

С.В. Зябліцев¹
П.Ю. Пенський¹
М.Л. Литвинець¹
А.В. Ковальова²
О.О. Саламаха²

¹ Національний медичний
університет імені О.О. Бого-
мольця

² Медичний центр «Універ-
сальна клініка «Оберіг»,
Київ, Україна



Надійшла: 23.02.2021

Прийнята: 10.03.2021

DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2021.1.48-59>

УДК: [616.233+616.24-002-003]-089.816

ДИНАМІКА МОРФОЛОГІЧНИХ ПРО- ЯВІВ РОЗВИТКУ ЕКСПЕРИМЕН- ТАЛЬНОЇ ГОСТРОЇ АСПРАЦІЙНОЇ БРОНХОПНЕВМОНІЇ

Zyablitshev S.V.  , Pensky P.Yu., Litvinets M.L., Kovalova A.V., Salamaha A.A. Dynamics of morphological manifestations of the experimental acute aspiration bronchopneumonia development.

National Medical University named after A.A. Bogomolets, Medical Center "Universal Clinic "Oberig", Kyiv, Ukraine.


ABSTRACT. Background. Currently, there is a need to create an experimental model for reproducing the main pathogenetic mechanisms of COVID-associated lungs damage. The first stage of such a model may be reproducing acute aspiration bronchopneumonia in rats. **Objective.** Examine the dynamics of morphological changes in the lungs in the development of experimental acute aspiration bronchopneumonia. **Methods.** The group of laboratory Wistar rats (n=25) in compliance with bioethical norms under tyopental anesthesia was carried out operational intervention with the introduction of a sterile capron thread 2.5 cm long and a thickness of 0.2 mm to a depth of 2.5 cm. In the control group included 5 false-controlled animals. At 7, 14, 21, 28 and 56 days, the animals were derived from the experiment, morphological studies were carried out with the painting serial sections with hematoxylin-eosin. **Results.** On the 7 day, the morphological picture testified to the development of the acute stage of exudative inflammation with the full-blood of vessels, microtrombosis, dyslectasis, hyperplasia of alveolocytocytes II type. After 14 days, the proliferative stage was formed with alveolocytocytes hyperplasia, the epithelium of bronchi, as well as fibroblasts with the formation of sharp peribronchial and alveolar abscesses. After 21 days, the development of the lungs fibrosis with the organization of acute peribronchial and alveolar abscesses was noted, peribronchial and intraalveoli pronounced interstitial edema and the reactive hyperplasia of lymphoid follicles of a mixed nature. After 28 days, bronchopneumonia was organized in the form of fibrosis parenchyma, sections of chronic productive inflammation with the formation of resorbative granuloms; sections of the blood vessels hyalinose. For 56 days, these phenomena were progressed before the development of dense fibrosis (carnification) with sections of chronic abscesses with a formed by a connective tissue capsule, the development of vascular hyalinose. **Conclusion.** Thus, the model of acute aspiration bronchopneumonia reproduces the dynamics of morphological manifestations of acute lung damage, which is the basis for the development of pathogenetic therapy fields.


Key words: aspiration bronchopneumonia, acute inflammation, fibrosis.

Citation:

Zyablitshev SV, Pensky PYu, Litvinets ML, Kovalova AV, Salamaha AA. [Dynamics of morphological manifestations of the experimental acute aspiration bronchopneumonia development]. *Morphologia*. 2021;15(1):48-59. Ukrainian.

DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2021.1.48-59>

 Zyablitshev S.V. 0000-0002-5309-3728

 e-mail: zsv1965@gmail.com

© Dnipro State Medical University, «Morphologia»

Вступ

На сьогоднішні дні коронавірусне захворювання 2019 року (COVID-19) становить серйозну загрозу стану громадського здоров'я [1, 2].

Почавшись у грудні 2019 року в китайському місті Ухань, COVID-19 швидко охопив увесь світ. За даними університету Джона Хопкінса станом на «18» березня 2021 року у світі було

zareєстровано 121 549 152 випадок захворювання, загинуло 2 685 314 осіб [3]. Збудником захворювання є коронавірус 2 (Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 – SARS-CoV-2) [4].

Вірус ушкоджує різні органи, але найбільшого ураження зазнають легені [5]. На ранній ексудативній стадії легеневого пошкодження спостерігається дифузне пошкодження альвеол із руйнуванням епітеліальних та ендотеліальних клітин [6]. Основною причиною летальності від цього захворювання є розвиток альвеолярно-інтерстиціального набряку легень на тлі імунної гіперреактивності [1, 7]. Саме з розвитком гострого респіраторного дистрес-синдрому (ГРДС) на тлі системної запальної реакції пов'язаний високий рівень летальності при COVID-19. Зафіксована частота ГРДС становила 15,6-31%, що перевищує частоту пошкоджень інших органів [5, 7].

Найпоширенішим респіраторним симптомом COVID-19 є сухий кашель (59,4-82%) [7]. Пошкодження альвеолярних епітеліальних клітин було основною причиною ARDS, пов'язаного з COVID-19.

Комп'ютерна томографія грудної клітини показує мультифокальні двосторонні плямисті тіні або матове помутніння; у деяких пацієнтів спостерігалася змішана картина помутнінь і консолидації матового скла [8]. Загалом результати комп'ютерної томографії показують дифузне і важке пошкодження легенів.

Патофізіологічні механізми (ГРДС) при інфекції SARS-CoV-2 включають порушення регуляції легеневої перфузії і описується як «цитокіновий шторм», який викликає підвищену проникність судин і обумовлює тяжкий перебіг захворювання [9].

Проведення дослідів з живим збудником цієї хвороби (коронавірус SARS-Co-2) у зв'язку з біологічною небезпечністю на даний час не є можливим. Отже, існує потреба у створенні експериментальної моделі для відтворення основних патогенетичних механізмів COVID-асоційованого ушкодження легень. Першим етапом такої моделі може бути відтворення гострої аспіраційної бронхопневмонії у щурів.

Мета. Вивчити динаміку морфологічних змін у легенях при розвитку експериментальної гострої аспіраційної бронхопневмонії.

Матеріали та методи

Відтворення гострої аспіраційної бронхопневмонії було здійснено за моделлю [10]. Для цього щурам лінії Вістар (n=25) було проведено оперативне втручання з метою введення стороннього тіла у трахею. За допомогою провідника (ін'єкційна голка) стерильною капронову нитку довжиною 2,5 см та товщиною 0,2 мм вводили на глибину 2,5 см у трахею. Для цього тварину наркотизували тіопенталом (50 мг/кг), робили невеликий (до 1 см) розтин шкіри у проекції тра-

хеї над грудиною по середній лінії, мобілізували трахею, проколювали її провідником та вводили капронову нитку. Операційну рану ушивали. У контрольну групу увійшло 5 хібнооперованих тварин.

При виконанні роботи керувалися нормами та принципами Директиви 2010/63 ЄС з захисту тварин, Гельсінкської декларації (2008) та вимогами Закону України «Про захист тварин від жорстокого поводження» (№1759-VI від 15.12.2009). Тварин тримали на стандартному раціоні в умовах віварію. Протягом одного місяця після операції визначали загальний стан тварин, ректальну температуру, ступень ціанозу, наявність задишки, частоту дихальних рухів (ЧДР), аускультативні прояви. На 7, 14, 21, 28 і 56 добу спостереження тварин у кількості по 5 особин виводили з експерименту під тіопенталовим наркозом. Розтинали грудну порожнину, легені відсепарували, фотографували та зважували.

