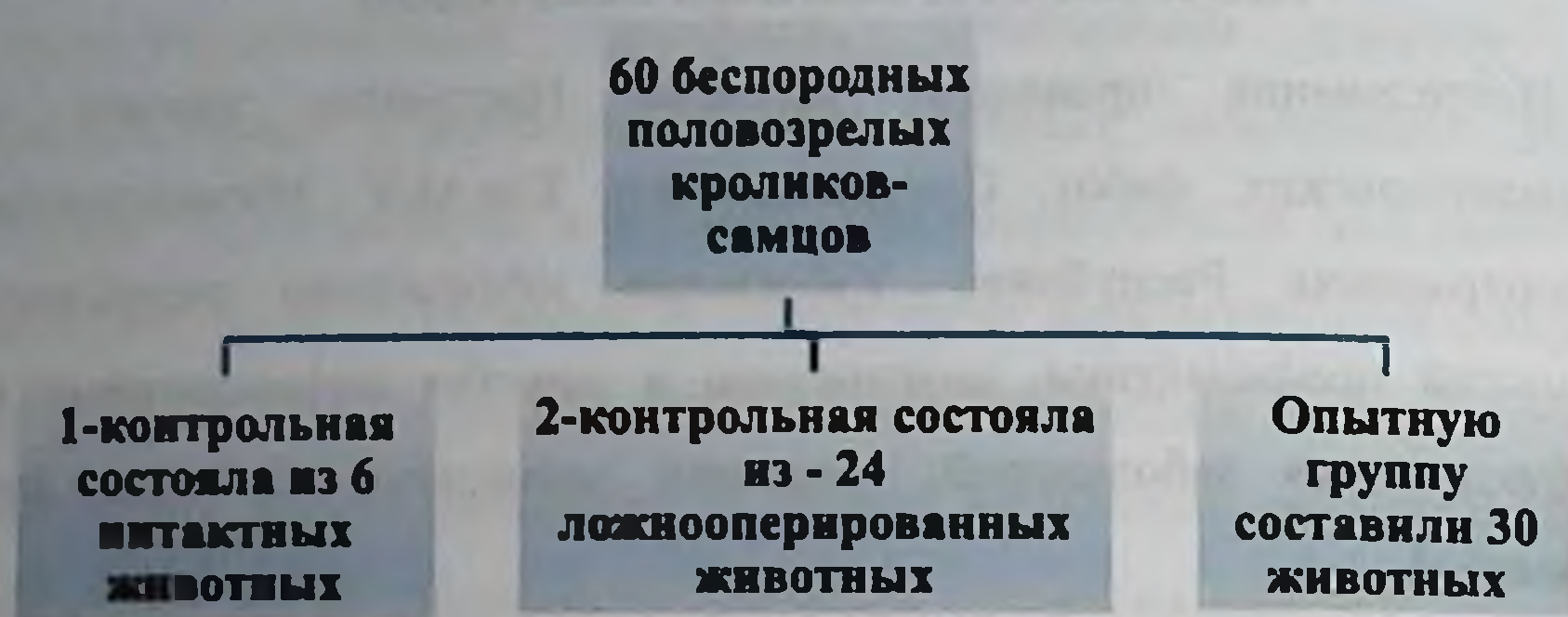
Для решения поставленных задач изучена верхняя треть трахеи 60 беспородных половозрелых кроликов-самцов массой тела 1200-1500 гр. За 30 суток до начала опытов кролики были разбиты на 3 группы. Мы переводили животных в виварий с соответствующими нормативными и условиями, обеспеченными стандартизированным режимом кормления и питья, для подготовки животных к эксперименту. Животные, отобранные для эксперимента, содержались в виварии, приближенном к клиническим условиям, с соблюдением санитарных правил, оснащенным соответствующим оборудованием.

Дизайн исследования

С учетом задач настоящего исследования все экспериментальные животные были разделены на следующие группы: представлены на схеме 2.1.

² Руководитель программы ректор СамГМУ профессор Ж.А.Ризасев.

Дизайн исследования



Как показано на рисунке 2.1 первая контрольная группа состояла из 6 интактных животных, которые содержались в виварии, приближенном к клиническим условиям, с соблюдением санитарных правил при нормальной лабораторной температуре в ходе всего эксперимента. Вторая контрольная группа - 24 ложнооперированных животных, у которых под общей анестезией срединным разрезом открывали область шеи до передней стенки трахеи и после ревизии ушивали рану послойно наглухо. Опытную группу составили 30 животных, у которых модель асептического воспаления трахеи воспроизводилась по разработанной нами методике [39].

§ 2.1 Экспериментальная модель асептического воспаления стенки верхней трети трахеи

Под внутривенным наркозом (ксилазин в дозе 0,2 мл/кг) животное фиксировали на специальном операционном столе спиной вниз. Переднюю поверхность шеи животного обрабатывали дезинфицирующим раствором. Шерсть в операционном поле очищали и обрабатывали йодом. Выполнен срединный разрез кожи длиной около 3,0 см в области верхней трети шеи. Рану вскрывали острым и тупым

путем, при этом переднюю стенку трахеи обнажали на поверхность раны. (рис.-1). На переднюю стенку трахеи накладывали пластиковую пластину для орошения размером 0,5x0,5 см. размером 0,5x0,5 см (рис.-2). Через отверстие стенку трахеи орошали раствором хлор этила (ложно операция с использованием 0,9% раствора натрия хлора) до появления белого инея (рис.-3). После исчезновения инея стенка трахеи приобретала резко выраженную бледность, вызванную ишемией данного участка стенки трахеи. Послеоперационная рана послойно ушивалась наглухо (рис.4). Рану обрабатывали антисептиком.



Рис.1

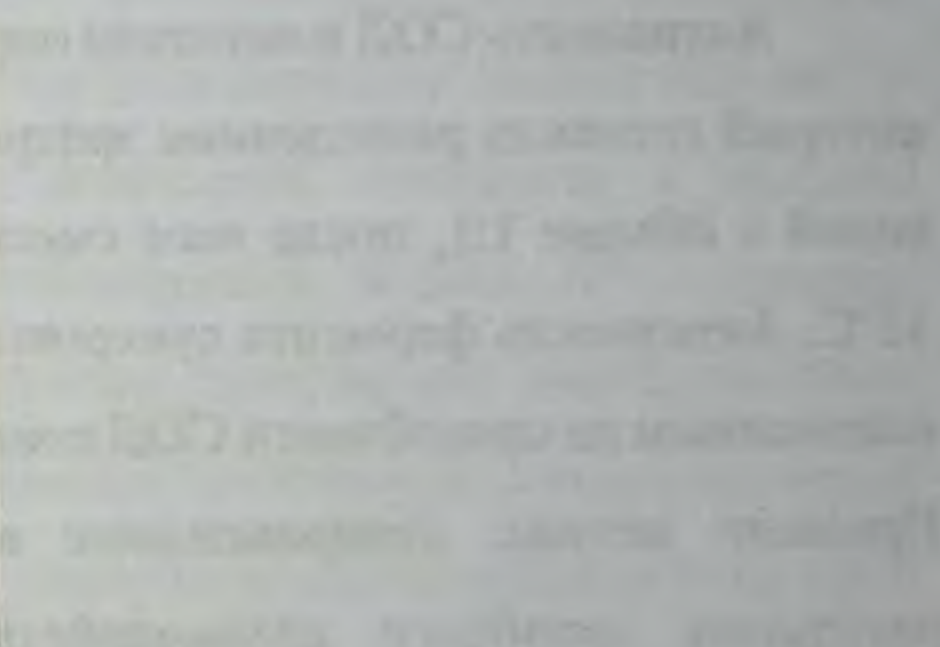


Рис.2



Рис.3



Рис.4

С целью исключения половых особенностей влияния эстрогенов на активности системы ПОЛ и антиоксидантной защиты в опытах использовались самцы.

§ 2.2 Биохимические методы исследования

Для оценки процессов свободнорадикального окисления в ходе эксперимента определяли значение малонового диальдегида в плазме крови. Концентрацию малонового диальдегида в сыворотке крови определяли с помощью цветной реакции с тиобарбитуровой кислотой. [72].

Активность СОД и каталазы определяли в гемолизате эритроцитов, который готовили разведением эритроцитарной массы дистиллированной водой в объеме 1:1, после чего смесь замораживали при температуре -15°C. Активность фермента супероксиддисмутазы определяли методом, основанным на способности СОД конкурировать с нитрозинтетразолием. Принцип метода: супероксидные анион-радикалы, образующиеся в результате аэробного взаимодействия, восстановленного НАДН с феназинметасульфатом.

Активность каталазы определяли по методу Королюк М.А. по скорости убыли перекиси водорода в среде инкубации. Активность фермента выражали в ус.ед/ мг белка мин. Концентрация белка определяли биуретовым методом по Лоури.

§ 2.3 Иммуноферментные методы исследования.

Для определения TGF-β1 в сыворотке крови крыс с индуцированным воспалением использовались коммерческие наборы для ИФА производства R&D Systems (США). Концентрацию TGF-β1 в сыворотке крови определяли методом твердофазного иммуноферментного исследования. Перед анализом все реагенты

смешивали в соответствии со стандартом и доводили до 22 °С. Протокол маркировки был разработан для проверки лунки и маркировали в следующем порядке:

А1, А2 - №1 для измерения оптической плотности раствора ТМБ;
В1, В2 - №2 для калибровочной пробы №1; С1, С2 - №3 для калибровочной пробы №2; Д1, Д2 - №4 для калибровочной пробы №3;
Е1, Е2 - №5 для калибровочной пробы №4; Ф1, Ф2 - №2 для калибровочной пробы №5; G1, G2 - №2 для калибровочной пробы №6;
Н1, Н2 - №2 для калибровочной пробы №7;

Оставшиеся лунки использовали для определения Р-селектина в опытных пробах. Для расчетов использовали формулу: $(V - V_t) / (V_0 - V_t) \times 100\%$ где V - среднее значение оптической плотности в лунках, содержащих калибровочные или исследуемые пробы, V₀ - среднее значение оптической плотности в лунках, содержащих калибровочную пробу «0 нмоль/л». V_t - среднее значение оптической плотности лунок А1 и А2. В координатах “logit-log” построили для калибровочных проб график зависимости концентрации ТФР-beta 1 (пг/мл) в калибровочных пробах. Содержание ТGF-β1 (пг/мл) в пробах определяли по калибровочному графику после получения средних значений в дублирующих лунках по вышеприведенной формуле.

§ 2.4 Морфологические методы исследования

После моделирования была проведена процедура эвтанази подопытных кроликов путем введения 100,0 мл воздуха в полость сердца с помощью шприца (эвтаназия проводилась под общим наркозом), для оценки достоверности результатов предлагаемого способа проводилось забор экспериментального материала на морфологию, доступ в трахею осуществлялся аналогично. Для морфологических и морфометрических

исследований выделяли краниальный отдел трахеи (2-7 полуколец с гортанью). Поврежденный и пери-фокальный участок трахеи иссекали для подготовки микропрепаратов. Кусочки тканей трахеи фиксировали в жидкости Буэна. Затем в протяжении 24-48 ч. куски промывали в 80°-спирта, потом заливали в парафин. Из каждого блока готовили 5-7 срезов толщиной 10 мкм. С целью сравнения полученного материала использованы гистологические, гистохимические и люминесцентно-гистохимические методы.

После депарафинизации срезы окрашивали следующими методами:

1-гематоксилином и эозином для изучения гистотопографии различных отделов трахеи, а также состояние их тканевых и клеточных структур;

2- по методу Ван-Гизона для исследования состояния коллагеновых волокон и мышечной ткани;

3- Морфометрическое исследование ткани слизистой оболочки трахеи проведено по Г.Г. Автандилову (методика точечного счета). Данный метод проводился под микроскопом, пользуясь точечными окулярными вставками. Этот метод выполнялся под микроскопом с помощью точечных окулярных вставок. Сделанный разрез просматривается под микроскопом и оценивается путем дифференциального подсчета точек, попадающих на компоненты, с помощью окулярного измерителя. В поле зрения микроскопа расчет ведется в одном квадрате, затем его перемещают на другие поля и расчет повторяют. Чтобы не ошибиться с выбором поля зрения среза, грубо меняют поле зрения, отводя взгляд от микроскопа. Были проанализированы множественные поля зрения (8 полей) с максимально равномерным распределением квадратов по площади разреза. За счет равномерного, но случайного распределения оптической сетки,

состоящей из 160 точек Автандилова, обеспечивается равенство всей площади содержащего ее куска ткани по объему V_v исследуемого компонента, так что точки, попадающие на изучаемая составляющая будет равна к V_v . Результаты, основанные на такой теории на основе вероятностного расчета, позволяют рассчитать объемную долю исследуемого структурного компонента. Этот результат является показателем того, какой процент исследуемого структурного компонента в ткани занимает единицу объема. Обозначим через V_v площадь ткани в поперечном сечении, приняв ее за 100%, обозначим через Z компоненту анализируемого компонента и количество равномерно обозначенных точек по всей поверхности поперечного сечения. Затем R оценивается как случайное событие, и вероятность того, что компонент, который мы определяем, попадет в одну из точек, вычисляется случайным образом. Окрашивая подготовленные разрезы гематоксилином и эозином, проводили стереологический анализ слизистой оболочки трахеи на препаратах: 1) 5 день асептического воспаления; 2) 7 день, 3) 14 день, 4) ложно оперированных, и 5) интактных животных

Выполняли отдельно расчет числа узловых точек:

- покровный эпителий СО трахеи – $R_{пэ}$;
- соединительная пластинка СО трахеи – $R_{сп}$;

Провели отдельно расчет числа узловых точек на покровном эпителии:

- реснитчатый эпителий – $R_{рэ}$;
- бокаловидные клетки – $R_{бк}$;
- базальные эпителиальные клетки – $R_{бээ}$.

Провели отдельно расчет числа узловых точек на соединительной пластинке СО трахеи:

- желсы – $R_{ж}$;

- микрососуды – Pco;
- стромальные элементы -Pстэ

В зависимости от количества точек в собранных результатах вычитается процент изучаемых компонентов в единицах объема. $V_{пэ}$; $V_{сп}$; $V_{рз}$; $V_{бк}$; $V_{бзэ}$; $V_{ж}$; $V_{со}$; $V_{стэ}$; по формуле – $V_{ц} = P_{ц}/P \times 100$.

Все полученные результаты заносились в специальную программу численного анализа "ZEN lite 2012" и помещались в базу данных компьютера для обработки этих результатов, анализа и получения необходимых выводов. Компьютерная программа "ImageScore Color" помогает в стандартном кодировании морфометрических указателей, суммируя пиксели между элементами и единицами длины изображения на мониторе компьютера.

Статистика в обработке данных (Statistica 6.1 Statsoft Inc.) использовались компьютерные программы. США).

ГЛАВА III. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

В настоящей главе представлены результаты изучения морфофункционального состояния трахеи и ее регуляторных структур, роль трансформирующего фактора роста TGF- β 1 в пролиферативной стадии воспаления и оценки процессов свободнорадикального окисления. Эти исследования необходимы для сопоставления с данными, полученными при экспериментальном ларингите. В связи с этим животные подразделены на 3 группы, первая контрольная состояла из 6 интактных животных, которые содержались в виварии, приближенном к клиническим условиям, с соблюдением санитарных правил при нормальной лабораторной температуре в ходе всего эксперимента. Вторая контрольная группа - 24 ложноперирированных животных, у которых под общей анестезией срединным разрезом открывали область шеи до передней стенки трахеи и после ревизии ушивали рану послойно наглухо. Опытную группу составили 30 животных, у которых модель асептического воспаления трахеи воспроизводилась по разработанной нами методике. Кролики наблюдались в течение 5, 7 и 14 суток.

§ 3.1 Изменения гематологических параметров крови в динамике экспериментального асептического воспаления стенки трахеи.

Исследования основных параметров периферической крови показали ожидаемые для острого воспаления результаты (таблица № 3.1). Так, первый срок исследований - 5 сутки после моделирования асептического воспаления характеризовался умеренным лейкоцитозом. Число лейкоцитов в опытной группе животных на 29,2% превышало значения интактных животных. Такая же динамика, но менее выраженная, имело место и в группе ложноперирированных животных. Лейкоцитоз, преимущественно, был обусловлен за счет увеличения количества

гранулоцитов. Этот срок исследований в опытной группе характеризовался также незначительной лимфоцитопенией $51 \pm 0,58$, что на 12,1% ниже значений интактных животных. Другие параметры периферической крови существенных изменений не претерпели.

Следующий срок исследований - 7 сутки после моделирования асептического воспаления характеризовался некоторым снижением числа лейкоцитов по сравнению с 5 сутками исследований на 12,6%. Число же лимфоцитов было выше по сравнению с предыдущим сроком исследований на 3,5%. Указанные параметры периферической крови в данный срок исследований в группе ложнооперированных животных имели выраженную тенденцию к нормализации.

14 сутки после моделирования асептического воспаления в группе ложнооперированных животных исследованные параметры практически нормализовались и не имели статистически значимой разницы по сравнению с показателями интактных животных. В опытной группе животных сохранялся лишь умеренный нейтрофильный лейкоцитоз. Другие исследованные параметры также не имели статистически достоверной разницы как с интактными, так и ложнооперированными животными.

