

Д.С. Зябліцев

Національний медичний
університет імені О.О. Бого-
мольця,
Київ

Надійшла: 26.11.2021

Прийнята: 22.12.2021

DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2021.4.48-55>

УДК: [616.233+616.24-002-003]-089.816

МОРФОГЕНЕЗ ЛЕГЕНЕВОГО ПОШКОДЖЕННЯ ПРИ ЛПОПОЛІСАХАРИД-ІНДУКОВАНИЙ ГОСТРІЙ АСПРАЦІЙ-НИЙ БРОНХОПНЕВМОНІЇ

Ziablitsev D.S. ✉ Morphogenesis of pulmonary damage in lipopolysaccharide-induced acute aspiration bronchopneumonia.

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine.

ABSTRACT. Background. The morphogenesis of pulmonary injury during coronavirus (SARS-CoV-2) infection has not been fully established, which dictates the need for experimental reproduction of the key pathogenetic mechanisms of acute respiratory distress syndrome (ARDS) and pulmonary fibrosis. **Objective.** To study the morphogenesis of pulmonary injury during the development of lipopolysaccharide-induced acute aspiration bronchopneumonia in experiment. **Methods.** To simulate pneumonia in Wistar rats (n=29), in compliance with bioethical standards, one and two days before the operation, a solution of lipopolysaccharide (LPS; "MEDGAMAL") was injected intraperitoneally at a dose of 25 mg/100 g of body weight. During the operation, a sterile nylon thread and 50 µl of LPS solution at a dose of 1.25 mg/100 g of body weight were injected endotracheally. On 1st, 3rd, 5th, 7th and 14th days, 3 animals were taken out of the experiment. Serial paraffin sections were stained with hematoxylin and eosin; examined and photographed. **Results.** Mortality within 14 days was 44.8%; the animals had cyanosis, distant wheezing, crepitation symptom. Within an hour after the administration of LPS, hyperimmune inflammation was formed with the development of ARDS. In the future, the damage of the vessels of the microvasculature, the lung parenchyma, in the form of areas of emphysema with ruptures of the interalveolar membranes with their pronounced leukocytic infiltration and the development of hemorrhagic pneumonia on the 3rd day progressed. Signs of purulent inflammation appeared on the 5th day in the form of purulent peribronchial abscesses. From 5-7 days, reactive hyperplasia of lymphoid follicles, active fibrosis of the bronchi and pulmonary parenchyma, and vascular hyalinosis were noted. On the 14th day, there were signs of chronic productive inflammation with the development of pulmonary fibrosis and vascular sclerosis. **Conclusion.** Comparison of the obtained data with those available in the literature makes it possible to draw a certain analogy between the development of this model of bronchopneumonia and the development of a pathological process in the lungs during SARS-CoV-2 infection.

Key words: lipopolysaccharide, experimental pneumonia, morphogenesis.

Citation:

Ziablitsev DS. [Morphogenesis of pulmonary damage in lipopolysaccharide-induced acute aspiration bronchopneumonia]. Morphologia. 2021;15(4):48-55. Ukrainian.

DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2021.4.48-55>

✉ e-mail: denis898@ukr.net

© Dnipro State Medical University, «Morphologia»

Вступ

Коронавірус, що викликає важкий гострий респіраторний синдром (Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 SARS-CoV-2) ушкоджує майже всі системи і органи організму людини із найбільшим ураженням бронхолегеневої системи [1]. Вже на ранній стадії формується гіперімунне дифузне ексудативне запалення з руйнуванням альвеол, пошкодженням ендотелію, розвитком синдрому капілярного витoku, що дістало назву гострого респіраторного дистрес-синдрому (ГРДС) [2]. На цій стадії може наступати летальний вихід внаслідок гострої дихальної недостатності, але у більшості випадків гостра

ексудативна стадія переходить у проліферативну з розвитком дифузного легеневого фіброзу.

Морфогенез легеневого пошкодження при інфікуванні SARS-CoV-2 до кінця не встановлений, що диктує необхідність експериментального відтворення ключових патогенетичних механізмів ГРДС та легеневого фіброзу [3]. Крім того, застосування тваринних моделей пневмонії дозволить обґрунтувати та випробувати нові методи лікування [4, 5].