Морфологічні дослідження проводили у патогістологічному центрі Медичного центру «Універсальна клініка «Оберіг» (зав. – Ковальова А.В.). Серійні парафінові зрізи забарвлювали гематоксиліном та еозином. Світлову мікроскопію проводили на світлооптичному мікроскопі «Olimpus BX 40» додатково обладнаному цифровою камерою «Olimpus C3030-ADU» та програмним забезпеченням «Olimpus DP-Soft».

Результати та їх обговорення

В перші дні після операції у тварин розвивалася задишка, прослуховувалися поодинокі вологи хрипи. Ректальна температура коливалась в межах 37,6-37,8°C, ЧДР – 72-102 за хвилину. Тварини активно пересувалися по клітці, проявляли реакції грумінгу, споживали корм та воду. На 3-4-у добу визначалися вологи хрипи постійного характеру, дихання часте (до 120 за хвилину) та поверхнєве, температура коливалась в межах 37,2-38,4°C; частота грумінгу знижалася.

На кінець 1-го тижня спостереження наростили явища ціанозу, дихання утруднене поверхнєве нерегулярне з активним залученням додаткових дихальних м'язів, вислуховувалися виражені хрипи, крепітація. Температура тіла коливалась в межах 37,2-38,0°C. На 2-3-му тижнях спостереженні зазначені прояви прогресували, дихання було жорстким, утрудненим, вислуховувалися хрипи, крепітація, у всіх тварин виражений ціаноз. Така ж сама клінічна картина була відмічена і на 4-му тижні. Орієнтовно-рухова активність тварин знижувалася, вони були адинамічні, скупчувалися в одному кутку клітки, в'яло реагували на звукові та інші подразники, щури погано слідкували за собою.

Секційне дослідження показало, що легені були набряклими, ціанотичними, мали нашарування фібрину та внутрішньотканинні геморагії. Через 3-4 тижня спостереження до цих

проявів додавалися фіброз, ателектаз, легені ущільнювалися, зменшувалися у розмірі.

На 7 добу на мікропрепаратах легень відзна-

чалось повнокрів'я судин мікроциркуляторного русла міжальвеолярних перетинок із вогнищевим мікротромбозом, місцями – екстазії венул (рис. 1).

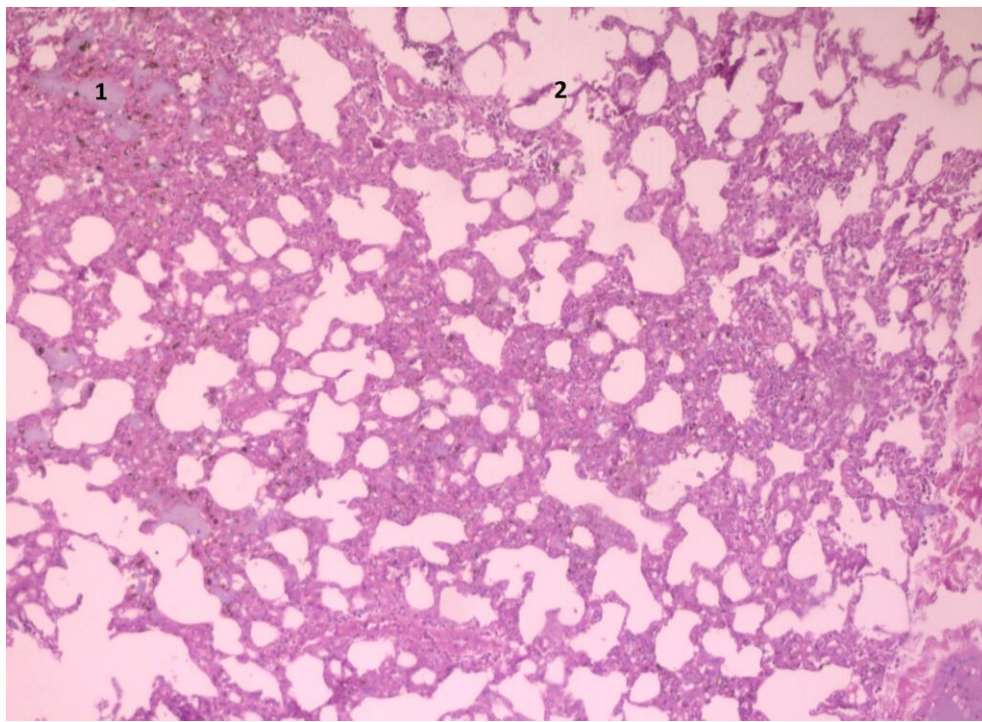


Рис. 1. Гістоархітектоніка легені збережена, вогнищевий мікротромбоз і екстазії венул (1), розриви міжальвеолярних перетинок (2). Забарвлення гематоксилином та еозином. $\times 10$.

Наявні ознаки крайового стояння лейкоцитів у просвіті судин, невеликі локуси із явищами складу еритроцитів та фокальні діapedезні крововиливи. Стінка судинних структур середнього та дрібного калібру, дещо потовщена за рахунок набряку. Паренхіма легенів із явищами дистелектазів: ателектатично змінені ділянки (з повним перекриттям альвеолярних просвітів), що чергуються з емфізематозно ділатованими альвеолами, у цих зонах – із стоншенням та розривами міжальвеолярних перетинок (див. рис. 1).

У вогнищах емфіземи просвіти альвеол із запусіванням (оптично вільні від ексудату чи тканинного детриту). Відмічені ініціальні реактивні зміни альвеолоцитів, переважно за рахунок епітеліоцитів II типу у вигляді гіперплазії.

Просвіти бронхів з вогнищевими ознаками транзиторної бронхоекстазії. Стінка інфільтрована переважно нейтрофільними лейкоцитами, з домішкою мононуклеарів. Слизова оболонка бронхів та бронхіол з ознаками паренхіматозної дистрофії та гіперсекреторної активності (за рахунок гіперплазії респіраторного війкового епітелію та келиховидних клітин), з осередками десквамації. Помірна кількість змішаного ексудату у просвіті бронхів та бронхіол, який сформований слизом, що має дифузно розташовані нейтрофільні гранулоцити, лімфоцитарні

клітинні елементи і поодинокі макрофаги. Перибронхіально виражений інтерстиційний набряк та реактивна гіперплазія лімфоїдних фолікулів змішаного характеру.

Таким чином, морфологічна картина через 7 діб свідчила на користь гострої бронхопневмонії.

Через 14 днів на мікропрепаратах легень відзначено порушення гістоархітектоніки органа за рахунок формування пневмоніогенних (бронхогенних) гострих абсцесів (рис. 2).

Судинні зміни, в цілому, відповідали таким попереднього терміну. У альвеолах – ексудат гнійного характеру (рис. 3). Відмічено реактивні зміни епітеліоцитів як I, так і II типів, що проявлялося клітинною гіперплазією.

Реактивні зміни слизової оболонки бронхів та бронхіол зберігалися, відмічені протяжні поля десквамативних змін. Частина бронхіол з ознаками порушення цілісності їх стінки та залученням у деструктивний процес альвеолярних структур з формуванням осередків гнійного запалення, стінка яких сформована зруйнованими структурами легеневої паренхіми (рис. 4).

Таким чином, морфологічна картина через 14 діб свідчила на користь гострої бронхопневмонії з формуванням гострих перибронхіальних та альвеолярних абсцесів на фоні гострої бронхопневмонії.