Таблица № 3.1

Показатель	Группы	Срок наблюдения (сутки)			Интактные
		5	7	14	
Эритроциты ($10^{12}/л$) ($M \pm m$) P	опытная гр.	$4,2 \pm 1,3$	$4,1 \pm 1,06$	$4,7 \pm 0,18$	№4,2±0,65 4,2±0,64
	ложноопер. гр.	$4,2 \pm 0,18$	$4,1 \pm 0,27$	$4,2 \pm 0,45$	
Лейкоциты ($10^9 /л$) ($M \pm m$) P	опытная гр.	$9,3 \pm 0,52$	$8,4 \pm 0,14$	$7,8 \pm 0,83$	№5,9-9 7,2±0,57
	ложноопер. гр.	$8,5 \pm 0,19$	$7,8 \pm 0,57$	$7,6 \pm 0,91$	
	опытная гр.	$3,4 \pm 0,23$	$3,7 \pm 0,18$	$3,5 \pm 0,62$	№1-3 2,9±0,25

Эозинофильные гранулоциты %	ложноопер. гр.	3,2±0,16	3,0±0,21	2,9±0,35	
Нейтрофильные гранулоциты %	опытная гр.	81±0,43	80±0,24	76±0,32	№20-80 68±0,43
	ложноопер. гр.	78±0,43	75±0,16	70±0,45	
Базофильные гранулоциты %	опытная гр.	2,1±0,47	1,8±0,65	1,6±0,33	№ 0-2 1,6±0,2
	ложноопер. гр.	1,9±0,26	1,7±0,29	1,5±0,87	
Лимфоциты (M±m) %	опытная гр.	51±0,58	53±0,82	61±0,43	№43-62 58±0,74
	ложноопер. гр.	62±0,41	61±0,12	59±0,36	
Моноциты (M±m) %	опытная гр.	4±0,87	3,7±0,58	3,4±0,1	№1-3 2,8±0,32
	ложноопер. гр.	3,8±0,62	3,6±0,91	3,2±0,45	

§ 3.2 Процессы перекисного окисления липидов в динамике экспериментального асептического воспаления стенки трахеи.

Согласно результатам настоящего исследования, асептическое воспаление стенки трахеи под действием хлорэтила сопровождается интенсификацией процессов свободнорадикального окисления и угнетением активности ферментов антиоксидантной защиты.

Таблица 3.2

	СОД (ус.ед/ мг белка мин)		Каталаза (ус.ед/ мг белка мин)		МДА (нмоль/мл)	
	л/оп	Опыт	л/оп	Опыт	л/оп	Опыт
5-день	1117,4±97,4	909,6±71,3	318,5±21,1	293,1±24,4	1,7±0,4	1,9±0,4
7-день	1228,1±101,3	735,1±48,4	344,2±28,3	214,7±19,3	1,2±0,2	2,2±0,6
14-день	1304,2±114,1	872,2±59,1	351,8±26,3	248,5±20,9	1,2±0,5	1,7±0,4
Интакт	1246,0±73,3		347,2±28,4		1,3±0,3	

На 5 сутки после воспроизведения модели асептического воспаления активность ферментов антиоксидантной защиты снизилась по сравнению со значениями интактной и ложнооперированной групп животных (таблица 3.2). Так, активность СОД в гемолизате эритроцитов указывалось следующее значение $909,6 \pm 71,3$ ус.ед/ мг белка мин, что на 26,9% ниже значений интактных животных. Снижение активности СОД по сравнению с группой ложнооперированных животных к этому сроку исследований составило 18,5%. Активность каталазы в гемолизате эритроцитов в опытной группе указывалось следующее значение $293,1 \pm 24,4$ ус. ед/ мг белка мин, что на 15,5% ниже значений интактных и на 7,9% ниже значений ложнооперированной группы животных. К данному сроку исследований увеличивается концентрация малонового диальдегида в плазме до $1,9 \pm 0,4$ нмоль/мл, что на 46,1% выше значений интактных и на 11,7% выше значений контрольной группы животных (таблица №3.2).

В опытной группе животных на 7 сутки эксперимента тенденцию к снижению активности исследованных ферментов сохранялась. Так, активность СОД в гемолизате эритроцитов составила $735,1 \pm 48,4$ ус.ед/мг белка мин, что почти в два раза ниже соответствующих значений как интактных, так и ложнооперированных животных. Активность каталазы в гемолизате эритроцитов также несколько снизилась по сравнению с 5 сутками экспериментов и указывалось следующее значение $214,7 \pm 19,3$ ус.ед/ мг белка мин, что на 38,1% ниже значений интактных и на 37,5% ниже значений контрольной группы животных. К этому сроку исследований концентрация малонового диальдегида плазмы увеличилась до $2,2 \pm 0,6$ нмоль/мл, что на 69,2% выше соответствующих значений интактных животных. В контрольной группе животных

концентрация МДА нормализовалась и оставалась в этих пределах до завершения исследования. (таблица №3.2)

На 14 сутки после воспроизведения модели асептического воспаления у животных опытной группы активность СОД несколько выросли по сравнению с предыдущим сроком исследований, однако оставались достоверно ниже значений интактных и контрольной группы животных. Активность СОД в гемолизате эритроцитов был равен $872,2 \pm 59,1$ ус.ед/ мг белка мин, что на 30% ниже значений интактных и на 33,1% ниже соответствующих значений контрольной группы животных. Активность каталазы в гемолизате эритроцитов составила $248,5 \pm 20,9$ ус.ед/ мг белка мин, что на 28,3% ниже значений интактных и на 29,3% ниже значений контрольной группы животных. К этому сроку исследований концентрация малонового диальдегида плазмы хотя и была несколько ниже значений, выявленных на 7 сутки исследований, но все же была выше на 30,7% значений интактных животных. (таблица №3.2)

Таким образом, представленные результаты раскрывают общие закономерности изменений окислительного баланса у животных, контрольной группы, а также у опытных после воспроизведения модели асептического воспаления. Как показывают результаты, не только воспаление, но и сама операционная травма вызывает временное смещение равновесия в системе «ПОЛ-АОС» в сторону интенсификации свободно-радикальных реакций, что выражается избыточным накоплением в крови конечного продукта - МДА.

§ 3.3 Динамика изменений концентрации трансформирующего фактора роста- β при экспериментальном асептическом воспалении стенки трахен.

Проведенный анализ содержания TGF- β 1 в плазме крови экспериментальных животных показал достоверное увеличение его

концентрации по сравнению интактными животными во все сроки исследования (таблица 3.3).

Таблица 3.3

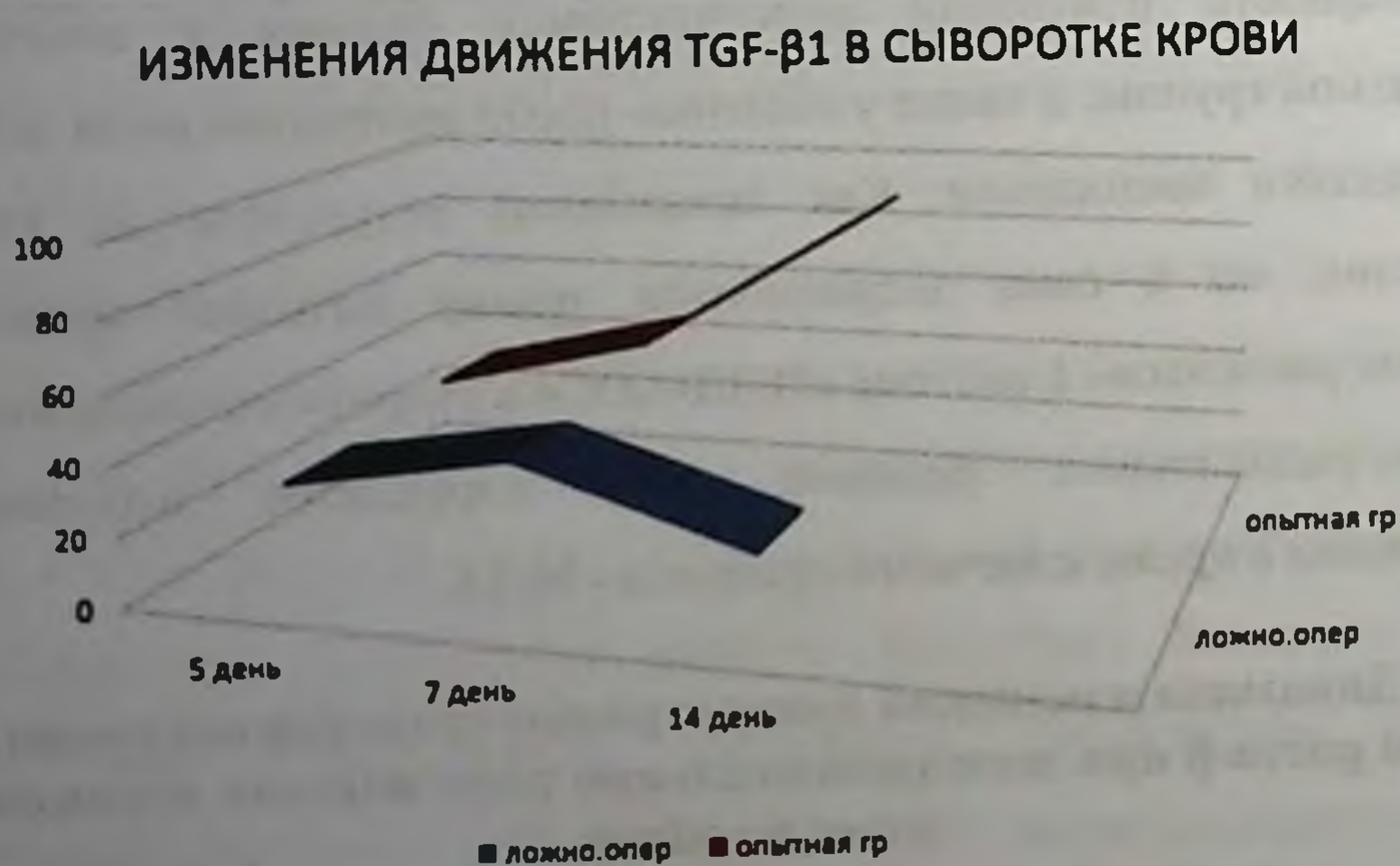
Содержание TGF-β1 в сыворотке крови животных с экспериментальным асептическим воспалением трахеи

День	концентрация TGF-β1 опытная гр. (пг/мл)	концентрация TGF-β1 ложноопер. гр. (пг/мл)
5 день	33,67±3,82 ^a	29,13±1,89 ^a
7 день	49,37±4,81 ^a	40,44±3,08 ^a
14 день	90,54±8,35 ^{a,b}	20,25±2,57
Интактные	17,04±1,18	

Примечание: а - результаты достоверны по сравнению с контрольными животными ($p < 0,05$);

б - результаты достоверны по сравнению с ложнооперированными животными ($p < 0,05$).

Диаграмма 3.1



Проведенный анализ содержания TGF- β 1 в плазме крови экспериментальных животных, на 5 сутки после воспроизведения модели асептического воспаления показал существенное увеличение его концентрации до $33,67 \pm 3,82$ пг/мл, что на 97,6% выше по сравнению со значением интактной группы животных. По сравнению же с ложнооперированными животными превышение составило лишь 15,4% (таблица 3.3).

В 7 сутки экспериментов характеризовались дальнейшим увеличением концентрации исследованного фактора TGF- β 1 в плазме крови животных с моделью асептического воспаления, в опытные группы составило 49,37(пг/мл), что почти в три раза выше соответствующих концентрация интактных животных и на 22,2% выше чем концентрация у контрольной группы животных.

К заключительному сроку исследований концентрация достигла максимальных значений, что составило что составило - 90,54 пг/мл, это более в 5 раз превышал значение интактных животных. В группе же ложнооперированных животных концентрация TGF- β 1 снизился до 20,2 пг/мл что не достоверно результаты по сравнению с интактными животными.

Такое нарастание концентрации TGF- β 1 в группе животных с моделью асептического воспаления однозначно указывает на роль данного фактора в определении тяжести основного процесса. Какие морфологические изменения могут быть связаны с так называемым «перепроизводством» TGF- β 1. Для поиска ответов на этот вопрос нами были проведены исследования морфологических изменений в стенке трахеи животных с экспериментальным асептическим воспалением. Исследование материала от интактных животных показало, что эпителиальный слой слизистой оболочки трахеи в норме, характерный

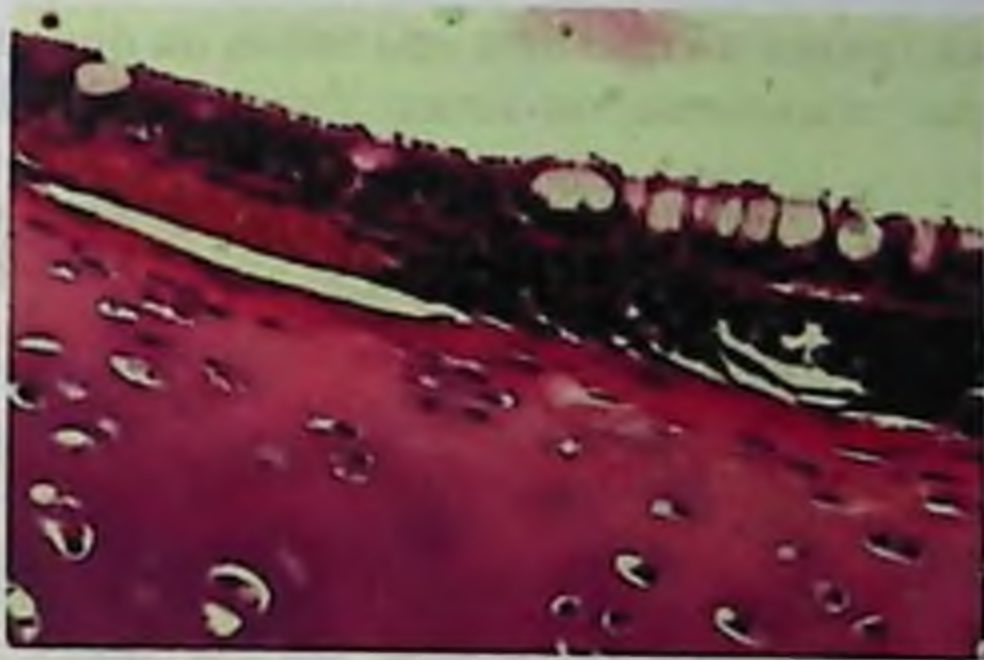
для млекопитающих. Трахея у кроликов интактной группы были выстланы однослойным многорядным призматическим мерцательным эпителием с тонкой базальной мембраной. Эпителий состоит из реснитчатых клеток с ресничками на апикальной поверхности, и мерцание ресничек в одну сторону удаляет слизь из дыхательных путей; бокаловидные клетки относятся к одноклеточным слизистым железам; низкие и высокие вставочные клетки, которые являются малодифференцированными элементами; эндокринные клетки имеют пирамидную форму и в базальной части содержат секреторные гранулы с биологически активными веществами. Рыхлая волокнистая соединительная ткань выявляется в слизистом и подслизистом слоях с единичными диффузно рассеянными лимфоцитами и гистиоцитами (рисунок.3.1).

Морфологическая картина стенки трахеи на 5 сутки после моделирования воспаления характеризуется некоторым уплотнением эпителиальной выстилки с частичной атрофией реснитчатого эпителия. (рисунок.3.2).

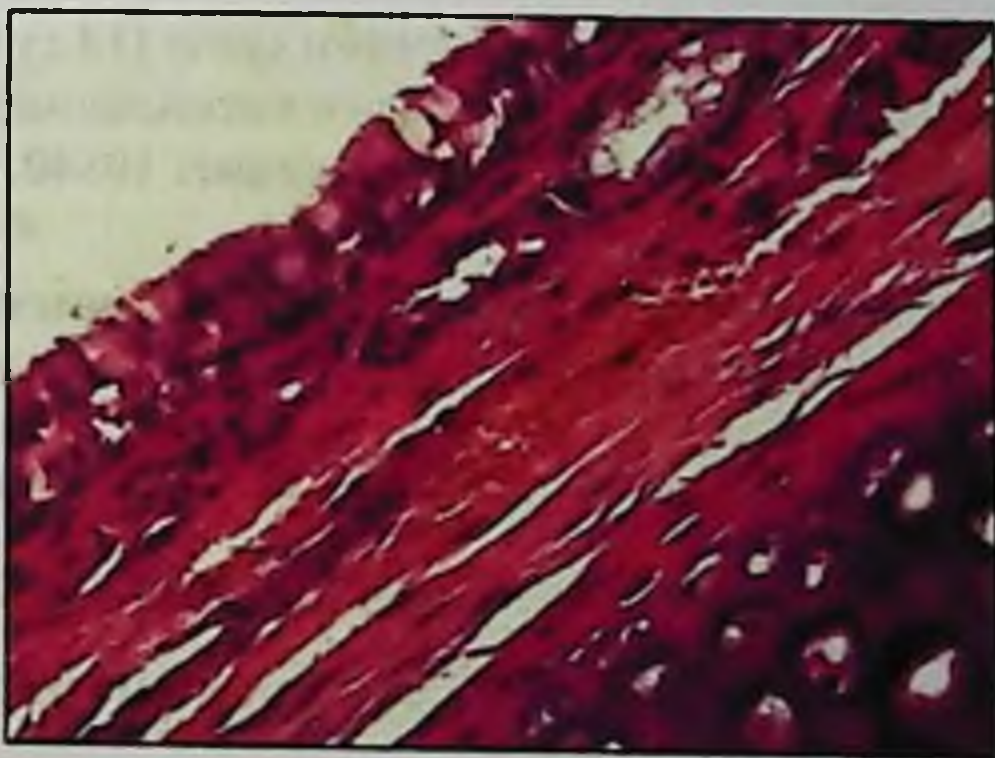
На 7-е сутки у животных опытной группы выявляли утолщение эпителиального покрова, атрофию мерцательного эпителия, сосуды наполнялись агрегатами тех же элементов, набухал подслизистый слой. (рисунок.3.3).

В материале из опытной группы животных на 14 сутки после воспроизведения модели асептического воспаления была выявлена очаговая метаплазия эпителия. Резпителизация покровного эпителия в виде гиперплазии и гиперхромазии цилиндрического эпителия с малым содержанием бокаловидных клеток. Базальная мембрана местами утолщена, имеют место очаги фиброза, распространяющиеся на подслизистый слой. Пролиферация фиброцитов и фибробластов с

формированием прослоек фиброзной ткани, утолщение стенки сосудов за счет пролиферации клеточных элементов. В целом объёмная доля фиброзной ткани вокруг хрящей, сосудов, желез, по сравнению с результатами в интактной группе, существенно увеличивалась, в то время как доля рыхлой волокнистой соединительной ткани уменьшалась. Разрыхление хряща за счет отека хондроцитов (рисунок 3.4).