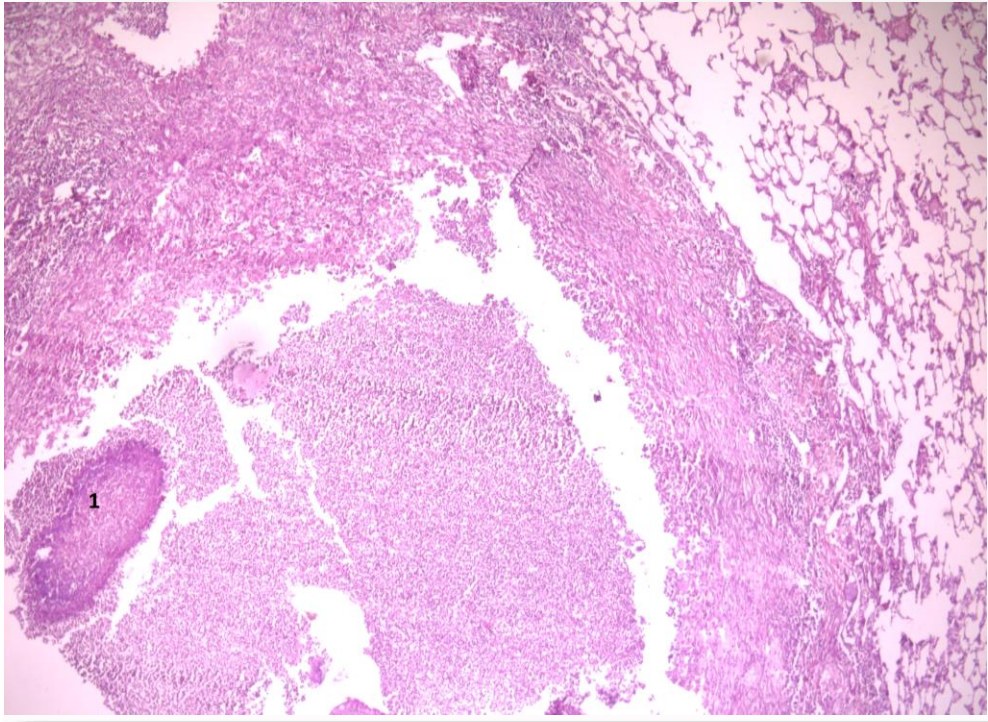


Рис. 2. Пневмогенний (бронхогенний) гострий абсцес (1). Забарвлення гематоксиліном та еозином. $\times 5$.

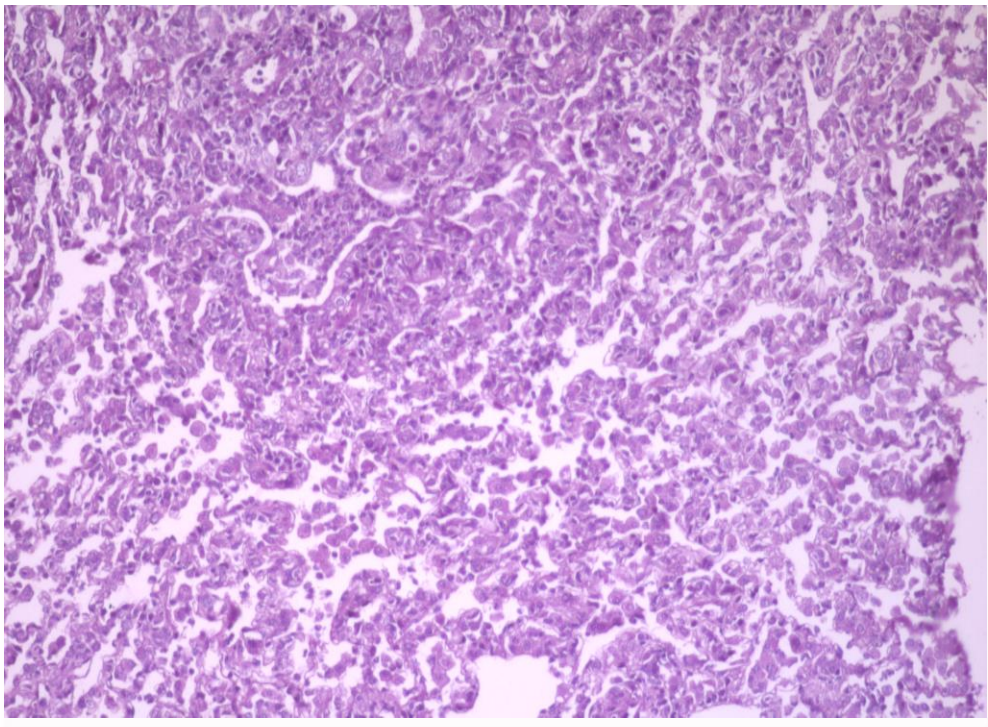


Рис. 3. Міжальвеолярні перетинки набряклі, інфільтровані лімфоцитами, нейтрофілами; у альвеолах наявний ексудат гнійного характеру. Забарвлення гематоксиліном та еозином. $\times 20$.

Через 21 день гістоархітектоніка легень була порушена за рахунок сформованих гострих пневмоніогенних (бронхогенних) гострих абсцесів з ініціальними ознаками організованої пневмонії. Відзначено нерівномірне повнокрів'я судин мікроциркуляторного русла міжальвео-

лярних перетинок із вогнищевим мікротромбозом, ектазією венул, що чергувалися із зонами спадання судин та ішемізацією паренхіми органа. Відмічені мікротромбози у судинах мікроциркуляторного русла. Стінка судинних структур середнього та дрібного калібру дещо

потовщена за рахунок набряку та осередків накопичення щільних еозинофільних мас, що

відповідає формуванню фіброзу та відкладенню судинного гіаліну.

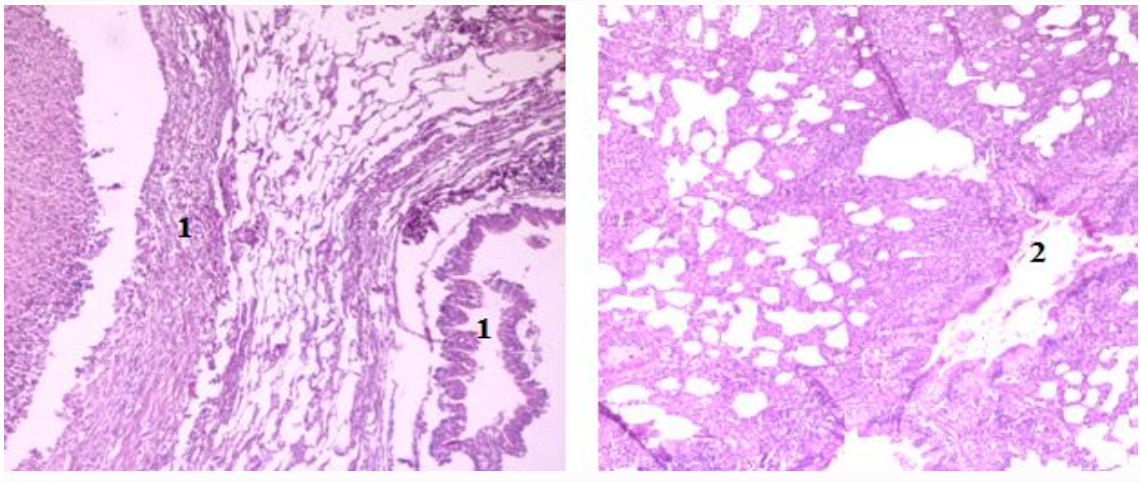


Рис. 4. Бронхіоли з порушеними стінками (1); формування абсцесів (2). Забарвлення гематоксилином та еозином. $\times 10$.