**Рис. 3.1 . Стенка трахей интактных кроликов на поперечном срезе.
Окраска: гематоксилин-эозин. Увеличение: 10x40.**



**Рис. 3.2 . Стенка трахей интактных кроликов на поперечном срезе.
Окраска: гематоксилин-эозин. Увеличение: 10x40.**



Рис. 3.3. Стенка трахей интактных кроликов на поперечном срезе. Окраска: гематоксилин-эозин. Увеличение: 10x40.

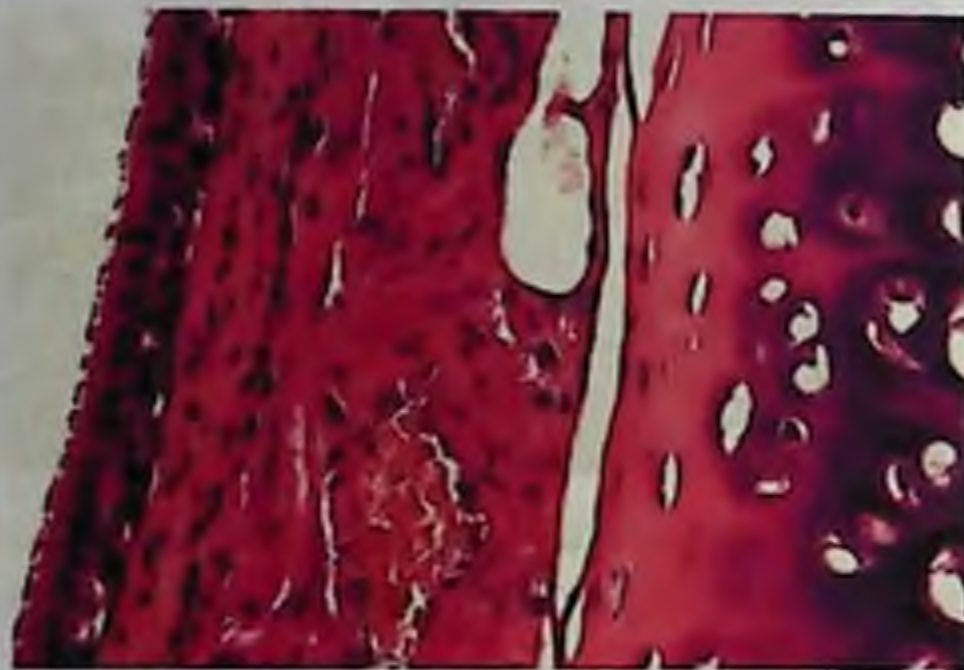


Рис. 3.4. Стенка трахеи на поперечном срезе (14 сутки после воспроизведения модели асептического воспаления). Окраска: гематоксилин-эозин. Увеличение: 10x40.

§ 3.4 Структурная ремодуляция и морфометрический анализ элементов стенки трахей при ее асептическом воспалении.

В настоящей подглаве собственных результатов изложена динамика изменений удельного объема структурных компонентов слизистой оболочки и подслизистого слоя стенки трахеи кроликов в динамике асептического воспаления.

Таблица №3.4

Сравнительные морфологические показатели структурных компонентов слизистой оболочки стенки трахей кроликов в динамике асептического воспаления, в %.

	Vпэ		Vрэ		Vбк		Vбээ	
	л/оп	Опыт	л/оп	Опыт	л/оп	Опыт	л/оп	Опыт
5- день	35,5±3, 04	40,5±2,78 ***	15,8±2, 22	9,8±2,22 ***	10,5±1, 19	9,5±1,11	9,2±1,4 3	21,2±1,65 ***
7- день	34,4±2, 79	36,4±2,09	14,4±1, 13	9,7±1,13 ***	10,1±0, 65	6,6±0,26 ***	9,9±1,6 8	20,1±2,08 ***
14- день	34,3±1, 76	31,5±2,67	14,1±0, 94	7,9±0,57 ***	10,7±0, 42	3,5±0,19 ***	9,5±0,9 6	20,1±1,75 ***
Инта кт	35,8±1,72		15,8±1,09		10,9±1,14		9,1±0,85	

Примечания: Vпэ - покровный эпителий слизистой оболочки трахеи; Vрэ - реснитчатый эпителий; Vбк - бокаловидные клетки; Vбээ - базальные эпителиальные клетки.

* - результаты достоверны по отношению к показателям интактных кроликов ($p < 0,05$)

** - результаты достоверны по отношению к показателям ложнооперированных кроликов ($p < 0,05$)

Таблица №3.5

Сравнительные морфологические показатели структурных компонентов подслизистого слоя стенки трахеи кроликов в динамике асептического воспаления, в %.

	Vсп		Vж		Vсо		Vстэ	
	л/оп	Опыт	л/оп	Опыт	л/оп	Опыт	л/оп	Опыт
5- день	64,5±2, 75	59,5±2, 47	7,7±0, 61	7,2±0,41* 61	15,3±2,3 4	10,5±1,9 6**	41,4±3, 48	42,4±2,39
7- день	65,6±4, 18	63,6±4, 71	9,9±0, 67	6,9±0,53* **	17,1±2,5 6*	9,8±2,12 *	45,4±3, 60	46,9±3,31
14- день	65,7±3, 89	68,5±3, 54	10,4± 0,98	6,3±1,14* **	15,2±1,0 1	8,5±1,28 ***	44,1±2, 86	53,7±3,93* **
Инта кт	64,2±2,62		9,3±0,81		12,5±0,93		42,4±1,74	

Примечания: Vсп - соединительная пластинка слизистой оболочки трахеи; Vж - железы; Vсо - микрососуды; Vстэ - стромальные элементы.

* - результаты достоверны по отношению к показателям интактных кроликов ($p < 0,05$)

** - результаты достоверны по отношению к показателям ложнооперированных кроликов ($p < 0,05$)

Морфометрический анализ структурной организации стенки трахеи при ее асептическом воспалении показал наличие существенной ремодуляции как по сравнению с интактными, так и ложнооперированными животными в зависимости от сроков эксперимента. Изменения, прежде всего, касались структурных компонентов слизистой оболочки. Так, у животной опытной группы на 5 сутки после воспроизведения модели асептического воспаления удельный объем реснитчатых клеток слизистой трахеи составил $9,8 \pm 2,22\%$, что на 37,9% ниже значений интактных и контрольной группы животных. Объем покровного эпителия увеличился на 13,1% и составил $40,5 \pm 2,78\%$ и на 14,1% выше значений контрольной группы животных. К этому сроку исследований существенно возрос удельный объем базальных эпителиальных клеток $21,2 \pm 1,65\%$, что почти в два раза выше соответствующих значений как интактных, так и ложнооперированной групп животных (таблица 3.4).

Морфометрический анализ структурных компонентов подслизистого слоя стенки трахеи экспериментальных животных к этому сроку существенных изменений не выявил. Установлено лишь некоторое снижение удельного объема железистых клеток и функционирующих микрососудов (таблица 3.5).

У животных опытной группы на 7 сутки после воспроизведения модели асептического воспаления удельный объем реснитчатых клеток слизистой трахеи составил $9,7 \pm 1,13\%$, что на 38,6% ниже значений интактных и на 32,6% ниже значений контрольной группы животных. Также на это срок удельный объем бокаловидных клеток слизистой трахеи уменьшился, и составил $6,6 \pm 0,26\%$, что на 39,4% ниже значений интактных и на 34,6% ниже значений контрольной группы животных. Увеличение объем покровного эпителия к этому сроку был

незначительным и составил $36,4 \pm 2,79\%$. К этому сроку исследований существенно возрос удельный объем базальных эпителиальных клеток - $20,1 \pm 2,08\%$, что почти в два раза выше соответствующих значений как интактных, так и контрольных групп животных. (таблица 3.4).

При исследовании структурных компонентов подслизистого слоя стенки трахеи экспериментальных животных к этому сроку установлено снижение удельного объема железистых клеток - $6,9 \pm 0,53\%$, что достоверно ниже соответствующих значений интактных - на $25,8\%$ и ложноперирированных животных - на $30,3\%$. Для этого срока была выражена наивысшая разница между обследованными группами по удельному объему функционирующих микрососудов. Так, их удельный объем был равен $9,8 \pm 2,12\%$, что было ниже соответствующих значений интактных животных на $21,6\%$. В группе ложноперирированных животных этот показатель был равен $17,1 \pm 2,56\%$, что на $42,7\%$ превышал значения опытных животных к этому сроку исследований. Другие исследованные параметры существенно не отличались от значений интактных животных (таблица 3.5).

На 14 сутки после воспроизведения модели асептического воспаления у животных опытной группы удельный объем реснитчатых клеток слизистой трахеи составил $7,9 \pm 0,57\%$, что было на 50% ниже значений интактных. Также, в этой группе существенно снижалась и доля секреторноактивных бокаловидных клеток до $3,5 \pm 0,19\%$, что на $67,3\%$ ниже значений интактных животных. В группе ложноперирированных животных удельный объем реснитчатых и бокаловидных клеток слизистой достоверно не отличался от значений интактных животных. К этому сроку исследований существенно возрос удельный объем базальных эпителиальных клеток - $20,1 \pm 1,75\%$, что почти в два раза выше

соответствующих значений интактных, и ложнооперированных животных.

Ремодуляция структурных компонентов подслизистого слоя стенки трахеи экспериментальных животных к данному сроку достигло максимальных значений. Так, на 14 сутки экспериментов по сравнению с интактной группой животных объем стромальных элементов стенки трахеи в опытной группе животных увеличился на 26,6% и составил $53,7 \pm 3,93\%$. Такое увеличение вероятно обусловлено заметным ростом TGF- β 1 в плазме крови животных с моделью асептического воспаления. К заключительному сроку исследований концентрация TGF- β 1 в этой группе животных достигла максимальных значений - $90,54 \pm 8,35$ пг/мл, это более в 5 раз выше значение интактных животных (таблица TGF- β 1). Также, выявлено заметное снижение удельного объема субслизистых железистых клеток и функционирующих микрососудов. Удельный объем субслизистых железистых клеток был меньше соответствующих значений интактных животных на 32,2% и равнялся $6,3 \pm 1,14\%$. Удельный объем функционирующих микрососудов был меньше соответствующих значений интактных животных на 32,0% и равнялся $8,5 \pm 1,28\%$.

Таким образом, асептическое воспаление под действием хлорэтила, вызывающего холодовой некроз, приводит к существенному перераспределению клеточного состава, а именно, ремодуляция структурных компонентов слизистого и подслизистого слоя стенки трахеи. Снижается удельный вес бокаловидных клеток и реснитчатого эпителия, субслизистых железистых клеток и функционирующих микрососудов. В то же время возрастает удельный вес базальных эпителиальных клеток и стромальных элементов. Всё это приводит к существенному снижению защитных возможностей слизистой трахеи,

его подслизистого слоя. Бокаловидные клетки в стенке трахеи накапливают муциногенные гранулы, которые, соединяясь с водой, образуют муцин — основную часть слюны. В результате эти клетки приобретают форму бокала. Затем бокаловидные клетки выделяют накопленный в полости трахеи муцин, в результате чего клетка возвращается в прежнее состояние и переходит в призматическую форму, и цикл повторяется. Муцин, выделяющийся из бокаловидных клеток в полость трахеи, выполняет увлажняющую и защитную функции. Эти данные позволяют приблизиться к пониманию сложных патогенетических механизмов прогрессирования патологии, воздействие на которые позволило бы эффективно контролировать пролиферативную стадию воспалительного процесса, которая характеризовалась неконтролируемой активацией трансформирующего фактора роста, развитием фиброза. Причем фиброз развивался не только в очаге поражения, но и в перифокальных областях. Изыскание путей ингибирования чрезмерной активации пролиферации элементов стромы, возможно препятствовало бы снижению защитных свойств слизистой дыхательных путей и как следствие, хронизации процесса.

В целом, вышеописанные изменения характеризуют прогрессирование процессов характерной перестройки морфологической структуры трахеи с существенным снижением защитных возможностей слизистой трахеи и его подслизистого слоя. Морфологическая картина стенки трахеи на 5 сутки после моделирования воспаления характеризуется некоторым уплотнением эпителиальной выстилки с частичной атрофией реснитчатого эпителия. Подслизистый слой несколько расширен за счет интерстициального отёка, разрыхления коллагеновых волокон. Выявлена венозная гиперемия микрососудов.

Отдельные сосуды обтурированы агрегатами форменных элементов, преимущественно агрегатами эритроцитов.

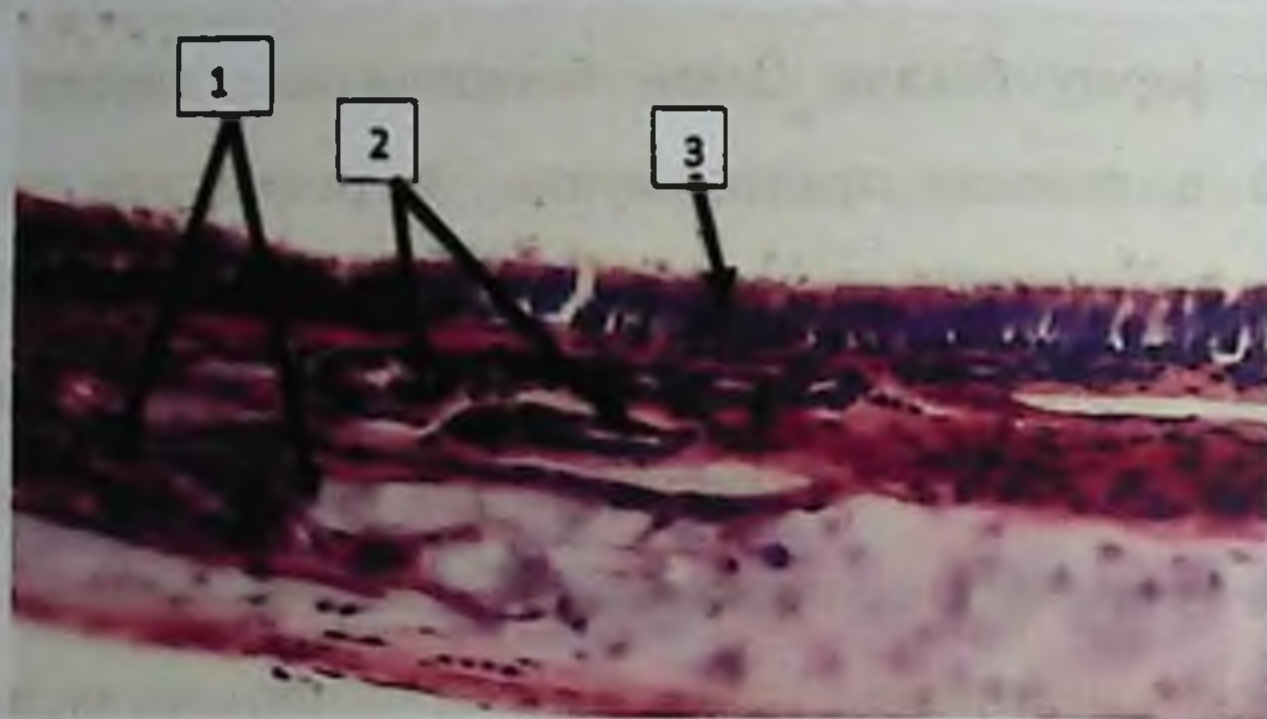


Рис. 3.3. Слизистая трахеи интактного кролика. Псевдомногорядная эпителиальная выстилка (3), отчетливо выражен реснитчатый слой. Подслизистой слой организован, стенки кровеносных сосудов (2) без отёков. Мукоцеллярные клетки (1) в норме. Окраска гематоксилин-эозином. Увеличение: 10×100.

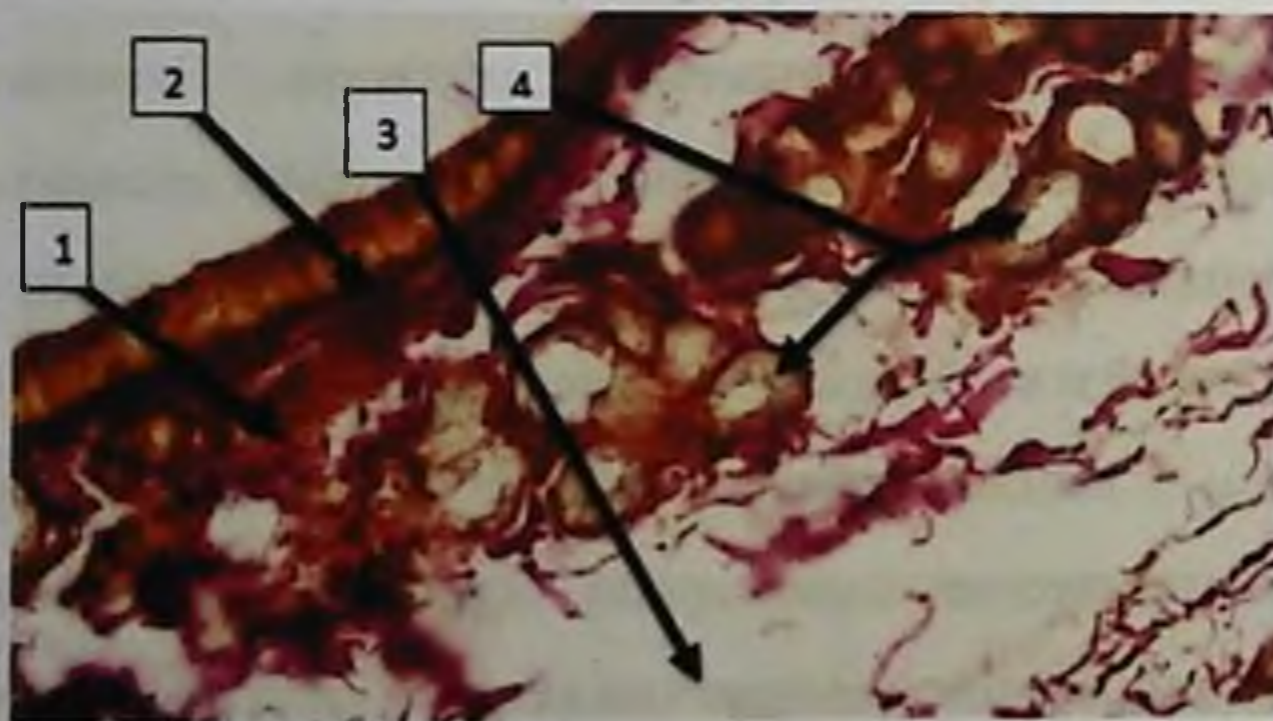


Рис. 3.4. Слизистая трахеи кролика на 5 сутки асептического воспаления. Уплотнение эпителиальной выстилки (2) с частичной атрофией реснитчатого эпителия. Подслизистый слой уплотнен за счет коллагена (1), несколько расширен за счет интерстициального отёка (3). Венозная гиперемия микрососудов. Отдельные сосуды обтурированы агрегатами (4).

Окраска по Ван Гизону. Увеличение: 10×100.

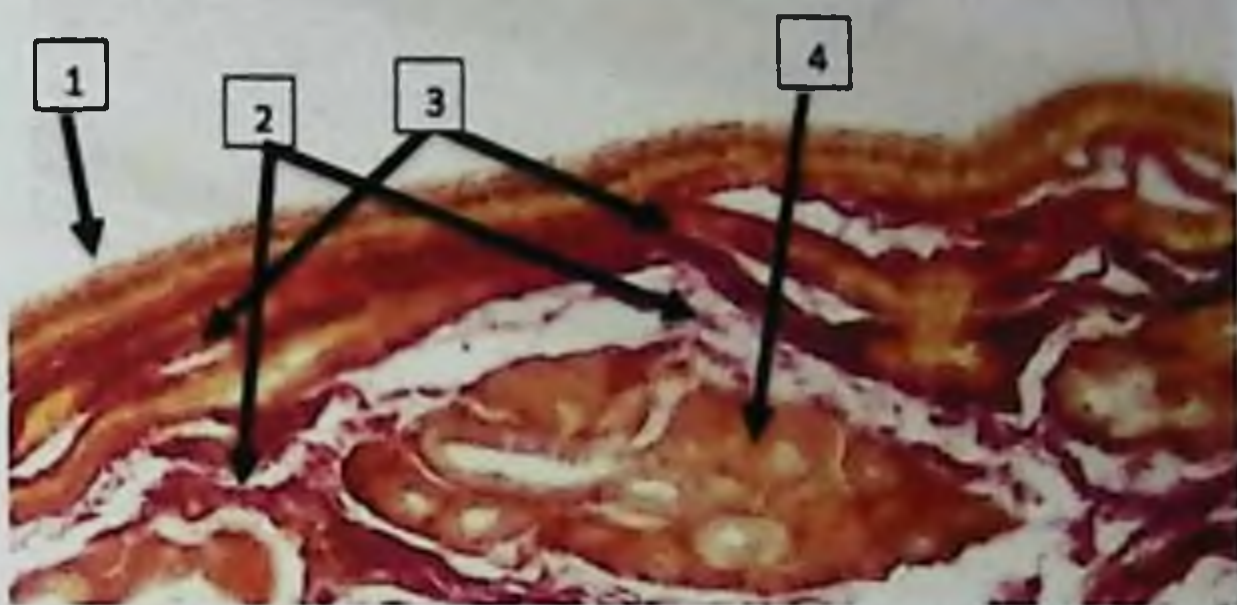


Рис.3.5. Слизистая трахеи кролика на 7 сутки асептического воспаления. 1-Уплотнение эпителиальной выстилки, атрофия реснитчатого эпителия. 2-Отек и разрыхление элементов строамаы. 3- Уплотнение коллагеновых волокон и формирование коллагеновых тяжей в субэпителиальной зоне. 4- Венозная гиперемия микрососудов.

На 7 сутки асептического воспаления уплотнение эпителиальной выстилки, атрофия реснитчатого эпителия приобрели более выраженный характер. Коллагеновые волокна приобрели вид фиброзно-коллагеновых тяжей. Воспалительная гиперемия приобрела преимущественно характер венозной, отдельные сосуды обтурированы агрегатами форменных элементов. Ярко выражен отек подслизистого слоя.

14 сутки асептического воспаления характеризовался практически полным отсутствием реснитчатого эпителия, организацией фиброзно-коллагеновых волокна субслизистого слоя. Стенки кровеносных сосудов утолщены за счет отёка. Отмечается гипо - и а трофия железистых структур.

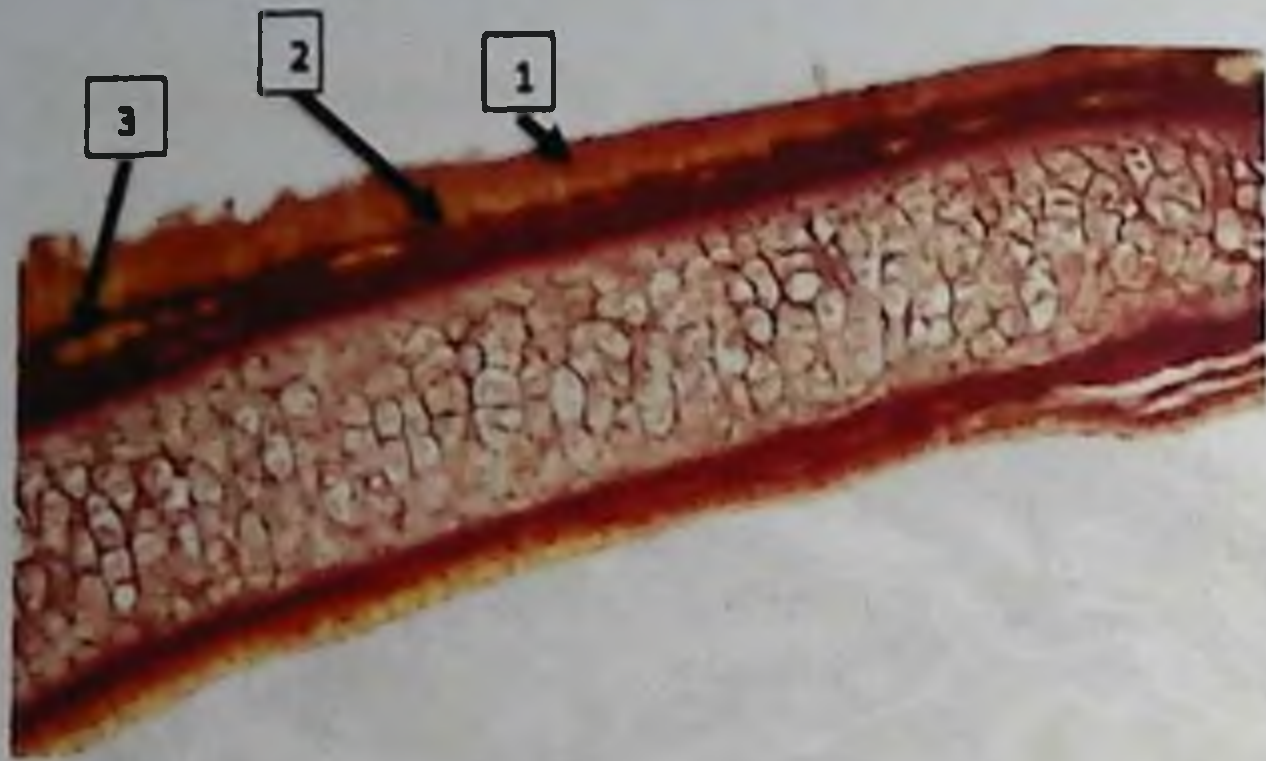


Рис. 3.6. Слизистая трахеи кролика на 14 сутки асептического воспаления. Уплотнение эпителиальной выстилки, реснитчатый эпителий практически не определяется (1). Фиброзно-коллагеновые волокна субслизистого слоя плотно организованы (2). Гипо- и атрофия субэпителиальных железистых структур (3). Окраска по Ван Гизону. Увеличение: 10×100 .

Таким образом поврежденные клетки бронхиального эпителия инициируют активацию эпителиально-мезенхимальной трофической единицы стромы. Активация стромальных элементов считается ключевым механизмом ремоделирования стенки дыхательных путей. Число мезенхимальных клеток стромы возрастало пропорционально утолщению и уплотнению ретикулярного коллагенового слоя. Такая структурная ремодуляция стенки трахеи с непропорциональным ростом соединительнотканых элементов нарушает трофику всех слоев стенки трахеи, прежде всего слизистой оболочки.

ГЛАВА IV. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Дыхание организма человека низкотемпературным потоком воздуха воспринимается рецепторами $trpm8$, расположенными в клетках слизистой оболочки трахеи, и в ответ на это в организме активируются адаптационные реакции. [56]. Реснички мерцательного эпителия в дыхательных путях человека он колеблется от 600 до 1200 раз в минуту при умеренной температуре окружающей среды. Когда человеческая клетка испытывает воздействию холодного фактора, в первую очередь мобилизуются защитные и приспособительные процессы клеточном и субклеточном уровнях. [4,7,22,106] Под влиянием холодной температуры воздуха наблюдается усиление активации реакции ПОЛ, это в свою очередь приводит к нарушению процессов регенерации в клетках. Чем больше воспалительная активность увеличивается в стенке трахеи, тем меньше количество клеток цилиарного и бокаловидного эпителия в ее слизистой оболочке определяется. Из-за вышеуказанных изменений нарушается кровоснабжение тканей, содержание гиалуроновой кислоты в бронхиальном секрете относительно снижается, повышается ее вязкость и затрудняется выведение. Окислительная реакция считается один из механизмов отвечающей за морфофункциональные нарушения эпителия стенки дыхательных путей. [9,10,24]. При нормальном метаболизме в организме процессы ПОЛ компенсируется в основном за счет повышения продукции ферментативных антиоксидантов. Это позволяет нормализовать окислительные процессы в клетках. Под влиянием холода в тканях происходит активация процессов ПОЛ, в результате чего неизбежно повреждение клеточных мембран. В результате продолжающееся окислительное повреждение мерцательного эпителия бронхиального дерева не только увеличивает вероятность воспаления

этих органов, но и снижает их антиоксидантную активность. Под влиянием холода резко снижается свойство регуляции транспорта ионов и миграции базальной мембраны клетки. В организме человека активность ПОЛ контролируется антиоксидантной системой, а также влияет на адаптивные свойства клеток организма. Обсудить активность анти и прооксидантной системы всего организма можно путем изучения показателей анализа крови человека. Уменьшить действие цитокинов можно своевременной и правильной коррекцией активности ПОЛ в условиях общего охлаждения организма. [50,51,164].

Нами изучена гистологическими, биохимическим и иммунологическим методами кроликов при экспериментальном воспалении в 5, 7 и 14 дней воспаления. Контролем служили интактные животные. Согласно результатам настоящего исследования, асептическое воспаление стенки трахеи под действием хлорэтила сопровождается интенсификацией процессов свободнорадикального окисления и угнетением активности ферментов антиоксидантной защиты. На 5 сутки после воспроизведения модели асептического воспаления активность ферментов антиоксидантной защиты снизились по сравнению с показателями интактной и ложноперирированной групп животных. В частности, активность СОД в гемолизате эритроцитов была равна $909,6 \pm 71,3$ ус. ед/ мг белка. мин, почти на 26,9% ниже значений контрольных животных. Снижение активности СОД по сравнению с группой ложноперирированных животных к этому сроку исследований составило 18,5%.

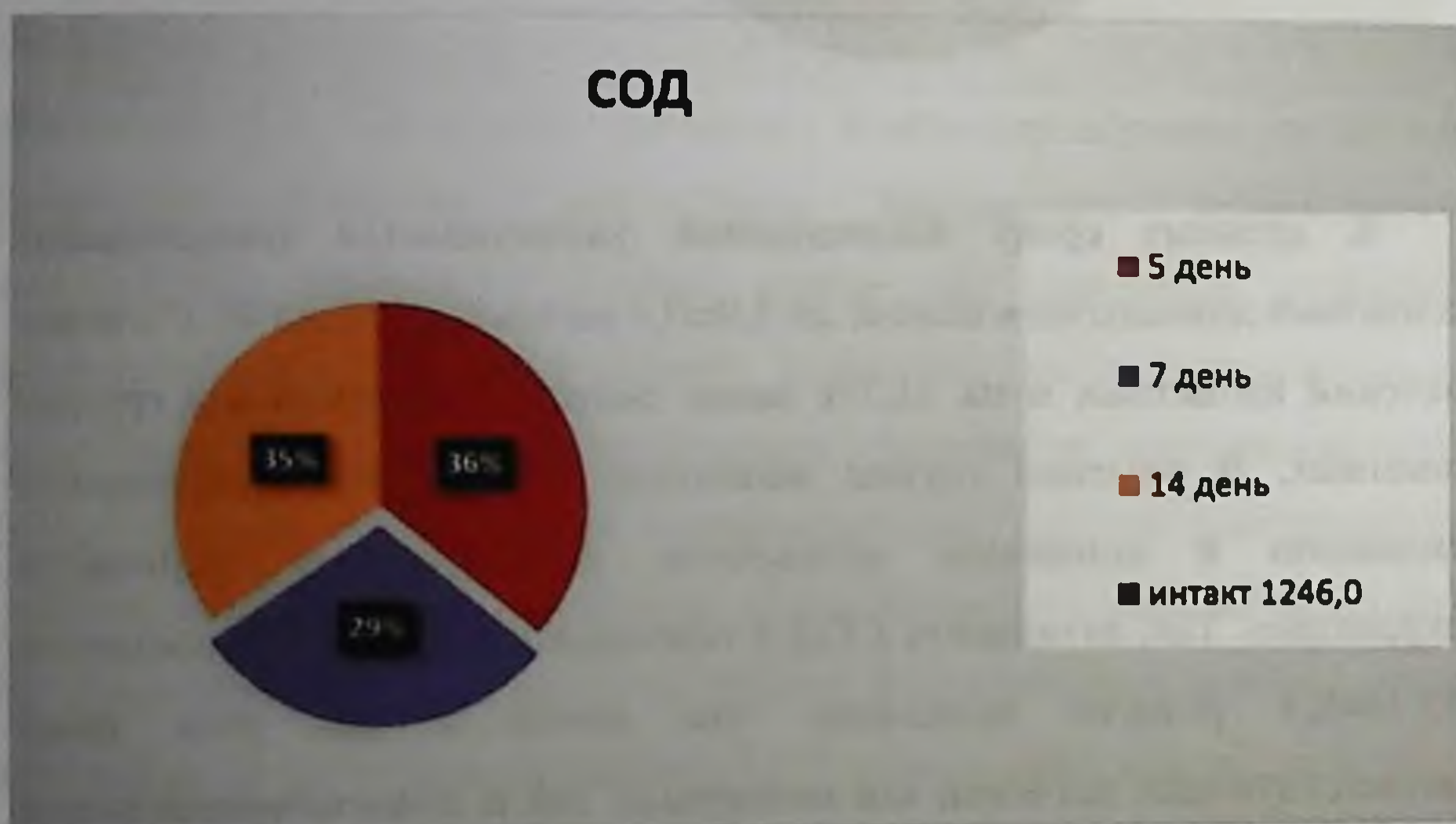
Активность каталазы в гемолизате эритроцитов в опытной группе была равна $293,1 \pm 24,4$ ус.ед/мг белка мин, что на 15,5% ниже значений интактных и на 7,9% ниже значений ложноперирированной группы животных.



К данному сроку исследований увеличивается концентрация малонового диальдегид в плазме до $1,9 \pm 0,4$ нмоль/мл, что на 46,1% выше значений интактных и на 11,7% выше значений контрольной группы животных. В опытной группе животных на 7 сутки эксперимента тенденцию к снижению активности исследованных ферментов сохранялась. Так, активность СОД в гемолизате эритроцитов составила $735,1 \pm 48,4$ ус.ед/мг белка мин, что почти в два раза ниже соответствующих значений как интактных, так и ложнооперированных животных. Активность каталазы в гемолизате эритроцитов также несколько снизилась по сравнению с 5 сутками экспериментов и была равна $214,7 \pm 19,3$ ус.ед/ мг белка мин, что на 38,1% ниже значений интактных и на 37,5% ниже значений контрольной группы животных. К этому сроку исследований концентрация малонового диальдегида плазмы увеличилась до $2,2 \pm 0,6$ нмоль/мл, что на 69,2% выше соответствующих значений интактных животных. В контрольной группе животных концентрация МДА нормализовалась и оставалась в этих

пределах до завершения исследования. На 14 сутки после воспроизведения модели асептического воспаления у животных опытной группы активность СОД несколько выросли по сравнению с предыдущим сроком исследований, однако оставались достоверно ниже значений интактных и контрольной группы животных. Активность СОД в гемолизате эритроцитов был равен $872,2 \pm 59,1$ ус.ед/ мг белка мин, что на 30% ниже значений интактных и на 33,1% ниже соответствующих значений контрольной группы животных.