Паренхіма легенів з явищами дистелектазів: переважають ателектатично змінені ділянки (з повним перекриттям альвеолярних просвітів), міжальвеоларні перетинки набряклі, інфільтровані лімфоцитами, нейтрофілами, з ознаками фібробластичної активності та появою ніжної фібрилярної сітки, що свідчило на користь фіброзування міжальвеоларних перетинок. У альвеолах ексудат гнійного характеру; емфізематозно дилатованих альвеол менше за площею, порівняно з ділянками ателектатичних змін. Ознаки реактивних змін альвеолоцитів за рахунок епітеліоцитів I та II типу, що проявлялися

клітинною гіперплазією та ініціальною проліферацією (відображає процес репаративної регенерації).

Відмічена значна деструкція бронхіол з ознаками порушення цілісності їх стінки, із залученням у деструктивний процес прилеглих альвеолярних структур із формуванням осередків гнійного запалення – абсцесів, стінка яких сформована зруйнованими структурами легеневої паренхіми та активованими фібробластами із нижнім фібрилярним матриксом перифокально до зон абсцедування (рис. 5).

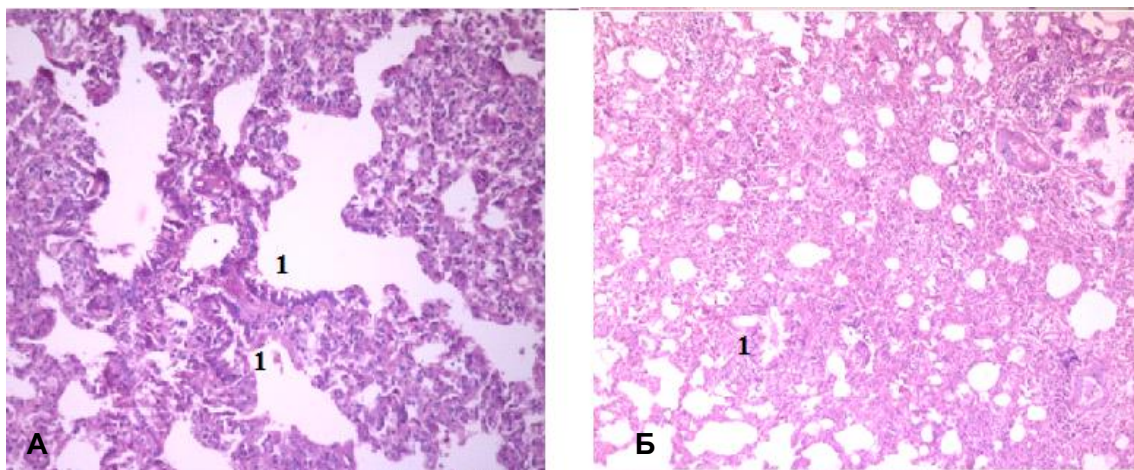


Рис. 5. Деструкція бронхіол з ознаками порушення цілісності їх стінки (1). Забарвлення гематоксилином та еозином. А - $\times 20$; В - $\times 10$.

слизова оболонка бронхів та бронхіол з ознаками паренхіматозної дистрофії та гіперсекреторної активності, з протяжними полями десквамативних змін та з помірною кількістю

змішаного ексудату у просвіті, який сформований слизом, тканинним детритом, нитками фібрину, серед якого дифузно розташовані нейтрофільні гранулоцити, лімфоплазмочитарні

клітинні елементи, макрофаги (рис. 6). Відмічений перибронхіально та інтєральвеолярно виражений інтєрстиційний набряк та реактивна гіперплазія лімфоїдних фолікулів.

Таким чином, морфологічна картина через 21 день свідчила на користь розрешення брон-

хопневмонії з організацією гострих перибронхіальних та альвеолярних абсцесів.

Через 28 днів гістоархітектоніка органа порушена за рахунок ознак організації пневмонії, переважно із фіброзом паренхіми, склерозуванням та гіалінозом судин (рис. 7).

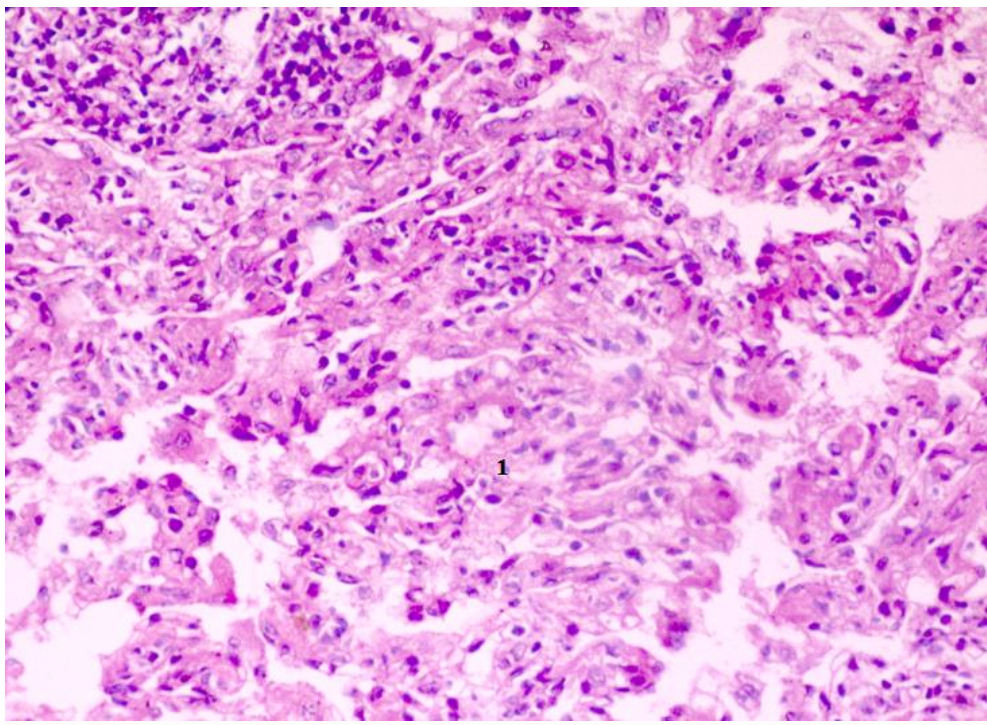


Рис. 6. Ознаки паренхіматозної дистрофії та гіперсекреторної активності слизової оболонки бронхів та бронхіол; нитки фібрину (1). Забарвлення гематоксиліном та еозином. $\times 40$.

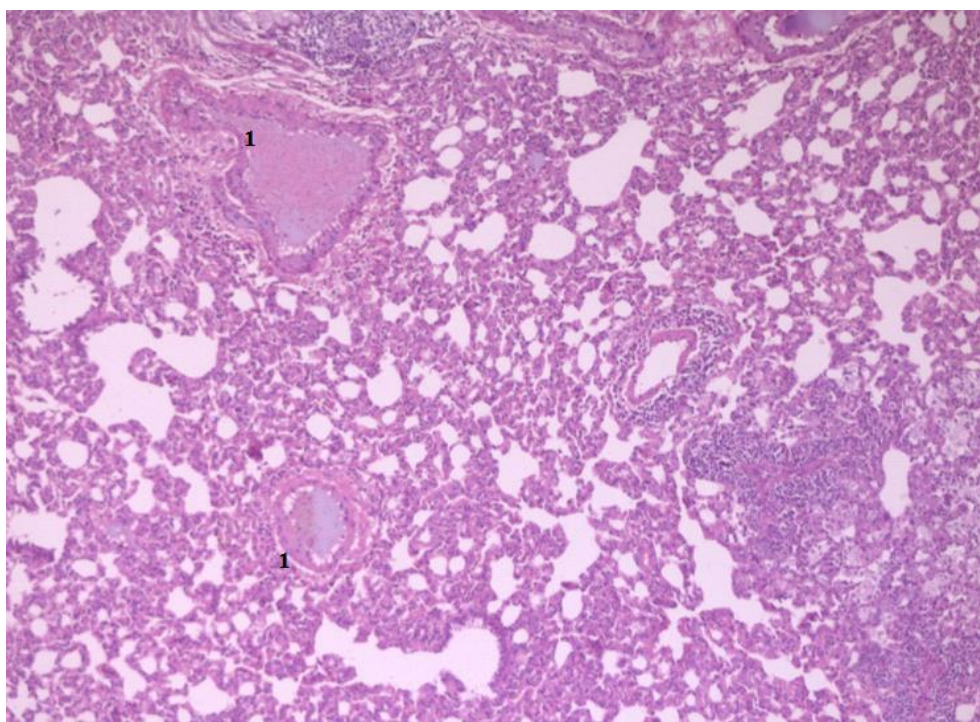


Рис. 7. Стінка судин набрякла, фіброз, у просвіті накопичення еозинофільних щільних мас, відкладання гіаліну (1). Забарвлення гематоксиліном та еозином. $\times 10$.

Відзначалося нерівномірне повнокрів'я судин мікроциркуляторного русла. Стінка судинних структур середнього та дрібного калібру потовщена переважно за рахунок набряку та осередків накопичення еозинофільних щільних мас, що відповідало формуванню фіброзу та відкладанню судинного гіаліну. Паренхіма легенів з явищами дистелектазів: переважали ателектастично змінені ділянки (з повним перекриттям

альвеолярних просвітів); міжальвеолярні перетинки набрякли, інфільтровані лімфоцитами, нейтрофілами, однак інфільтрація меншої щільності ніж через 14 і 21 день, з ознаками фіброblastичної активності з появою фібрилярної сітки у переважній більшості міжальвеолярних перетинок, що свідчило на користь їх фіброзування та відповідало ініціальній фазі карніфікації легенів (рис. 8).

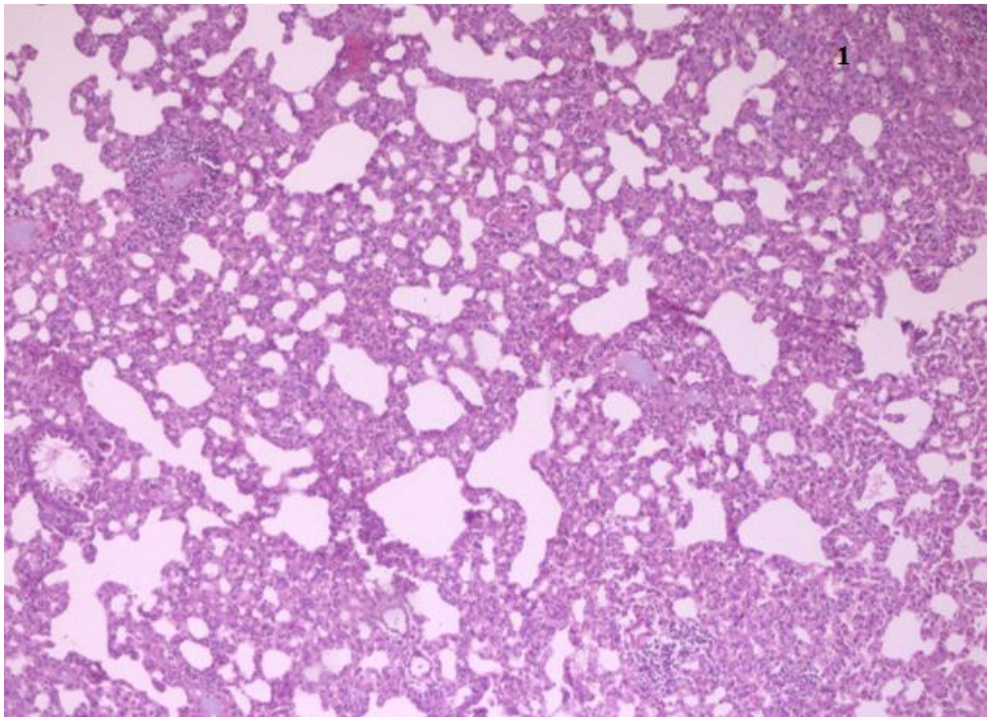


Рис. 8. Фіброзування – ініціальна фаза карніфікації легенів (1). Забарвлення гематоксилином та еозином. $\times 10$.

У альвеолах залишковий гнійний ексудат з нитками фібрину; емфізематозно дилатованих альвеол менше за площею, порівняно з тканинними зразками через 7, 14 і 21 день. Відмічено реактивні зміни епітеліоцитів I та II типів, що проявлялися клітинною гіперплазією та проліферативною активністю та відображало процес репаративної регенерації. Зони абсцесів практично не визначалися.

Слизова оболонка бронхів та бронхіол з ознаками паренхіматозної дистрофії та гіперсекреторної активності, з протяжними полями десквамативних змін та невеликою кількістю змішаного ексудату. Перибронхіально та у зонах фіброзних змін наявні ділянки хронічного продуктивного запального процесу із формуванням резорбтивних гранульом.

Отже, патогістологічна картина на 28 день свідчила на користь розрішення бронхопневмонії з організацією у вигляді фіброзу паренхіми та осередками гіалінозу судин.

Через 56 днів гістоархітектоніка органа порушена за рахунок ознак хронічної пневмонії, переважно із фіброзом паренхіми, склерозуван-

ням та гіалінозом судин, формуванням хронічних абсцесів/карункулів легенів. Морфологічними відзнаками були зони карніфікації (щільного фіброзування) із ділянками формування хронічних абсцесів легенів пневмоніогенного походження зі сформованою сполучнотканиною капсулою (рис. 9).

Стінка судинних структур середнього та дрібного калібру потовщена переважно за рахунок набряку, фіброзу та осередків накопичення еозинофільних щільних мас (судинного гіаліну). Окремі судини з повною облітерацією просвіту. По ходу судинних структур, у міжальвеолярних перетинках, перибронхіальній тканині наявні безперервні поля хронічного продуктивного запального процесу із осередками формування резорбтивних гранульом (рис. 10).

Стінка бронхів та бронхіол різко потовщена за рахунок фіброзу середнього шару, дистрофічно-атрофічних змін вийчастого епітелію та нерівномірного розташування келиховидних клітин, що морфологічно є відображенням хронічного порушення (недостатності) дренажної функції бронхіального дерева.