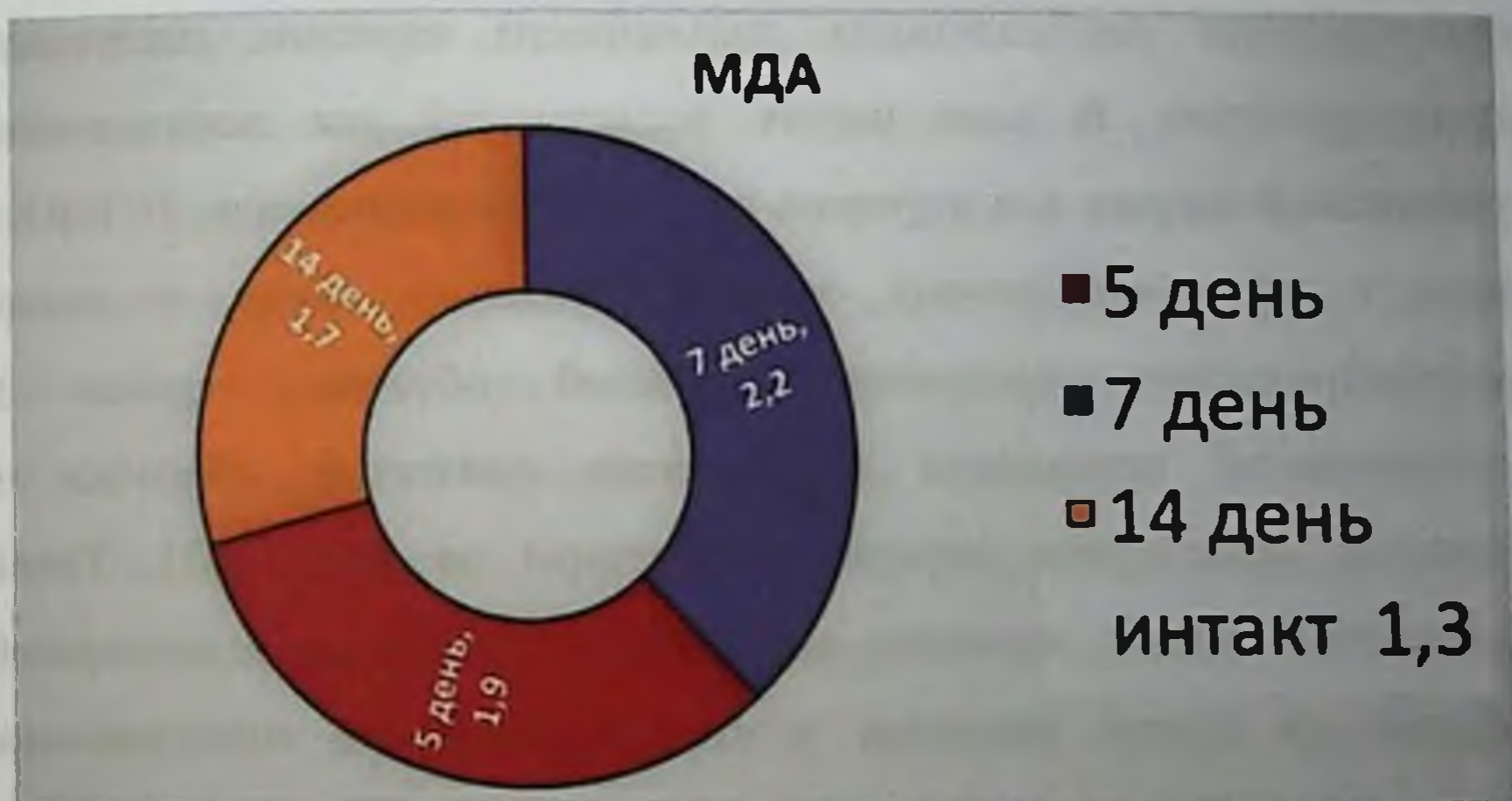
Диаграмма № 4.2



Активность каталазы в гемолизате эритроцитов составила $248,5 \pm 20,9$ ус.ед/ мг белка мин, что на 28,3% ниже значений интактных и на 29,3% ниже значений контрольной группы животных. К этому сроку исследований концентрация малонового диальдегида плазмы хотя и была несколько ниже значений, выявленных на 7 сутки исследований, но все же была выше на 30,7% значений интактных животных. Таким образом, представленные результаты раскрывают общие закономерности

изменений окислительного баланса у животных, контрольной группы, а также у опытных после воспроизведения модели асептического воспаления. Как показывают результаты, не только воспаление, но и сама операционная травма вызывает временное смещение равновесия в системе «ПОЛ-АОС» в сторону интенсификации свободно-радикальных реакций, что выражается избыточным накоплением в крови конечного продукта - МДА.

Диаграмма № 4.3



Острая фаза воспаления наблюдается на 1-14 сутки эксперимента. На 1 сутки моделирования воспаления в трахеи обнаруживаются альтеративные изменения. Они проявляются преимущественным поражением слизистой оболочки. Острое воспаление дыхательный путей является, важнейшей защитно-приспособительной реакцией, в форме патологии. Хроническое воспаление отличается утратой защитно-приспособительного значения. [5,14,30,110]. Соответственно, важнейшим направлением в исследованиях по воспалению является выяснение механизмов хронизации процесса и разработка принципов и

методов предупреждения, и лечения хронического воспаления. Многочисленных исследований посвящено клиническим исследованиям, а экспериментальные исследования дыхательных путей проведены в меньшем объеме, в основном посвящены изучению голосовых связок. В практике экспериментальные исследования позволяют проследить динамику развития воспалительных процессов, реактивные свойства различных тканевых структур при развитии воспаления. Заболеваний воздухоносных путей воспалительного характера, приводящих к развитию тяжелых осложнений и снижению трудоспособности, свидетельствует необходимость дальнейшего изучения патогенеза ларинготрахеитов. В ходе наших исследований мы использовали комплексный подход для изучения изменений концентрации TGF- β 1 в крови у животных разных экспериментальных групп, а также морфометрического состояния слизистой оболочки трахеи и регенеративной активности компонентов слизистой оболочки в результате воздействия низкой температуры на тело. [93]. Такой комплексный подход позволил определить степень морфологической стабильности клеток эпителия и стадии изменения эпителиально-стромального соотношения.

Наши исследования показали, что изучение количественных соотношений эпителиальных компонентов и уровня регенеративной активности многорядного мерцательного эпителия в стенке трахеи позволило определить ряд их специфических характеристик в разные сроки после асептического повреждения. Количество реснитчатых клеток, железистых и бокаловидных клеток уменьшилось на 14-е сутки эксперимента по сравнению с показателями в ранние сроки после асептического повреждения у животных опытной группы. Увеличение клеточной плотности в эпителиальной ткани может вызвать гибель части

ее клеток. На 7-е и 14-е сутки нашего эксперимента в слизистой оболочке стенки трахеи животных опытной группы выявляли утолщенные пучки коллагеновых волокон и лимфоидная инфильтрационные зоны. По результатам многих исследований внутриклеточная регенерация играет ключевую роль в восстановлении самого мерцательного эпителия. Реакция теплокровных животных на холодный фактор является широким предметом современных исследований и широко изучается в связи с их негативным влиянием на дыхательную систему. Гиперреактивность дыхательных путей развивается вследствие нарушения целостности эпителия слизистой оболочки дыхательных путей. В тканях под действием холодного воздушного потока наблюдается накопление биологически активных веществ. При этом в слизистой оболочке бронхов по мере нарастания патологического процесса с 5 по 14 день выявляются участки его десквамации, опустошение бокаловидных клеток, разрушение ресничек клеток. Известно, что одно из морфологических проявлений воспаления воздухопроводящих путей — это отек слизистой оболочки. Установлено, что в бронхиальном эпителии межклеточные щели расширяются, особенно между базальными клетками. Межклеточные пространства заполняются гомогенным веществом слабой электронной плотности.

Морфометрический анализ структурной организации стенки трахеи при ее асептическом воспалении показал наличие существенной ремодуляции как по сравнению с интактными, так и ложноперирированными животными в зависимости от сроков эксперимента. Изменения, прежде всего, касались структурных компонентов слизистой оболочки. Так, у животной опытной группы снижение объема реснитчатых клеток составило 37,9%, по сравнению результатами интактных животных на 5 сутки эксперимента, а снижение

по сравнению с группой ложноперирированных животных составило почти на 38 %. По сравнению с результатами интактных животных на 7 сутки эксперимента снижение объема реснитчатых клеток у животных опытной группы составило 38,6%, снижение по сравнению с группой ложноперирированных животных составило 32,6%. Самый высокий снижение объема реснитчатых клеток составило 50% по сравнению с показателями интактных животных, снижение по сравнению с группой ложноперирированных животных составило 44% соответственно на 14 сутки экспериментов. Также, снижалась доля бокаловидных клеток у животных опытной группы, по сравнению с результатами интактных животных на 5 сутки эксперимента снижение объема бокаловидных клеток у животных опытной группы составило 12,8% снижение по сравнению с группой ложноперирированных животных составило 9,5%. У животной опытной группы снижение объема бокаловидных клеток составило 39,4%, по сравнению с результатами интактных животных на 7 сутки эксперимента, а снижение по сравнению с группой ложноперирированных животных составило на 34,6 %. Снижалась доля бокаловидных клеток у животных опытной группы особенно на 14 сутки экспериментов. К этому сроку их объем снизился на 67,8% по сравнению с аналогичным показателем интактных животных, а снижение по сравнению с группой ложноперирированных животных составило почти на 67,3 %. Объем же базальных эпителиальных клеток во все исследованные сроки более чем в 2 раза были выше значений как интактных, так и ложноперирированных животных. Например, у животной опытной группы объема базальных эпителиальных клеток составило 21,2 %, а у интактных животных на 5 сутки эксперимента объема базальных эпителиальных клеток составило 9,2%, у ложноперирированных животных объема базальных эпителиальных

клеток составило 9,1 %. В целом, вышеописанные изменения характеризуют прогрессирование процессов характерной перестройки морфологической структуры трахеи с существенным снижением защитных возможностей слизистой трахеи и его подслизистого слоя.

При морфометрии элементов подслизистого слоя выраженные сдвиги в опытной группе животных были отмечены в объеме субслизистых желез, микрососудов и стромальных элементов так, у животной опытной группы объем желез был достоверно ниже интактных значений на 22,6%, по сравнению с аналогичными показателями интактных животных на 5 сутки эксперимента, а снижение по сравнению с группой ложноперирированных животных почти незначительно. По сравнению с аналогичными показателями интактных животных на 7 сутки эксперимента снижение объем желез у животных опытной группы составило 25,8 %, снижение по сравнению с группой ложноперирированных животных составило 30,3 %. Самый высокий снижение объем желез составило 32,2% по сопоставлению с показателями интактных животных, снижение по сравнению с группой ложноперирированных животных составило 39,4 % соответственно на 14 сутки экспериментов. В опытной группе животных также заметно снизился объем микрососудов. По сравнению с аналогичными показателями интактных животных на 5 сутки эксперимента снижение объем микрососудов у животных опытной группы составило 16 %, снижение по сравнению с группой ложноперирированных животных составило 31,4%. На 7 сутки эксперимента снижение объем микрососудов у животных опытной группы составило 21,6 %, по сравнению с аналогичными показателями интактных животных снижение по сравнению с группой ложноперирированных животных составило 42,7 %. Наиболее выраженное снижение объема

микрососудов. было отмечено на 14 сутки экспериментов, когда относительный объем микрососудов был равен $8,5 \pm 1,28\%$, что на 32% был ниже значений интактных животных, снижение по сравнению с группой ложнооперированных животных составило 42,7 %. Объем стромальных элементов существенно увеличился, прежде всего, за счет базальных эпителиальных клеток и коллагенов собственной соединительнотканной пластинки слизистой оболочки трахеи. Так, на 14 сутки экспериментов по сравнению с интактной группой животных объем стромальных элементов стенки трахеи в опытной группе животных увеличился на 26,6% и составил 53,7 %. В целом, вышеописанные изменения характеризуют прогрессирование процессов характерной перестройки морфологической структуры трахеи с существенным снижением защитных возможностей слизистой трахеи и его подслизистого слоя [118].

Активация стромальных элементов считается ключевым механизмом ремоделирования стенки дыхательных путей. Число мезенхимальных клеток стромы возрастало пропорционально утолщению и уплотнению ретикулярного коллагенового слоя. Именно эти изменения были нами обнаружены при морфологическом исследовании стенки трахеи на 14 сутки экспериментов. Такая структурная ремодуляция стенки трахеи с непропорциональным ростом соединительнотканых элементов нарушает трофику всех слоев стенки трахеи, прежде всего слизистой оболочки. В результате снижения способности эпителия к самовосстановлению внеклеточный матрикс ослабевает, и в результате регенерация поврежденной ткани происходит в основном за счет увеличения процентного содержания клеток фибробластов. Эти аспекты патогенеза пролиферативной стадии воспалительной реакции, по нашему мнению, и определяет высокую

предрасположенность к хронизации многих форм патологии воздухоносных путей. Такое увеличение вероятно обусловлено заметным ростом TGF- β 1 в плазме крови животных с моделью асептического воспаления.

Определили роль трансформирующего ростового фактора β в патогенезе структурной ремодуляции слизистой трахеи при экспериментальном трахеобронхите. Так, к 5 суткам после воспроизведения модели асептического воспаления трахеи превышение концентрации TGF- β 1 составило 97,6%, в группе ложнооперированных животных превышение составило 70,9%. 7 сутки экспериментов характеризовались дальнейшим увеличением концентрации исследованного фактора, как в опытной, так и в ложнооперированной группах животных. К заключительному сроку исследований концентрация TGF- β 1 в плазме крови животных с моделью асептического воспаления достигла максимальных значений - $90,54 \pm 8,35$ пг/мл, это более в 5 раз превышал значение интактных животных. В группе же ложнооперированных животных концентрация TGF- β 1 разница между показателями не была достоверной, определенных у кроликов контрольной группы. Такое увеличение концентрации TGF- β 1 в группе животных с моделью асептического воспаления однозначно указывает на роль данного фактора в определении тяжести основного процесса. Исследование механизмов пролиферации структурных компонентов стенки воздухоносных путей позволяет приблизиться к пониманию прогрессирования их патогенной ремодуляции, снижения устойчивости к действию флогогенных факторов и препятствовать формированию хронического воспалительного процесса. Повышение концентрации TGF- β 1 является одним из важных прогностических критериев патологического фиброза. Активация стромальных элементов

считается ключевым механизмом ремоделирования стенки дыхательных путей. Число мезенхимальных клеток стромы возросло пропорционально утолщению и уплотнению ретикулярного коллагенового слоя. Именно эти изменения были нами обнаружены при морфологическом исследовании стенки трахеи на 14 сутки экспериментов. Такая структурная ремодуляция стенки трахеи с непропорциональным ростом соединительнотканых элементов нарушает трофику всех слоев стенки трахеи, прежде всего слизистой оболочки. На наш взгляд, именно эти аспекты патогенеза пролиферативной стадии воспалительной реакции лежат в основе хронизации многих форм патологии воздухоносных путей, имеющих непосредственный контакт с повреждающими факторами внешней среды. [93]

Диаграмма № 4.4



ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Сообщество клеток, выстилающих наши дыхательные пути, играет важную роль в сохранении иммунного гомеостаза в системе внешнего дыхания и обеспечивает защиту от патогенов в воздухе, которым мы дышим.

Наши взгляды на эпителий дыхательных путей человека резко изменились благодаря развитию технологий, облегчающих транскриптомику отдельных клеток [96,151]. Клеточные сообщества эпителия дыхательных путей разнообразны, динамичны и в то же время едины в функциональном плане. Эпителиальные клетки сотрудничают с локализованными популяциями иммунных клеток, поддерживая многогранные защитные процессы с эффективными реакциями восстановления после повреждений.

Эпителиальные, стромальные и иммунные клетки слизистой дыхательных путей могут модулироваться под воздействием многих факторов: локального микроокружения, свойств внеклеточного матрикса, различных стрессорных воздействий и т.д. Картирование расположения клеток в микроокружении конкретного анатомического участка дыхательного тракта с использованием пространственных транскриптомных методов [97,134], несомненно, углубило наше понимание клеточного молекулярного фенотипа и функции в конкретной пространственной нише.

Эпителий дыхательных путей находится на границе организма с внешней средой и образует сложный физико-химический барьер, дополненный мукоцилиарным эскалатором, обеспечивающим первую линию защиты от вдыхаемых патогенов. Эпителиальные клетки, покрывающие всю поверхность слизистой оболочки, контактирующие с воздухом, являются центральным компонентом этого физического

барьера. Они прикреплены к своим соседям межклеточными соединениями, включая плотные соединения, адгезионные соединения, щелевые соединения и десмосомы [95,151]. Эти структуры образуют непроницаемый и эффективный механический барьер и позволяют поддерживать ионный градиент для направленной секреции многих веществ.

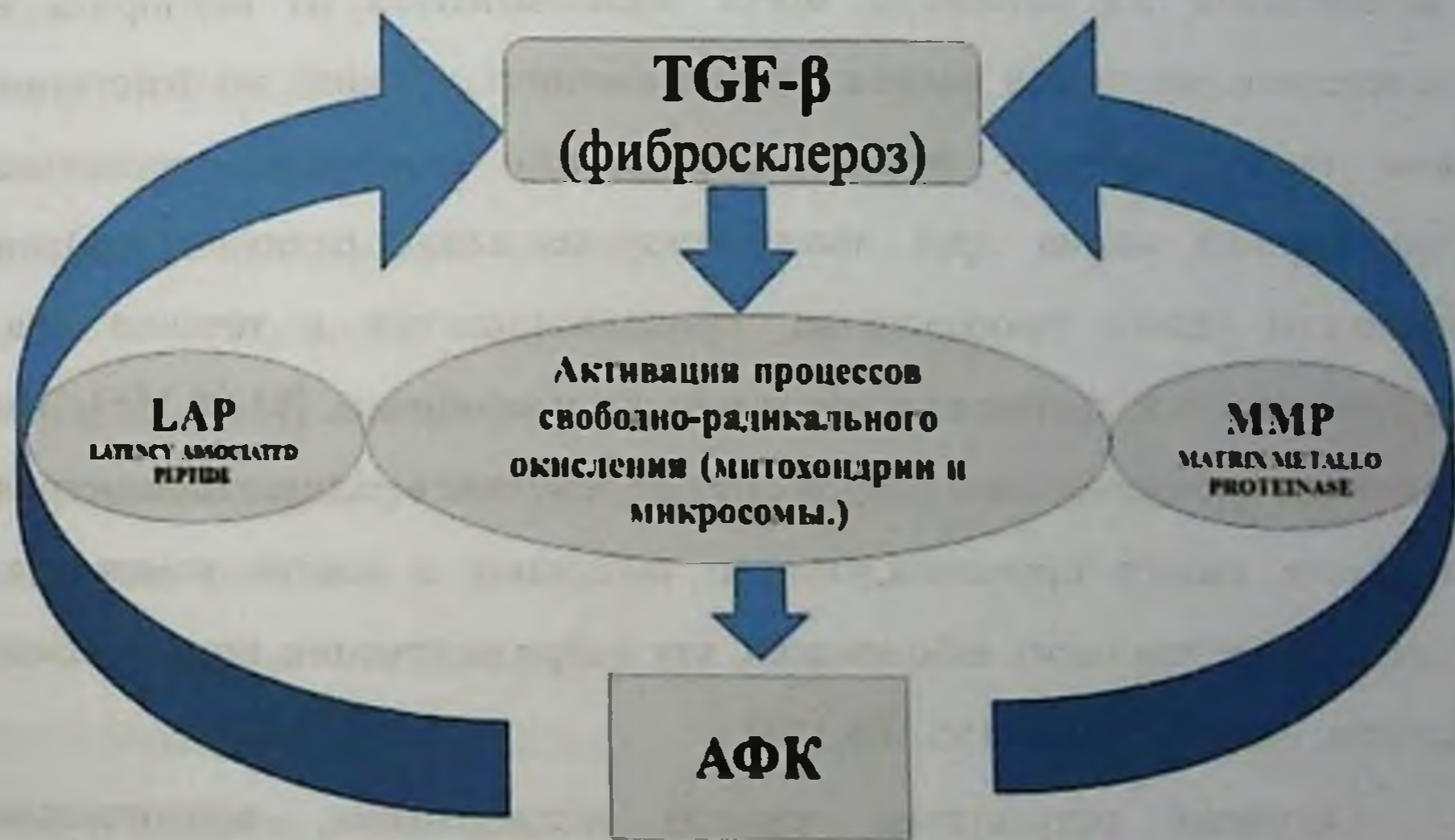
Базальные клетки слизистой дыхательного тракта способны ощущать и реагировать на изменения в воспалительном микроокружении, они также обладают внутренней способностью к воспалительной памяти. Базальноклеточная гиперплазия является признаком ремоделирования структурных компонентов слизистой при этом состоянии [96,134,151]. Существенную роль в развитии данных процессов играют цитокины, секретируемые различными типами клеток. Одним из цитокинов, имеющим определяющее значение в динамике воспалительного процесса является, который имеет решающее значение для эпителиально-мезенхимальных взаимодействий при воспалительном процессе, особенно в пролиферативной ее стадии. Сообщалось, что TGF- β 1 участвует в процессах ремоделирования и иммуносупрессии при воспалительных заболеваниях дыхательных путей, поэтому установление механизмов регуляции активности и метаболических эффектов TGF- β 1 является ключом к разгадке патогенетических механизмов этих заболеваний.

Обладая иммуномодулирующими и фиброгенными характеристиками, TGF- β 1 является плеiotропным и полифункциональным цитокином, секретируемым из различных типов клеток, таких как эндотелиальные, эпителиальные и гладкомышечные клетки, а также фибробласты и большинство клеток иммунной системы.

Индуцированные TGF- β 1 сигнальные пути при заболеваниях дыхательных путей постоянно вовлечены в сложные патомеханизмы и могут обеспечивать потенциальные терапевтические мишени для их лечения.

Одной секреции TGF- β 1 недостаточно для его биодоступности. TGF- β 1 необходимо активировать несколькими механизмами, включая протеолиз, низкий pH, активные формы O₂ (реактивные формы O₂, которые включают ионы O₂, свободные радикалы и перекиси разного происхождения) и тромбоспондин-1 белок, ингибирующий ангиогенез, вырабатывается незрелыми астроцитами в процессе развития мозга и стимулируют развитие новых синапсов. (диаграмма 4.1)

Диаграмма 4.1



В связи с этим мы исследовали активность перекисного окисления липидов и активность основных антиоксидантных систем и веществ. Перекисное окисление липидов можно кратко описать как процесс

защиты организма от атаки окислителей: содержащие углеродные двойные связи, ненасыщенных липидов. Следствием избыточной окислительной активности (вследствие повышения уровня прооксидантов) является повреждение клеток и тканей оксидантами. Науке известно, что свободные радикалы и активная форма кислорода вызывают повреждение структуры липидов в организме. Основой для продукции АФК (in vivo) являются различные экзогенные раздражители, например, химические пары, выделяемые предприятиями и фабриками, солнечный излучение, химические отходы, болезнетворные микробы, продукты содержащие ГБО.

Гидропероксильный ($\text{HO} \cdot_2$) и гидроксильный радикал ($\text{HO} \cdot$), являющиеся основными представителями АФК, оказывают глубокое структурно-повреждающее действие на липиды. В процессе клеточного метаболизма эти молекулы могут образовываться из кислорода и вследствие различных повреждающих внешних условий, но действуют они очень короткое время. Ежеминутно в клетках организма генерируется около трех тысяч гидроксильных радикалов, Одни продукты такого производства, продолжающегося в течение дня, нейтрализуются, другие атакуют молекулы и мембраны. [51,98,155]. Эти радикалы проявляют свое повреждающее действие в радиусе нанометров от места своего происхождения и вызывают в клетке изменения, характерные для таких заболеваний, как нейродегенерация, ишемическая болезнь и опухоли. [24,155,166,173].

Согласно результатам нашего исследования, асептическое воспаление стенки трахеи под действием хлорэтила сопровождается интенсификацией процессов свободнорадикального окисления и угнетением активности ферментов антиоксидантной защиты.

Изменения в системе ПОЛ-АОС выявлены нами с самых ранних сроков экспериментов и сохранялись до последнего срока – 14 дней. Общая тенденция изменений проявлялась в снижении активности основных антиоксидантных ферментов – каталазы, СОД и повышения конечного продукта ПОЛ малонового диальдегида.

Как показывают результаты, не только воспаление, но и сама операционная травма вызывает временное смещение равновесия в системе «ПОЛ-АОС» в сторону интенсификации свободно-радикальных реакций, что выражается избыточным накоплением в крови конечного продукта – МДА.

Результаты проведенных исследований показали значительное увеличение концентрации TGF- β 1 у животных с асептическим воспалением трахеи. Существенное повышение исследованного фактора приходилось на 14 сутки экспериментов. Положительная антипролиферативная роль TGF- β 1, его антипролиферативное свойство становится патологическим после прекращения адекватности факторов, продуцирующих и активирующих этот TGF- β 1.

Отличительными признаками восстановления поврежденных структур стенок дыхательных путей является его многоступенчатость. Процесс восстановления повреждений включает дедифференцировку из специализированных и зрелых клеток, адгезию к внеклеточному матриксу, распространение и миграция к месту повреждения, клеточную пролиферацию и, наконец, повторную дифференцировку и восстановление.

Эти процессы контролируются непрерывно синтезируемыми цитокинами. Такая динамика изменений приводит к нарушению равновесия в соотношении про- и противовоспалительных цитокинов, с развитием недостаточности последних. Именно их перепроизводство

обеспечивает перестройку слизистой трахеи в сторону снижения клеток мерцательного эпителия, бокаловидных клеток, вырабатывающих слизь жидкой консистенции, повышение пролиферативной способности клеток фибробластов, затем нарастание коллагеноза, в результате которого в тканях развивается фиброз. Именно эти изменения были нами обнаружены при морфологическом исследовании стенки трахеи на 14 сутки экспериментов. Такая структурная ремодуляция стенки трахеи с непропорциональным ростом соединительнотканых элементов нарушает трофику всех слоев стенки трахеи, прежде всего слизистой оболочки.

Изложенное выше позволяет предположить, что повышение концентрации TGF- β 1 является одним из важных прогностических критериев патологического фиброза. На наш взгляд, именно эти аспекты патогенеза пролиферативной стадии воспалительной реакции лежат в основе хронизации многих форм патологии воздухоносных путей. Дальнейшие исследования клеточных и молекулярных механизмов формирования воспалительной реакции в системе воздухоносных путей, вероятно, создадут предпосылки для разработки патогенетических способов коррекции дисбаланса про- и противовоспалительных цитокинов.

Известно, что из-за связи с низкой пролиферативной активностью ткани слизистой оболочки трахеи считаются медленно реэпителизирующими [6,9]. Степень пролиферации эпителиальных клеток напрямую зависит от инфильтрации клетками воспаления. Когда регенеративные системы не выполняют свою функцию в достаточной мере, клетки эпителия подвергаются апоптозу под влиянием меняющихся повреждающих факторов. Медленная реэпителизация трахеального эпителия у кроликов с асептическим воспалением связано с их повышенной чувствительностью к повреждающему оксидантному воздействию.

Ряд исследователей выдвигают теорию, на его основе клетки эпителия стенки трахеи, переставшие функционировать, активируют эпителиально-мезенхимальную трофическую единицу [22,34,97]. Активация стромальных элементов считается ключевым механизмом ремоделирования стенки дыхательных путей. Число мезенхимальных клеток стромы возрастало пропорционально утолщению и уплотнению ретикулярного коллагенового слоя. Именно эти изменения были нами обнаружены при морфологическом исследовании стенки трахеи на 14 сутки экспериментов. Такая структурная ремодуляция стенки трахеи с непропорциональным ростом соединительнотканых элементов нарушает трофику всех слоев стенки трахеи, прежде всего слизистой оболочки. Снижение регенеративной способности эпителия стимулирует развитие процесса заживления раны, в результате чего ослабляется внеклеточный матрикс, в этом случае рана компенсируется за счет активации фибробластов. Эти аспекты патогенеза пролиферативной стадии воспалительной реакции, по нашему мнению, и определяет высокую предрасположенность к хронизации многих форм патологии воздухоносных путей.

Таким образом, дальнейшее исследование структурных и функциональных особенностей эпителия дыхательных путей, являющегося основной зоной локализации иммунологических и патоморфологических изменений при различных формах воспаления. Исследование механизмов пролиферации структурных компонентов стенки воздухоносных путей позволяет приблизиться к пониманию прогрессирования их патогенной ремодуляции, снижения устойчивости к действию флогогенных факторов и способностей препятствовать формированию хронического воспалительного процесса.

ВЫВОДЫ

1. Разработан и внедрен в практику способ моделирования острого воспаления верхних дыхательных путей» (патент № ФАП 01643 УЗБ). Суть метода заключается в воздействии на переднюю стенку трахеи хлористым этилом через пластину с отверстием постоянного размера (5x10 мм) до появления белого инея.

2. Ремодуляция компонентов стенки трахеи при асептическом воспалении характеризуется снижением адаптационной и защитной активности эпителия, уменьшением количества секреторно-активных клеток слизистой оболочки, увеличением соединительнотканых элементов в виде коллагеновых волокон в подслизистом слое.

3. На всех этапах исследования при асептическом воспалении трахеи наблюдали усиление процессов перекисного окисления липидов и снижение активности основных антиоксидантных ферментов - каталазы, супероксиддисмутазы.

4. Высокая концентрация трансформирующего фактора роста- $\beta 1$, особенно на заключительных этапах исследования, вызывала не только ремодуляцию компонентов стенки трахеи, нарушение кровоснабжения стенки трахеи. По нашему мнению этот фактор является начальным звеном в хронизации воспалительного процесса верхних дыхательных путей.

5. Непропорциональное разрастание соединительнотканых элементов и редукция микрососудов вызывает структурную перестройку стенки трахеи и нарушает трофику всех ее слоев, прежде всего слизистой оболочки. Это снижает способность к реэпителизации, ослабляет внеклеточный матрикс и повышает предрасположенность к хронизации многих патологий дыхательных путей.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Новый способ моделирования острого асептического воспаления верхних дыхательных путей может быть рекомендован к использованию в научно-исследовательских лабораториях как экспериментальная модель для изучения регенеративной активности структурных компонентов стенки дыхательных путей.

2. Высокие концентрации трансформирующего фактора роста- $\beta 1$, в сыворотке крови, который вызывает не только ремодуляцию структурных компонентов стенки трахеи, но и нарушения кровоснабжения стенки трахеи служит инициирующим фактором хронизации воспалительного процесса верхних дыхательных путей и может быть использован как объективный критерий диагностики.

3. Полученные экспериментальные результаты и данные могут быть использованы в учебниках для ВУЗов и руководствах для практикующих врачей, с целью расширения знаний о закономерностях и механизмах хронизации воспалительных процессов и патологической ремодуляции эпителия стенки верхних дыхательных путей при холодовом некрозе.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Автандилов Г.Г., // Основы количественной патологической анатомии. М., 2002. 240 ст.
2. Азнабаева Л.Ф., Иммунологические аспекты воспаления верхних дыхательных путей. Вестник оториноларингологии. 2012;77(6):23-26 ст.
3. Арустамова А.А., Белоус А.С., Покровский М.В., Покровская Т.Г., Якушев В.И., и др., Влияние фактора роста эндотелия сосудов в ЭФР на выработку NO. // Медицина и Фармация. 2011 год. № 4. Выпуск 13. Ст.62-64.
4. Быкова В.П., Бахтин А.А., // Эпителиальные структуры слизистых оболочек верхних дыхательных путей-связующее звено врожденного и адаптивного иммунитета. Росс. ринология. 2016 г;24(1): стр.43-49.
5. Верлан Н.В. // Цитокины и воспаление. – 2016. – Т.15, №1. – Ст.12–21.
6. Геренг Е.А., Суходоло И.В., Плешко Р.И. Огородова Л.М., Мильто И.В., Букреева Е.Б., Кобякова О.С., Селиванова П.А., И.С.Кремис // Роль трансформирующего фактора роста $\beta 1$ в структурных изменениях бронхиальной стенки при различных вариантах воспаления в бронхах. Клиническая Медицина. Бюллетень Со Рамн, Том 32, № 5, 2012. Ст-28-32
7. Геренг Е. А., Суходоло И. В., Плешко Р. И., и др., // Тканевые, клеточные и молекулярные взаимодействия в слизистой оболочке бронхов при тяжелой бронхиальной астме. Бюллетень сибирской медицины. - 2012. - №6. – С. 36–41.
8. Геренг Е.А., Суходоло И.В., Плешко Р.И., Огородова Л.М., Селиванова П.А., Дзюман А.Н., // Цитоморфологический анализ ремоделирования бронхиальной стенки при различных типах бронхиальной астмы. Клиническая медицина. - №2. 2012. — С. 24-27.

9. Горбунов Михаил Михайлович, // Регенерационный потенциал слизистой оболочки трахеи при действии низких температур и на фоне применения природных антиоксидантов: – Благовещенск., 2013. – 26 ст.

10. Гриппи М. А. // Патология легких. М.; 2022г.

11. Гулевский А.К., Абакумова Е.С., Щенявский И. И. Использование биопрепаратов в терапии ишемического повреждения сердца. BIOTECHNOLOGIA ACTA, Vo. 6, No 2, 2013. pp .44-56.

12. Гусев Е. Ю., Журавлёва Ю. А., Зотова Н. В., // Взаимосвязь эволюции иммунитета и воспаления у позвоночных. Успехи современной биологии, 2019, том 139, № 1, с. 1–16 ст.

13. Гусев Е. Ю., Черешнев В. А. // Системное воспаление: теоретические и методологические подходы к описанию модели общепатологического процесса. Патологическая физиология и экспериментальная терапия. 2014. Т. 58. № 4. Ст. 4–16.

14. Гусев Е.Ю., Черешнев В.А. // Иммунологические и патофизиологические механизмы системного воспаления. Мед. Иммунология 2012 г, том 14, № 1-2, ст. 9-20.

15. Гусев Е.Ю., Черешнев В.А. // Системное воспаление: теоретико-методологические подходы к описанию общепатологической модели процесса. Патологическая физиология и экспериментальная терапия. 2013. (1): ст.3–14.

16. Дремина Н.Н., Шурыгин М.Г., Шурыгина И.А. // Эндотелины в норме и патологии. Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2016г. – № 10. – Стр. 210-214;

17. Евкачев И.М. // Современные подходы к лечению хронических паралимпических стенозов гортани: дис. магистра: Ташкентская медицинская академия. – Ташкент, 2013. – 71 с

18. Желнин Е.В. // Провоспалительные цитокины при одонтогенных воспалительных заболеваниях челюсти. Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2014 г. – № 6. – Ст. 17-19.

19. Зайцев А.А. // Острый бронхит: диагностика и лечение. Терапия. 2017; 1(11): ст.31–35.

20. Звигинцева М.М., Старосветский С.И., Звигинцев М.А. Дубровина Ю.В., И.В. Камендов., // Влияние факторов роста на регенерацию слизистой оболочки полости рта в условиях экспериментального диабета. Сибирский медицинский журнал № 1`2007. Стр-52-55

21. Зиновьев С.В., Целуйко С.С., Селиверстов С.С., Горбунов М.М., // Стрессорное легкое крыс как экспериментальная модель легочной гипертензии и гиперемии. Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2018г. - № 2. – Стр. 102-110.

22. Зуфаров К.А. К возрастной морфологии нервных элементов надгортанника человека и некоторых животных., Автореф. дис. канд.мед.наук. Москва. Ташкент, 1954г. – 12 ст.

23. Зыблева С.В, Новиков П.Д. // Динамика иммунного статуса детей с рецидивирующими инфекциями дыхательных путей при проведении иммунореабилитации в периоде ремиссии., Проблемы здоровья и экологии. 14.01.2013-№1– ст.82 – 87.