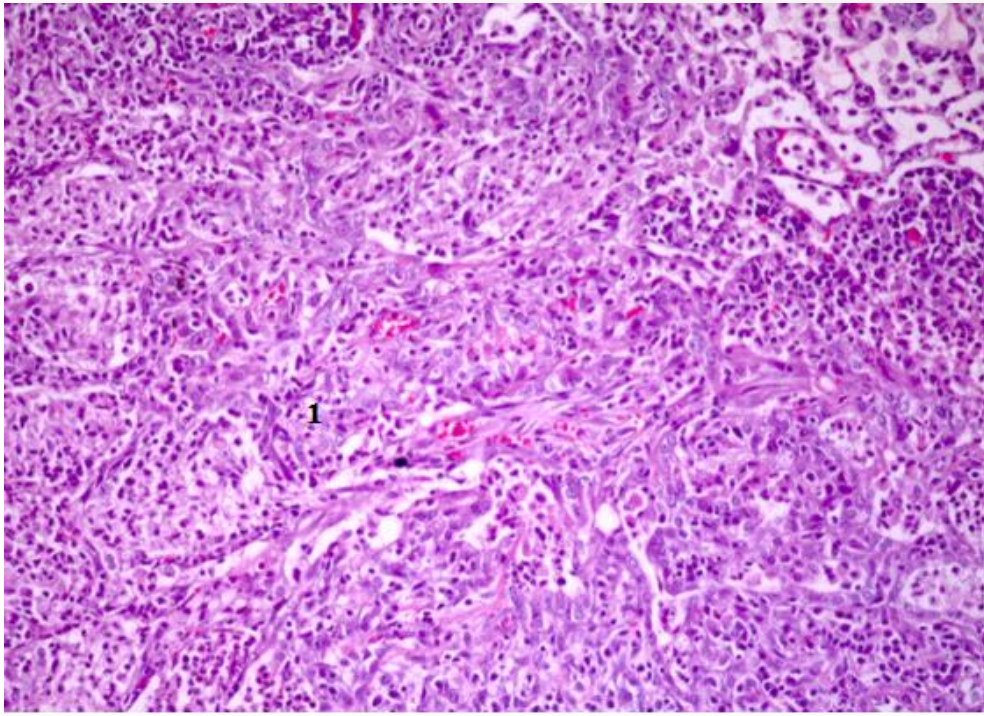


Рис. 9. Зони карніфікації – щільного фіброзування (1). Забарвлення гематоксиліном та еозином. ×20.

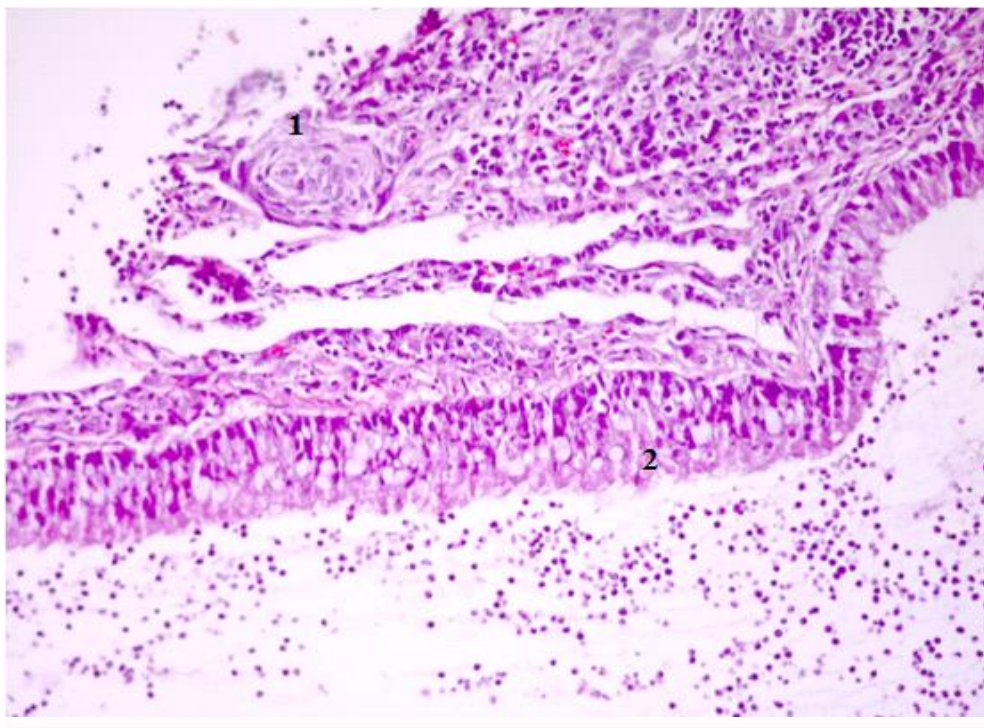


Рис. 10. Безперервні поля хронічного продуктивного запального процесу із осередками формування резорбтивних гранулом (1). Потовщення стінки бронху, фіброз середнього шару, дистрофічно-атрофічні зміни війчастого епітелію (2). Забарвлення гематоксиліном та еозином. ×20.

Таким чином, морфологічна картина на 56 день свідчила на користь карніфікації легенів на фоні хронічної пневмонії із хронічними абсцесами.

Найбільш поширеною формою гострого ураження легенів, у тому числі і при вірусній пневмонії, є ураження альвеол, що гістологічно має дифузний характер – «шокова легеня» або

ГРДС [6]. Початкова стадія характеризується гострим пошкодженням ендотелію та слизової оболонки з підвищенням проникності судин (ексудативна фаза). Її розвиток у нашому спостереженні спостерігався вже на 7-у добу з максимумом явищ гострого запалення – на 14-у. Альвеолярні стінки характеризувалися інтерстиціальним та внутрішньоальвеолярним набряком з різною кількістю крововиливів та відкладенням фібрину, гіалінозом. Легеневі мікросудини містили фібринові тромби. Морфологічна ознакою ексудативної фази є утворення гіалінових мембран – еозинофільних білкових ексудатів на поверхні альвеоли [6], що було відзначено і у даному дослідженні. Також відмічена гіперплазія пневмоцитів II типу, які мали виражену цитологічну атипію зі збільшеним, гіперхроматичними ядрами та фігурами мітозу.

Ексудативна фаза зазвичай триває від 3 до 7 днів і змінюється проліферативною фазою, основною ознакою якої є активна проліферація фібробластів, що з часом поширюється на альвеолярні простори [6]. Ці зміни повною мірою також присутні при даній моделі (на 14-у добу спостереження). На цій стадії запалення не розрішалося, а прогресувало до наступної – фіброзної стадії, яка відмічена на 21-28 добу та супроводжувалася реконструкцією легеневої паренхіми з розвитком фіброзу, а у подальшому – карніфікації легень. Отже, в цілому, отримані дані збігалися з патоморфологічними проявами гострого ураження легень у людей.

Основною гістопатологічною знахідкою при дослідженні матеріалу загиблих від коронавірусних інфекцій (SARS) виявилися розсіяні мононуклеарні клітини, що інфільтрують легеневий інтерстицій [11]. У паренхімі виявлялися внутрішньоальвеолярні крововиливи, гнійне запалення та організована пневмонія. У даному дослідженні також відмічена активна моноцитарно-лімфоцитарна інфільтрація.

Симптоми, пов'язані з COVID-19, різноманітні, починаючи від легких симптомів верхніх дихальних шляхів і закінчуючи важким гострим респіраторним дистрес-синдромом [5, 7]. Дані попередніх коронавірусних інфекцій, таких як важкий ГРДС та респіраторний синдром Близького Сходу, а також нові дані пандемії COVID-19 говорять про те, що після зараження CoV-2 можуть бути суттєві фіброзні наслідки [6, 12]. Однак, роль антифібротичної терапії та наукове обґрунтування її застосування недостатньо визначені. Антифібротична терапія може мати значення для запобігання важкому COVID-19 у пацієнтів з ідіопатичним легеневим фіброзом та, можливо, лікувати важкий COVID-19 у пацієнтів без такого [12, 13]. У наших дослідження показана динаміка розвитку фіброзу при експериментальній аспіраційній пневмонії. Активація фібробластів та поява ніжної фібрилярної сітки у

міжальвеолярних перетинках було відмічено на 14-й день, у подальшому явища фіброзу легень прогресували. Отже, запропонована модель може бути використана для опробування заходів антифібротичної терапії.