24. Ищенко О.П., Собко Е.А., Демко И.В., Медведева Н.Н., Вахтина Л.Ю, Жуков Е.Л., Жегалов П.С., Крапошина А.Ю., // Морфологические изменения слизистой оболочки бронхов при различных формах тяжелой бронхиальной астмы. Бюллетень физиология и патология дыхания. 2013г. Вып.49. Стр.24-29

25. Казумян М.А., Василенок А.В, Теплякова Е.Д., // Современный взгляд на проблему «дети с рекуррентными инфекциями» и их иммунный статус. Медицинский вестник России. 2018;9(3): ст.37-43

26. Каргальцева Н.М., Кочеровец В.И., Миронов А.Ю., Борисова О.Ю., Бурбелло А.Т. // Маркёры воспаления и инфекция кровотока. Клиническая лабораторная диагностика. 2019 г. 64 (7).

27. Кательникова А.Е., Крышень К.Л., Макарова М.Н., Макаров В.Г., Воробьева В.В., и др. // Изучение специфической фармакологической активности комплекса гликозилированных полипептидов, выделенного из морских ежей вида *Strongylocentrotus droebachiensis* на модели острого бронхита, индуцированного формалином у крыс. Биофармацевтический журнал. 2016; 8 (6): ст 56–63.

28. Кательникова А.Е., Крышень К.Л., Макарова М.Н., Макаров В.Г., // Экспериментальные модели острого бронхита на животных. Лабораторные животные для научных исследований. 2019. №1, ст-127-151

29. Каштальян О.А., Ушакова Л.Ю., // Цитокины как универсальная система регуляции. Мед.Новости. – 2017г. – №9. – Ст. 3–7.

30. Кирасирова Е.А., Кузина Е.А., Лафуткина Н.В., Пиминиди О.К., Мамедов Р.Ф, Резаков Р.А., // Ятрогенные осложнения трахеостомии. Вестник оториноларингологии. 2017; 82(4): ст-19-21.

31. Князева Л.И., Мещерина Н.С., Горяйнов И.И., // Динамика показателей цитокинового статуса, факторов роста и эластичности сосудистого русла у больных ревматоидным артритом на фоне лечения ритуксимабом. Курский вестник "Человек и его здоровье", 2012, № 2. Ст.60-65

32. Конищева А.Ю., Гервазиева В.Б., Лаврентьева Е.Е., // Особенности структуры и функции респираторного эпителия при бронхиальной астме. Пульмонология 5. 2012г. Ст.85-91

33. Крамарь Л.В., Ларина Т.Ю. // Оптимизация протокола лечения острого стенозирующего ларингита у детей., Детские Инфекции. 2016 г.15(4): ст-54-56.

34. Красавина Н.П., Целуйко С.С., Зубов А.А., // Значение апоптоза и экстррузии для сохранения структуры эпителия дыхательных путей.

Бюллетень физиологии и патологии дыхания., Выпуск 79, 2021г. Стр.141-154.

35. Крышень К.Л., Кательникова А.Е., Мужикян А.А., Макарова М.Н., Макаров В.Г., // Регуляторные и методические аспекты изучения аллергизирующих свойств новых лекарственных средств на этапе доклинических исследований. Ведомости (Научного центра экспертизы средств медицинского применения) 2018. №1. – Стр. 44-55.

36. Кузьмина О.А., Афанасьев Ю.И., Чурносков М.И., Григорова С.Ю., // Критерии риска развития бронхитической формы хронической обструктивной болезни лёгких., Фармация. 2013г. № 18 (161). Стр. 79-83.

37. Курбанов Г.Т., Ирискулов Б.У /Патент на полезную модель № FAP 01643// Способ моделирования острого воспаления верхних дыхательных путей. 2020 г.

38. Лафуткина Н.В., Кирасирова Е., Пиминиди О. К., Мамедов Р. Ф., Кузина Е. А., // Особенности интенсивного лечения больных, перенесших трахеостомию. Общая реаниматология., 2015 г, 11; ст-6.

39. Лебедева А.И., Муслимов С.А., Мусина Л.А., // Экспериментальное моделирование процесса хронического воспаления и фиброза. Биомедицина № 4, 2013, Стр. 114–123

40. Литвицкий П.Ф. Патофизиология 2020г. Учебник. Воспаление - Стр. 117-146.

41. Лутценко М.Т., Надточий Е.В. // Морфофункциональная характеристика слизистой бронхов при бронхиальной астме на фоне гипоксии. Научный центр физиологии и патологии дыхания СО РАМН. Бюллетень 2008 г. Стр28.

42. Луценко М.Т., // Морфофункциональная характеристика реснитчатого эпителия воздухоносных путей: новые научные сведения к

прежним представлениям. Бюллетень Физиология и Патология дыхания. 2015г. Вып.57. Стр.120-129.

43. Малинчик М. А., Горбачева Н. Н., Беленюк В. Д., Коноплева О. С., Смольникова М. В. // Уровень цитокинов в конденсате выдыхаемого воздуха и полиморфизм генов цитокинов при бронхиальной астме у детей. Сибирское медицинское обозрение. 2022г; (2): ст-78-87.

44. Малыгин Ф.Т., Косторная И.В., // Морфологические изменения органов дыхания при хронической обструктивной болезни легких. Архив патологии, №1, 2016г. Ст-42-50.

45. Михайлов А. Ю., Проничев В. В., Соловьев А. А., и др., // Эффективность применения стимулирующих аутофакторов для регенерации местных воспалительных и язвенных процессов. Пермский медицинский журнал. 2014г том 33 № 5. Стр.58-64.

46. Намаконова В.С., // Митотическая активность клеток эпителия трахеи у крыс различных возрастных групп на фоне охлаждения. Материалы 16-региональной научнопрактической конференции. «Молодежь XXI века: шаг в будущее». – Благовещенск, 2015г. – Ст. 74 – 75.

47. Намаконова В.С. // Морфофункциональная характеристика стволовых клеток эпителия дыхательных путей в эксперименте. Материалы 15-региональной научно-практической конференции., «Молодежь XXI века: шаг в будущее». – Благовещенск, 2014 г. – Стр-156-157.

48. Намаконова В.С., // Оценка эффективности дигидрокверцетина в условиях общего охлаждения организма старых крыс. Материалы 13-региональной научнопрактической конференции. «Молодежь XXI века: шаг в будущее». – Благовещенск, 2017г. – Ст. 948 – 949.

49. Намаконова В.С., Красавина Н.П. // Регенерационный потенциал эпителия слизистой оболочки различных отделов воздухоносных путей. Материалы 14-й региональной научно-практической конференции с

межрегиональным и международным участием. Благовещенск, 2013г. – Ст. 11 – 12.

50. Намаконова В.С., Красавина Н.П., Целуйко С.С., // Воздействие низких температур на эпителий дыхательных путей и реакции перекисного окисления липидов в легких у крыс различного возраста., Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2017 г. – № 63. – Ст. 61-65

51. Намаконова Виктория Сергеевна., // Патофизиологические закономерности регенерационного потенциала эпителия дыхательных путей у животных различного возраста при общем охлаждении на фоне введения природных антиоксидантов. автореф. диссер. раб канд. мед. наук. Амурская Гос. Мед.Академия. – Благовещенск, 2019г. – 26 стр.

52. Некрасов Э.В., Приходько А.Г., Перельман Ю.М., // Секреторно-экссудативная реакция слизистой носа на воздействие холодного воздуха у больных бронхиальной астмой. Бюллетень сибирской медицины. 2017г. Т.16, №2. Ст.146–158

53. Никонорова В.Г, Криштоп В.В., Т.А. Румянцева., // Роль трансформирующего фактор роста бета-1 и фактора роста эндотелия сосудов в формировании кожных рубцов Journal of Medicine. 2021г; 25(3): ст-235—242.

54. Ольшницкая О.В, Масычева В.И, Кравченко И.В, Нургожин Т.С, Русак Ю.Э, Гуляев А.Е., // Использование субстанции фактора некроза опухоли-альфа с целью коррекции процессов заживления ран. Вестник новых медицинских технологий. 2014 г – т. 21(3) – стр-180.

55. Павлов А.В., Есев Л.И., // Сравнительная характеристика количественных параметров реснитчатых и бокаловидных эпителиоцитов трахеи и главных бронхов крыс в постнатальном развитии. Журнал анатомии и гистопатологии. – 2017 г. № 2. – Стр. 62 – 67.

56. Пирогов А.Б., Зиновьев С.В., Приходько А.Г., и др., // Особенности структурной организации бокаловидного эпителия бронхов у больных бронхиальной астмой с холодовой гиперреактивностью дыхательных путей. Научный центр Физиологии и Патологии дыхания. Бюллетень №67. СО РАМН. 2018г. Ст.18–24

57. Пирогов А.Б., Колосов В.П., Перельман Ю.М., Приходько А.Г., Зиновьев С.В., Гассан Д.А., Мальцева Т.А., // Особенности воспалительных паттернов бронхов и клинико-функциональная характеристика тяжелой неконтролируемой астмы у больных с холодовой гиперреактивностью дыхательных путей. Пульмонология. – 2016 г. - №26. – Ст. 701-707.

58. Пирогов А.Б., Наумов Д.Е., Гассан Д.А., и др., // Клеточное воспаление и профиль цитокинов бронхов у больных бронхиальной астмой с холодовой гиперреактивностью дыхательных путей. Бюллетень физиологии и патологии дыхания., Выпуск 75, 2020г. Ст-21- 31.

59. Пирогов А.Б., Зиновьев С.В., Мальцева.Т.А., Приходько А.Г. Колосов В.П., Перельман Ю.М., //Влияние деструкции эпителия бронхов на клинические проявления бронхиальной астмы у больных с холодовой гиперреактивностью дыхательных путей. Медицинский вестник северного кавказа. 2019. Т. 14. № 1.

60. Порядин Г.В. // Патофизиология. Учебник 2014г.

61. Порядин Г.В., Салмаси Ж.М., Кукес И.В., Казимирский А.Н., Данилов А.Б., Лазарева Н.Б., // Современные знания о воспалительных заболеваниях различной локализации и этиологии. ФАРМАТЕКА 2020 г. №14. Стр. 37-46.

62. Радаева О.А., Симбирцев А.С. // Цитокины и воспаление. – 2014. – Т.13, №3. – С.31–37.

63. Сарапульцев П.А., Сарапульцев А.П., // Цитокины и воспаление. – 2014. – Т.13, № 4. Стр. 5–10.

64. Сенников С.В, Лопатникова Ю.А., Киреев Ф.Д., // Цитокины и воспаление., – 2015г. – Т.14, №2. – Стр.12–21.
65. Серебренникова С.Н., Семинский И.Ж., Клименков И.В., Семенов Н.В. // Клеточные реакции и механизмы их регуляции в очаге экспериментального асептического воспаления. Acta Biomedica Scientifica. – 2012 г. - № 3 – Стр 309-311.
66. Серебренникова С.Н, Семинский И.Ж., // Патопфизиология воспалительного процесса. России. – Иркутск: ИГМУ, 2014. – 82 стр.
67. Симбирцев А. С., // Достижения и перспективы использования рекомбинантных цитокинов в клинической практике. Медицинский академический журнал. 2013 г. – Т. 13, №1. – Стр. 7-19.
68. Симбирцев А.С., Тотолян А.А., // Цитокины в лабораторной диагностике: №2 2015год.
69. Стагниева И.В., Бойко Н.В, Гукасян Е.Л., Бачурина А.С., // Цитокины в диагностике воспалительных заболеваний верхних дыхательных путей. Росс. Ринология. 2017;25(4). Ст. 43-47.
70. Суховецкая В.Ф., Афанасьева О.И., Тимченко В.Н., Афанасьева В.С., Осидак Л.В., Каплина Т.А., // Этиология и клинические особенности острых стенозирующих ларинготрахеитов у детей. Материалы конгр. «Здоровые дети — будущее страны» 2017г. том 8 стр-314-315.
71. Суходоло И.В., Геренг Е.А., // Структурно-функциональная организация клеток диффузной эндокринной системы в дыхательных путях в норме и при патологии. Бюллетень. Сибирской медицины, № 1, 2008. Стр-71-75.
72. Тарасов С. С., // Влияние кормовой добавки на основе зернового мицелия вешенки обыкновенной на окислительные процессы и активность антиоксидантных ферментов в плазме крови кролика европейского. Волга Естественные науки. № 1 (17), 2017год.

73. Трулев А.С., Кудрявцев И.В., Назаров П.Г., // Факторы острой фазы воспаления как модуляторы взаимодействия тучных клеток и фибробластов. Экспериментальные исследования в биологии и медицине. Бюллетень ВСНЦ СО РАМН, 2012, № 3. Стр.319-322.

74. Хамидова Ф.М., // Морфофункциональные особенности эндокринного аппарата гортани при экспериментальном ларингите. Сибирский медицинский журнал., 2010, № 4, 26-28стр.

75. Ходько С.В., Макарова М.Н., Макаров В.Г., Самусенко И.А., Ширунова М.Г., // Экспериментальная модель острого риносинусита у крыс для оценки терапевтической эффективности препаратов. Проф. и клин. Медицина. 2013; 1 (46)., ст-57–62.

76. Ходько Светлана Владимировна., // Эффективность лекарственных препаратов природного происхождения в экспериментальных моделях воспаления верхних дыхательных путей. Дис. ... канд. мед. наук. МО. РФ. – СПб. 2015. – 170 стр.

77. Царькова С.А., // Острый стенозирующий ларинготрахеит у детей. Росс.Вестник Перинатологии и Педиатрии. 2016г., 61 ст.96-103.

78. Целуйко С.С., Горбунов М.М, Намаконова В.С., Красавина Н.П., // Влияние природных антиоксидантов на регенерацию эпителия слизистой оболочки трахеи при общем охлаждении организма. Медицинский журнал (Дальневосточный.) 2014. №1-Стр.95-99.

79. Целуйко С.С., Красавина Н.П., Семенов Д.А. и др., // Современные взгляды на вопросы пролиферации и дифференцировки стволовых клеток органов дыхания в норме и при холодовых воздействиях. Бюллетень Физиологии и Патологии дыхания – 2012г. - № 45. - Стр. 98-103.

80. Черешнев В.А., Гусев Е.Ю., // Иммунологические и патофизиологические механизмы системного воспаления. Медицинская иммунология. – 2012г. - Т. 14., Ст. 9-20.

81. Черешнева В.А., // Молекулярные механизмы воспаления: Учебное пособие. под ред. – Екатеринбург: УрО РАН, 2010г. – 262 стр.
82. Чернеховская Н.Е, Кирасирова Е.А., Екатеринбург, В.А., Резаков Р.А., // Диагностика и лечение больных эрозивным трахеитом. Медицинский совет №7. 2013г. Ст.54-55.
83. Шарифов Х.Ш, Яковлевна М.О, Владимировна З.А., Халеева Е. Л., // Влияние экстракта листьев персика на продукцию цитокинов иммунокомпетентными клетками в опытах. Медицина и Фармакология. 2016г. № 1(35).
84. Шевченко А. Н., Бибиченко В. А., // Особенности костномозгового кроветворения при вторичном хроническом воспалении на фоне применения глюкозаминилдипептида., Экспериментальная и клиническая медицина. – 2016г. № 1., Стр. 68–75.
85. Шевченко А.Н, Коваленко Л.И, Крикун Е.Н., // Функциональная активность лейкоцитов периферической крови при вторично хроническом воспалении на фоне применения натрия нуклеината. Серия медицина. Фармация. 2013. № 18 выпуск. 23. Стр.142-145.
86. Широбокова К.А., Андреева Е.А., / Взаимосвязь факторов риска в развитии хронической обструктивной болезни легких. Международный студенческий научный вестник–2018 год. № 4. Стр-327-329.
87. Шукшина О.Г., Масная Н.В, Исайкина Н.В., Шерстобоев Е.Ю, Калинкина Г.И., // Влияние растительных полифенольных комплексов на функциональную активность иммунокомпетентных клеток (in vitro). Иммунология № 3, 2014.Стр.138-142
88. Щубелко Р.В., Зуйкова И.Н, Шульженко А.Е., // Мукозальный иммунитет верхних дыхательных путей. Immunology-2018; 39(1)
89. Юшков Б.Г. Клетки иммунной системы и регуляция регенерации., // Бюллетень сибирской медицины. 2017год. 16 (4)., стр.94–105

90. Яценко А.А., Кушнарев В.А., Леонов Д.В, Устинов Е.М., Целуйко С.С., // Изучение морфологических и биodeградируемых свойств пористого скаффолда желатина для использования в тканевой инженерии легких. Бюллетень. Физиологии и Патологии дыхания. – 2019г. - № 72. Ст. 66-72.

91. Agrawal A, // Transcription factor c-Rel enhances C-reactive protein expression by facilitating the binding of C/EBP beta to the promoter. Mol. Immunol. – 2003y. – Vol. 40. – № 6. Pp. 373-380.

92. Agrawal D.K., Shao Z. Pathogenesis of allergic airway inflammation. Curr. Allergy Asthma Rep. 2010; 10 (1): 39–48

93. Akira S., Masafumi H., and Takahide N., // TGF. Signaling in lung Health and Disease Sci. International Jour. of Molecular Sciences 2018y, 19pp,

94. Akira S., Hemmi H. // Recognition of pathogen-associated molecular patterns by TLR family., Immunol. Let. 2003y. Vole. 85 (2): pp.85–95

95. Amanda, C.L., Naomi N. G, Adriano G. R, David A. D.// Epithelial Cells and Inflammation in Pulmonary Wound Repair. Cells 2021y, 10, 339p.

96. Andreas F, Lars P., Johanna C. E, Markus W, Ulrich M.Z and Michael W. The Immune Functions of the Airway Epithelium in Asthma Pathogenesis. Frontiers in Immunology. April 2020 /Volume 11. Pp. 1-22

97. Antonio A, Mario F.M., Sandro A. // Lipid Peroxidation: Productions, metabolism, and Signaling Mechanisms of Malondialdehyde and 4-Hydroxy-2-Nonenal. Oxidative Medicine and Cellular Longevity Vol. 2014y, 31 p.