У пацієнтів, які померли від дихальної недостатності, пов'язаної з COVID-19, гістологічна картина в легенях представляла собою дифузне альвеолярне пошкодження з інфільтрацією периваскулярних Т-клітин, наявні ознаки важкого ендотеліального ушкодження [14]. Гістологічний аналіз легневих судин у пацієнтів з COVID-19 показав поширений тромбоз з мікроангіопатією. Аналогічні дані отримано у наших дослідженнях. Уже на 7-у добу відзначалося повнокрів'я судин мікроциркуляторного русла міжальвеолярних перетинок із вогнищевим мікротромбозом, складж еритроцитів, фокальні діapedезні крововиливи. На 21-у добу було відмічено спадання судин з ішемією паренхіми; стінка судин середнього та дрібного калібру потовщувалася за рахунок набряку та осередків накопичення щільних еозинофільних мас з формуванням фіброзу та відкладенням судинного гіаліну.

Особливістю COVID-19 є виражена активація альвеолярних макрофагів і епітеліальних клітин легень, які виділяють прозапальні цитокини [15]. IL-6, TNF α і IL-1 β збільшують експресію молекул клітинної адгезії і васкулоендотеліального фактору росту (VEGF), тим самим збільшуючи проникність ендотелію легень і знижуючи бар'єрну захист, що робить можливим поширення вірусу і збільшує інфільтрацію нейтрофілів і запальних моноцитів. Останні викликають синдром «цитокинового шторму» [15, 16]. Завдяки реакціям гострої фази запалення активуються тромбоцити, збільшується вироблення фібриногену та інших протромботичних факторів, що активує згортання крові. Поєднання гострого пошкодження легень з дисбалансом гемостазу складає основу подвійної «травми легень» [16]. У моделі аспіраційної пневмонії присутні прояви гострої фази запалення, але ознак гіперреактивності вони не набували. Це обґрунтовує можливість подальшого вдосконалення моделі шляхом використання чинників, що викликають гіперімунне запалення, наприклад, – бактеріальних ліпополісахаридів [17].

Викладене також обґрунтовує можливість застосування препаратів, здатних зменшити запалення, набряк і активацію клітин, у тому числі, інтерферонів, кортикостероїдів або моноклональних антитіл (наприклад, тоцілізумабу) [18].

Крім важкої пневмонії, COVID-19 шляхом активації утворення прозапальних цитокінів та пошкодження ендотеліальних клітин мозку, нейронів, глії, структур гематоенцефалічного бар'єру спричиняє неврологічні розлади, включаючи інсульт, психологічний стрес та нейрозапалення [19]. Враховуючи зміни поведінки тва-

рин, що були відмічені з 21-ї доби у вигляді зниження орієнтовно-рухової активності та грумінгу модель аспіраційної пневмонії може сприяти вивченню впливу гострого легеневого запалення на пошкодження структури та функції головного мозку, що може мати окреме значення для розробки відповідної патогенетичної терапії.

Висновки

1. Морфологічна картина при експериментальній аспіраційній бронхопневмонії через 7 діб свідчила про розвиток гострої стадії ексудативного запалення з повнокрів'ям судин, мікротромбозом, дислектазами, гіперплазією альвеолоцитів II типу.

2. Морфологічна картина через 14 діб свідчила про розвиток проліферативної стадії з гіперплазією альвеолоцитів, епітелію бронхів, а також фіброblastів з формуванням гострих перибронхіальних та альвеолярних абсцесів

3. Через 21 добу відмічено розвиток фіброзування легень з організацією гострих периброн-

хіальних та альвеолярних абсцесів, перибронхіально та інтеральвеолярно виражений інтерстиційний набряк та реактивна гіперплазія лімфоїдних фолікулів змішаного характеру.

4. Через 28 діб бронхопневмонія організувалася у вигляді фіброзу паренхіми, ділянок хронічного продуктивного запалення із формуванням резорбтивних гранулом; осередків гіалінозу судин. Ці явища прогресували до розвитку щільного фіброзування (карніфікації) з ділянками хронічних абсцесів зі сформованою сполучнотканинною капсулою; судинного гіалінозу.

Перспективи подальших розробок

Планується продовження досліджень для розробки напрямків експериментальної патогенетичної терапії виявлених порушень.

Інформація про конфлікт інтересів

Потенційних або явних конфліктів інтересів, що пов'язані з цим рукописом, на момент публікації не існує та не передбачається.

Літературні джерела

References

1. World Health Organization. Coronavirus disease (COVID-19) outbreak. Available on: <https://www.who.int>.

2. Qu L, Li J, Ren H. COVID-19: the epidemiology and treatment. *Br J Hosp Med (Lond)*. 2020 Oct 2;81(10):1-9. doi: 10.12968/hmed.2020.0580.

3. COVID-19 Dashboard by the Center for Systems Science and Engineering (CSSE) at Johns Hopkins University. Available on: <https://www.arcgis.com/apps/opsdashboard/index.html#/>.

4. Lu R, Zhao X, Li J, Niu P, Yang B, Wu H, Wang W, Song H. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet*. 2020 Feb 22;395(10224):565-574. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30251-8.

5. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, Zhang L, Fan G. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020 Feb 15;395(10223):497-506. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.

6. Suster S, Moran AC. *Biopsy interpretation of the lung*. 1st ed. Lippincott Williams & Wilkins, Wolters Kluwer; 2013. 417 p.

7. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, Wang B, Xiang H, Cheng Z, Xiong Y, Zhao Y, Li Y, Wang X, Peng Z. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020 Mar 17;323(11):1061-1069. doi: 10.1001/jama.2020.1585.

8. Chung M, Bernheim A, Mei X, Zhang N, Huang M, Zeng X, Cui J, Xu W, Yang Y, Fayad ZA,

Jacobi A, Li K, Li S, Shan H. CT Imaging Features of 2019 Novel Coronavirus (2019-nCoV). *Radiology*. 2020 Apr;295(1):202-207. doi: 10.1148/radiol.2020200230.

9. Cai A, McClafferty B, Benson J, Ramgobin D, Kalayanamitra R, Shahid Z, Groff A, Aggarwal CS, Patel R, Polimera H, Vunnam R, Golamari R, Sahu N, Bhatt D, Jain R. COVID-19: Catastrophic Cause of Acute Lung Injury. *S D Med*. 2020 Jun;73(6):252-260. PMID: 32580257.

10. Kubyshkin AV, Fomochkina II. [Elastolytic activity of bronchoalveolar lavage in modeling the inflammatory process in the lungs]. *Ukr. Biohim. Zhurn*. 2008;80(1):89-95. Russian.

11. Franks TJ, Chong PY, Chui P, Galvin JR, Lourens RM, Reid AH, Selbs E, McEvoy CP. Lung pathology of severe acute respiratory syndrome (SARS): a study of 8 autopsy cases from Singapore. *Hum Pathol*. 2003;34:743-748. doi: 10.1016/s0046-8177(03)00367-8.

12. George PM, Wells AU, Jenkins RG. Pulmonary fibrosis and COVID-19: the potential role for antifibrotic therapy. *Lancet Respir Med*. 2020 Aug;8(8):807-815. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30225-3.

13. Ojo AS, Balogun SA, Williams OT, Ojo OS. Pulmonary Fibrosis in COVID-19 Survivors: Predictive Factors and Risk Reduction Strategies. *Pulm Med*. 2020 Aug 10;2020:6175964. doi: 10.1155/2020/6175964.

14. Ackermann M, Verleden SE, Kuehnel M, Haverich A, Welte T, Laenger F, Vanstapel A, Werlein C, Stark H, Tzankov A, Li WW, Li VW, Mentzer SJ, Jonigk D. Pulmonary Vascular Endo-

thelialitis, Thrombosis, and Angiogenesis in Covid-19. *N Engl J Med.* 2020 Jul 9;383(2):120-128. doi: 10.1056/NEJMoa2015432.

15. Polidoro RB, Hagan RS, de Santis Santiago R, Schmidt NW. Overview: Systemic Inflammatory Response Derived From Lung Injury Caused by SARS-CoV-2 Infection Explains Severe Outcomes in COVID-19. *Front Immunol.* 2020 Jun 26;11:1626. doi: 10.3389/fimmu.2020.01626.

16. Alharthy A, Faqih F, Memish ZA, Karakitsos D. Lung Injury in COVID-19-An Emerging Hypothesis. *ACS Chem Neurosci.* 2020 Aug 5;11(15):2156-2158. doi: 10.1021/acchemneuro.0c00422.

17. Rogovyy YuE, Kopchuk TG, Filipova LO, Dikal MV. [Pathogenesis of violations of the functional and biochemical state of the kidneys in the

development of aseptic fever]. *Modern problems of science and education.* 2014;2. Available on: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=12915>. Russian.

18. Gallelli L, Zhang L, Wang T, Fu F. Severe Acute Lung Injury Related to COVID-19 Infection: A Review and the Possible Role for Escin. *J Clin Pharmacol.* 2020 Jul;60(7):815-825. doi: 10.1002/jcph.1644.

19. Kempuraj D, Selvakumar GP, Ahmed ME, Raikwar SP, Thangavel R, Khan A, Zaheer SA, Iyer SS, Burton C, James D, Zaheer A. COVID-19, Mast Cells, Cytokine Storm, Psychological Stress, and Neuroinflammation. *Neuroscientist.* 2020 Oct-Dec;26(5-6):402-414. doi: 10.1177/1073858420941476.

Зяблицев С.В., Пенський П.Ю., Литвинець М.Л., Ковальова А.В., Саламаха О.О. Динаміка морфологічних проявів розвитку експериментальної гострої аспіраційної бронхопневмонії.

РЕФЕРАТ. Актуальність. На даний час існує потреба у створенні експериментальної моделі для відтворення основних патогенетичних механізмів COVID-асоційованого ушкодження легень. Першим етапом такої моделі може бути відтворення гострої аспіраційної бронхопневмонії у щурів. **Мета.** Вивчити динаміку морфологічних змін у легенях при розвитку експериментальної гострої аспіраційної бронхопневмонії. **Методи.** Групі лабораторних щурів лінії Вістар (n=25) з повним дотриманням біоетичних норм під тіопенталовим знеболюванням було проведено оперативне втручання з введенням у трахею стерильної капронової нитки довжиною 2,5 см та товщиною 0,2 мм на глибину 2,5 см. У контрольну групу увійшло 5 хібнооперованих тварин. На 7, 14, 21, 28 і 56 добу тварин виводили з експерименту, робили патоморфологічні дослідження із забарвленням серійних зрізів гематоксилін-еозином. **Результати.** На 7 добу морфологічна картина свідчила про розвиток гострої стадії ексудативного запалення з повнокров'ям судин, мікротромбозом, дислектазами, гіперплазією альвеолоцитів II типу. Через 14 діб формувалася проліферативна стадія з гіперплазією альвеолоцитів, епітелію бронхів, а також фіброblastів з формуванням гострих перибронхіальних та альвеолярних абсцесів. Через 21 добу відмічено розвиток фіброзування легень з організацією гострих перибронхіальних та альвеолярних абсцесів, перибронхіально та інтеральвеолярно виражений інтерстиційний набряк та реактивна гіперплазія лімфоїдних фолікулів змішаного характеру. Через 28 діб бронхопневмонія організувалася у вигляді фіброзу паренхіми, ділянок хронічного продуктивного запалення із формуванням резорбтивних гранульом; осередків гіалінозу судин. На 56 добу ці явища прогресували до розвитку щільного фіброзування (карніфікації) з ділянками хронічних абсцесів зі сформованою сполучнотканинною капсулою, розвитком судинного гіалінозу. **Підсумок.** Таким чином, модель гострої аспіраційної бронхопневмонії відтворює динаміку морфологічних проявів гострого пошкодження легень, що складає основу для відпрацювання напрямків патогенетичної терапії.

Ключові слова: аспіраційна бронхопневмонія, гостре запалення, фіброз.

Зяблицев С.В., Пенский П.Ю., Литвинец М.Л., Ковальова А.В., Саламаха А.А. Динамика морфологических проявлений развития экспериментальной острой аспирационной бронхопневмонии.

РЕФЕРАТ. Актуальность. В настоящее время существует потребность в создании экспериментальной модели для воспроизведения основных патогенетических механизмов COVID-ассоциированного повреждения легких. Первым этапом такой модели может быть воспроизведения острой аспирационной бронхопневмонии у крыс. **Цель.** Изучить динамику морфологических изменений в легких при развитии экспериментальной острой аспирационной бронхопневмонии. **Методы.** Группе лабораторных крыс линии Вистар (n=25) с соблюдением биоэтических норм под тиопенталовым обезболиванием было проведено оперативное вмешательство с введением в трахею стерильной капроновой нити длиной 2,5 см и толщиной 0,2 мм на глубину 2,5 см. В контрольную группу вошло 5 ложнопериоперированных животных. На 7, 14, 21, 28 и 56 сутки животных выводили из эксперимента, проводили патоморфологические исследования с окраской серийных срезов гематоксилін-еозином. **Результаты.** На 7 день морфологическая картина свидетельствовала о развитии острой стадии экссудативного воспаления с полнокровием сосудов,

микротромбозом, дислектазами, гиперплазией альвеолоцитов II типа. Через 14 дней формировалась пролиферативная стадия с гиперплазией альвеолоцитов, эпителия бронхов, а также фибробластов с формированием острых перибронхиальных и альвеолярных абсцессов. Через 21 день отмечено развитие фиброзирование легких с организацией острых перибронхиальных и альвеолярных абсцессов, перибронхиально и интеральвеолярно выраженный интерстициальный отек и реактивная гиперплазия лимфоидных фолликулов смешанного характера. Через 28 дней бронхопневмония организовалась в виде фиброза паренхимы, участков хронического продуктивного воспаления с формированием резорбтивных гранул; участков гиалиноза сосудов. На 56 день эти явления прогрессировали до развития плотного фиброзирования (карнификации) с участками хронических абсцессов со сформированной соединительнотканной капсулой, развитием сосудистого гиалиноза. **Заключение.** Таким образом, модель острой аспирационной бронхопневмонии воспроизводит динамику морфологических проявлений остро поврежденного легких, что составляет основу для отработки направлений патогенетической терапии.

Ключевые слова: аспирационная бронхопневмония, острое воспаление, фиброз.