98. Ayala Antonio., Mario F. Muñoz, and all. // Lipid peroxidation: Metabolism, and signaling mechanisms of malondialdehyde and 4-Hydroxy-2-Nonenal. Hindawi publishing Corporation. Oxidative Med. and Cellular Longevity Vol. 2014,

99. Baines K.J., Bonacci J.V., Stewart A.G. et all. // Differential gene expression and cytokine production from neutrophils in asthma phenotypes // Eur. Respir. Jor. 2010. V. 35. Pp. 522— 531.

100. Banchereau J., Paczesny S., Blanco P., et all. // Ann. N. Y. Acad. Sci. – 2003. – Vol.987. – Pp.180–187.
101. Bandeira-Melo S., Weller P., // Mem. Inst. Oswaldo Cruz. – 2005. – Vol.100, Suppl.1. – Pp,73–78
102. Bischoff S.C., // Quercetin: potentials in the prevention and therapy of disease. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care. - 2008. - Vol. 11 – pp, 733-740.
103. Blobel, G.C., W.P. Schiemann, H.F. // Role of transforming growth factor beta in human disease. Nat. Engl. Jor. Med. – 2000. – Vol. 342. – Pp.1350–1358.
104. Boxall C., Holgate S.T., Davies D.E., et all. The contribution of transforming growth factor- β 1 and epidermal growth factor signaling to airway remodeling in chronic asthma // Europ. Respir. Jor. 2006. 27., pp.208–229.
105. Chen X., Liu Q., et.all // Protective Effects of Hydrogen-Rich Saline on Rats with Smoke Inhalation Injury. Oxid. Med. Cell. Longev. 2015.. pp.8.
106. Chen, F. Stem Cells in Lung Injury and Repair / F. Chen, A. Fine // Amer. Jor. Pathol. – 2016. – № 186. – Pp. 2544–2550.
107. Dai R., Ahmed S.A., // MicroRNA, a new paradigm for understanding immunoregulation, inflammation, and autoimmune diseases. Translational Research. – 2011 y. – Vol. 157, No 4. – Pp. 163-179
108. de Heer H. J., Hammad H., Kool M. et.all. // Dendritic cell sub sets and immune regulation in the lung. Semin. Immunol. 2005; 17: pp.295–303.
109. Descalzi D., Folli C. // Modern ideas about the processes of remodeling of the walls of the respiratory tract. Immunol. Int. – Jor. World Allergy Org., 2/2, 2007. Pp.6–10.
110. Di Girolamo S., Anselmi M., Piccini A. et all. Aspecific membranous laryngitis after infectious mononucleosis. Int. Jor. Pediatr. Otorhinolaryngolo. 1996; 34, 1–2: pp.171–174

111. Donald P.J. // Meyer procedure for severe laryngotracheal stenosis. *Ann. Rhinol. Laryngol.* 1998. №107. Pp. 745–752.

112. Eisenhoffer, G.T., Loftus, M. Crowding induces live cell extrusion to maintain homeostatic cell numbers in epithelia. *Naturel Jor.* – 2012. – № 7395. – pp. 546 – 549.

113. Ferrara, N., //Role of VGF in the regulation of angiogenesis. *Kidney Int.* –1999. – Vol.56 (794). – 814 p.

114. Ge, X. et.all // Effect of mesenchymal stem cells on inhibiting airways remodeling and airways inflammation in chronik asthma. *Journal of Cellular Biochemistry.* – 2013. – № 114. – P. 1595 – 1605

115. Gemez Y., Tirouvanziam R., Chanez P. et all. Neutrophils in chronic infl ammatorys airway diseases: can we target them and how? // *Eur. Respir. Jor.* 2010. 35. Pp.467–469.

116. Giangreco A., S.D. Reynolds // terminal bronchioles harbor a unique airway stem cell population that localises to the bronchoalveolares duct junction. *American journal of pathology.* _2002. – Vol. 161, № 1. – pp. 173-182

117. Gorbunov M.M., // Morphological characteristics of the mucous membrane of the trachea with an overall culing in the 28-day son the background of dihydroquertcetin. *Biomedical Forum.* - Harbin, China, 2012 y. - P.180.

118. Hasegawa M., Fujimoto M., Hamaguchi Y. et all. // Use of serum Clara cell 16kDa (CC16) levels as a potential indicator of active pulmonary fibrosis in systemic sclerosis. *Jor. Rheumatol.* 2011; 38 (5): pp.877–884.

119. Hashimoto S., Matsumoto K., Gon Y., // Update on airway inflammation and remodeling in asthma. *Allergy Clin. Immunol. Int.* – J. Wold Allergy Org. 2007; 19: pp.178–184.

120. Holgate S.T., // The sentinel role of the airway epithelium in asthma pathogenesis. *Immunol. Rev.* 2011; 242 (1): pp.205–219.

121. Isajevs S., Taivans I., Strazda G. et.all, // Decreased FOXP3 expression in small airways of smokers with COPD. Eur. Respir. Jor. 2009. 33. Pp.61–67.

122. Iwamura C., Nakayama // T. Tolllike receptors in the respiratory system: their roles in inflammation. Curr. Allergy Asthma Rep. 2008; 8 (1): pp.7–13

123. Jones S. // J. Immunol. – 2005. – Vol.175. –P.3463–3468.

124. JUNB / AP-1 controls IF- γ during inflammatory liver disease / M.K. Thomsen, L. Bakiri, S.C. Hasenfuss et al. // Journal of Clinical Invest. – 2013. – №123 (12). – pp. 5258-5268.

125. Karagiannidis C., Hense G., Martin C. et al. // Activin A is an acute allergenresponsive cytokine and provides a link to TGF-beta mediated airway remodeling in asthma. Jor. Allergy Clin. Immunol. 2006; 117: pp.111–118.

126. Kusic A., Sutanto E.N., Stevens P.T. Intrinsic biochemical and functional differences in bronchial epithelial cells of children with asthma. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2006; 174: pp.1110–1118.

127. Knight D.A., Holgate S.T., // The airway epithelium: structural and functional properties in health and disease. Respirology 2003; 8: pp.432–446.

128. Kokubun K., D. Pankajakshan // Differentiation of porcine mesenxymal stem cells into epithelialcells as a potential therapeutic application to facilitate epithelial regeneration. Journal of Tissue Engineering and Regenerative Med. – 2013. – № 10. – pp. 73 – 83.

129. Krishnamoorthy N., Oriss T.B., Paglia M., et all. // Activation of cKit in dendritic cells regulates T helper cell differentiation and allergic asthma. Naturel Med. 2008; 14: 565–573.

130. Kuhn R., Lohler J., Rennick D., et all. // Cell. –1993. – Vol.75. – pp.263–274.

131. Kuwano K., // Epithelial cell apoptosis and lung remodeling. Cell. Mol. Immunology. 2007; 4 (6): pp.419–429.

132. Lambrecht B.N., Hammad H. // The role of dendritic and epithelial cells as master regulators of allergic airway inflammation. *Lancet* 2010. 376 (9743): pp.835–843.
133. Liu.R.M., Gaston K. A., // Oxidative stress and glutathione in TGF- β 1-mediated fibrogenesis. *Free Radic Biol Med.* 2010 January 1; 48
134. Lomas D.A, Silverman E.K., Edwards L.D. et al. // Evaluation of serum CC16 as a biomarker for COPD in the ECLIPSE cohort. *Thorax* 2008; 63 (12): pp.1058–1063.
135. Lu W., Lillehoj E.P, Kim K.C. // Effects of dexamethasone on Muc5ac mucin production by primary airway goblet cells. *Amer. Jor. Physiol.* 2005. Vol.288, №1. pp.52–60.
136. Marjolaine V, Elisabeth K, Michael R. E, et all // Soldier in the Fight against Respiratory Viruses. *Clinical microbiology reviews*, jan. 2011, pp. 210–229 vol.
137. Martin U. // Adult stem cells for lung repair. *Methods.* - 2008. - № 45. pp. 121-132.
138. Massague J. // How Cells Read TGF- β Signals. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 2000, 1, pp.169-178.
139. Mcqualter J.L., Bertoncello I. Concise review: Deconstructing the lung to reveal its regenerative potential // *Stem Cells* - 2012. - № 30. - P. 811-816.
140. Meng Z., Liu Y, Wu D. // Effect of sulfur dioxide inhalation on cytokine levels in lungs and serum of mice. *Inhal. Toxicol.* 2005. Vol. 17(6):
141. Message S.D., Johnston S.L. // Host function of the airway epithelium in health and disease. Clinical background. *Jour.Leukoc Biol*-2004-Vol.75 (1)-pp.5-17.
142. Moon J., Yoo J.Y., Yan J.H., Kwon H.H., Min S, Suh DH. // Atrophic acne scar: A process from altered metabolism of elastic fibers and collagen fibers

based on TGF- β 1 signaling. *British Journal of Dermatology*. 2019;181(6): pp1226—1237.

143. Moutes de Oca M. Perez-Padilla R., Talamo C. et al. Acute bronchodilator responsiveness in subjects with and without airflow obstruction in five Latin American cities: *Pulm. Pharmacol. Ther* 2010; 23. pp.29-35

144. Oettgen H.C., Geha R.S. // IgE regulation and roles in asthma pathogenesis. *Jor. Allergy Clin. Immunology*. 2001; 107 (3): pp.429–440.

145. Ofman G, Tipple T.E. // Thiol-redox regulation in lung development and vascular remodeling. *Antioxid. Redox Signal*. 2019; 31. (12): pp858–873.

146. Peace C., Tobia-Gallelli F., Toncini C. APUD cells of the larynx//*Acta Otolaringol.* — 1984. — 98. pp.158-162

147. Perros F., Lambrecht B.N., Hammad H. // TLR4 signalling in pulmonary stromal cells is critical for inflammation and immunity in the airways. *Respir. Res*. 2011; 12 (1): p125.

148. PETERS L.L., ROBLEDOR F., BULT C.J., CHURCHILL G.A., et al. // The mouse as a model for human biology: a resource guide for complex trait analysis. *Nat. Rev. Genet*. 2007. Vol-8 (1): pp.58–69.

149. Phylchenkov A.A, Slukvin I.I, Kudryavets Yu.I. // Preferential coexpression of the functionally active receptors for EFR and transferrin in some human tumor cell lines of the epithelial origin. *Jor. Exper. oncology*. 2000 y. Vol. 22

150. Plevkova J., Birengerova Z., Gavliakova S.// Thermosensitive TRPM8 channel and its role in cold induced airway symptoms. *Open Jor. Molek. Integr. Physiol*. 2012; (2). Pp.21–26.

151. R.J. Howden, G.S. Backus, et al. // Protective role of interleukin-10 in ozone-induced pulmonary inflammation. *Environmental Health Perspectives.* — 2010. — Vol. 118, №12. pp. 1721–1727.

152. Reczysnka K., Thorkar P., Kim S.Y., et al.// Animal models of smoke inhalation injury and related acute and chronic lung diseases. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 2018. Vol. 123, P.107–34.

153. Richard J. Hewitt and Clare M. Loyd. Regulation of immune responses by the airway epithelial cell landscape. *Nat.Rev. Immunology* Vol 21. 2021y. pp-347-360.

154. Rogan M.P, Geraghty P, Greene C.M. et al.// Antimicrobial proteins and polypeptides in pulmonary innate defence. *Respir. Res.* 2006; 7(1): P.29.

155. Rossner Pavel., Tirezna Cervena., Vojtisek- Lom Michal and all.// Markers of lipid oxidation and inflammation in bronchial cells exposed to complete gasoline emissions and their organic extracts. *Chemosphere* 281 (2021y) 130833.

156. Schmieder, R. E. // Endothelial dysfunction: how can one intervene at the beginning of the cardiovascular continuum? 2006. –Vol. 24. №2. – pp. 31-35

157. Seibel J., Pergola C., Werz O., Kryshen K., et al.// Bronchipret syrup containing thyme and ivy extracts suppresses bronchoalveolar inflammation and goblet cell hyperplasia in experimental broncho-alveolitis. *Phytomedicine.* 2015. №22 (13): P.1172–1177

158. Sen N, Weprin S., Piter Y. //Discrimination between lung homeostatic and injury-induced epithelial progenitor subsets by cell-density properties. *Stem Cells and Development* -2013. № 22. P. 2036-2046.

159. Shirole R.L., Saraf M.N. *Embelia ribes* ameliorates lipopolysakcharide-induced acute respiratory distress syndrome. *Jor. Ethnopharmacol.* 2015y.

160. Takana H, Inoue K., Yanagisawa R., et al.// Protective role of metallothionein in acute lung injury induced by bacterial endotoxin. *Thorax.* 2004. Vol. 59(12): P.1057–62.

161. Takizawa H. Bronchial epithelial cells in allergic reactions. *Curr. Drug Targets Inflamm. Allergy* 2005y. 4 (3): P.305–311.

162. Tam A, Wodsworth S, Dorscheid D, et al.//The airway epithelium: More than just a structural barrier. *Therapeutic Advances in Respiratory Disease*. - 2011. - № 5, P. 255-273.
163. Tan A.M, Chen H.C, Pochard P. et al. TLR4 signaling in stromal cells is critical for the initiation of allergic Th2 responses to inhaled antigen. *Jor. Immunology*. 2010; 184: P.3535–3544.
164. Trompette A., Divanovich S., Visintin A. et al. Allergenicity resulting from functional mimicry of a Tolllike receptors complex protein. *Nature* 2009; 457: P.585–588.
165. Tseluyka S.S., Krasavina N.P, Simenov D.A., Zhou X.D, Li Q. Histochemical characteristics of carbohydrate compounds in the airway of rat's lungs under exposure to cold. *Bulleten fiziologi i patologi dyhaniâ* 2012; 46: P.69–76
166. Tuzun Sefa., Yucel A.F, et. All// Lipid Peroxidation and Transforming Growth Factor- β 1 Levels in Gastric Cancer at Pathologic Stages. *Balkan Med J* 2012; №29: P.273
167. Vaughan A.E., Chapman H.A.// Regenerative activity of the lung after epithelial injury. *Biochimica et Biophysica Acta-Molecular Basis of Disease*. - 2013. - № 1832.P. 922-930.
168. Warburton D., Schwarz M., Tefft D et al.// The molecular basis of lung morphogenesis. 2000; 92: P.55–81
169. Wegmann M., Fehrenbach H, Fehrenbach A. et al. Involve ment of distal airways in a chronic model of experimental asthma. *Clin. Exper. Allergy* 2005- 35:
170. Willams, R. J. Flavonoids: antioxidants or signaling molecules *Biol. Med.* – 2004. – Vol. 36 (7). – P. 838-849.
171. Wilson J.W., Hii S. // The importance of the airway microvasculature in asthma. *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunole.* 2006. 6. 51–55.

172. WMA Declaration of Helsinki – Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects, 2018 y.

173. Wood L.G., Gibson P.G., Garg M.L./ Biomarkers of lipid peroxidation, airway inflammation and asthma. *European Respiratory Journal*. 2003; 21. peg 177–186.

174. Yang N. Li C., Tian G., Zhu M., Bu W., Chen J., Feng L. Organic acid component from *Taraxacum mongolicum* Hand.-Mazz alleviates inflammatory injury in lipopolysaccharide-induced acute tracheobronchitis of ICR mice through TLR4/NF- κ B signaling pathway. *Inter. Immunopharmacole*. 2016. Vol. 34: 92–100.

175. Yesev, L, I. Extrusion of cells of the tracheal epithelium. *Morphology*. - 2014. - T. 146, No. 6.

176. Holgate S.T. Epithelium dysfunction in asthma. *J.Allergy Clin. Immunol*. 2007; №6 peg 120.

177. Ciz M, Denev P., Vasicek O., and.all. Inhibit the Respiratory Burst of Neutrophils in Mammals. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. February 2012.

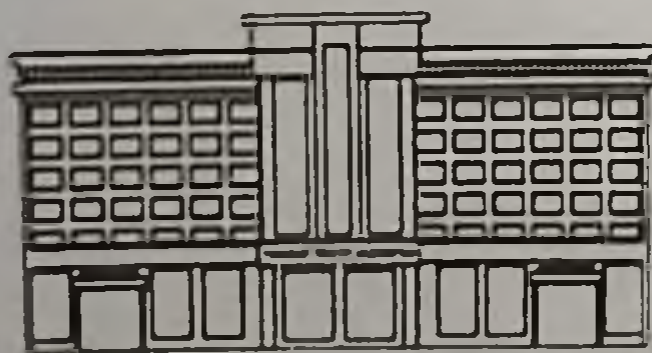
ИРИСКУЛОВ Б.У., КУРБАНОВ Г.Т.

**ХАРАКТЕРИСТИКА ПРОЛИФЕРАТИВНОЙ СТАДИИ
ВОСПАЛЕНИЯ ПРИ АСЕПТИЧЕСКОМ
ПОВРЕЖДЕНИИ ВЕРХНИХ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ**

(монография)

*Бош мухаррир О. Козлова
Бадиий мухаррир Ж. Хамдамов
Компютерда сахифаловчи С. Султанова*

NASH.lits. AA № 8798
«TIBBIYOT NASHRIYOTI MATBA'A UYI» MCHJ
Toshkent shahri, Olmazor tumani, Shifokorlar, 21



TIBBIYOT NASHRIYOTI MATBA'A UYI

Объем – 3,4 в.л. Тираж – 20. Формат 60x84. 1/16. Заказ № 3032 -2023.
Отпечатано «TIBBIYOT NASHRIYOTI MATBA'A UYI» MCHJ
100109. Ул. Шифокорлар 21, тел: (998 71)214-90-64, e-mail: gio-imo@mail.ru
№ СВИДЕТЕЛЬСТВА: 7716

ISBN 978-9910-02-112-1



9 789910 021121 >