Для відтворення експериментальної пневмонії найбільш часто застосовують бактеріологічні моделі з аспірацією гноєридних мікроорганізмів [6]. Ендотрахеальне введення

білим шурам суспензії *Stafilococcus aureus* (еталонний штаб 209P) призводило до розвитку гострих запальних та деструктивних процесів у легенях з дифузними геморагіями, гіперемією, нейтрофільно-макрофагальною ексудацією та відкладанням фібрину [7].

Іншим напрямком є використання бактеріального ліпоплісахариду (ЛПС), який може індукувати гостре ексудативно-альтеративне запалення легень [8]. Показано, що у шурів ендотрахеальна ін'єкція ЛПС (2 мг/кг) супроводжувалася вираженим запаленням і набряком легень та поліморфно-ядерною лейкоцитарною інфільтрацією [9].

Необхідно зазначити, що системне введення ЛПС супроводжується гарячкою та розвитком системної запальної відповіді (СЗВ), що опосередковане активацією Толл-подібних рецепторів (TLR-4), експресією генів прозапальних цитокінів і прооксидантних білків із залученням транскрипційного ядерного фактора капа В (NF- κ B) [10].

Мета. Вивчити морфогенез легеневого пошкодження при розвитку ліпоплісахарид-індукованої гострій аспіраційній бронхопневмонії в експерименті.

Матеріали та методи

Моделювання гострої бронхопневмонії було здійснено за раніше описаною методикою [11] з додатковим введенням ЛПС. Шурам лінії Вістар (n=29) вагою 180-190 г за одну та дві доби до операції внутрішньоочеревенно ввели розчин ЛПС (пірогенал, «МЕДГАМАЛ») у дозі 25 мг/100 г маси тіла. Оперативне втручання було проведено під тіопенталовою анестезією (50 мг/кг) та включало розтин шкіри у проекції трахеї над грудиною по середній лінії; мобілізацію трахеї, введення у трахею через ін'єкційну голку стерильної капронової нитки довжиною 2,5 см та товщиною 0,2 мм на глибину 2,5 см; введення у трахею через інсуліновий шприц 50 мкл розчину ЛПС у дозі 1,25 мг/100 г маси тіла; ушивання операційної рани. У контрольну групу увійшло 5 хибнооперованих тварин.

При виконанні роботи дотримувалися норм та принципів Директиви 2010/63 ЄС з захисту тварин, Гельсінкської декларації (2008) та вимог Закону України «Про захист тварин від жорстокого поводження» (№1759-VI від 15.12.2009). Тварин тримали на стандартному раціоні в умовах віварію. Протягом 14 днів після операції визначали загальний стан тварин, ректальну температуру, ступень ціанозу, наявність задишки, частоту та характер дихання, аускультативні прояви. На 1, 3, 5, 7 та 14 добу спостереження тварин у кількості по 3 особин виводили з експерименту під тіопенталовим наркозом. Розтинали грудну порожнину, легені відсепаровували, фотографували та зважували. Для морфологічних

досліджень 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

Після ендотрахеального введення розчину ЛПС вислуховувалися наростаючі вологі хрипи, дихання ставало утрудненим. Після закінчення дії наркозу тварини лишалися млявими, наростав ціаноз, вислуховувалися дистальні вологі хрипи. Протягом першої години після операції загинуло чотири тварини (13,7%). На 1-3-ю добу після операції всі тварини мали наростаючі виражені хрипи, що були чутні на відстані, з'являвся симптом крепітації, дихання часте (до 96-144 рухів на хвилину), переривчасте, утруднене. На кінець 3-ї доби загинуло сім тварин (24,1%). Тільки після 5-ї доби спостереження було відмічено стабілізування стану тварин, зникали вологі хрипи, але зберігалися ціаноз, загальна млявість, тварини погано доглядали за собою. На 14-у добу загинули ще дві тварини (6,8%). Загальна летальність протягом експерименту склала 44,8%. Вимірювання ректальної температури протягом експерименту показало постійну гіпертерію (37,9-38,8°C).

Макроскопічне секційне дослідження шурів, які загинули протягом години після операції, показало, що легені були набряклими, ціанотичними, мали нашарування фібрину та чисельні внутрішньотканинні геморагії (рис. 1А). Легені шурів, що загинули через 3 доби після операції були повнокровні, темно вишневого кольору з осередками ішемії (рис. 1В). Легені шурів, що загинули через 14 днів були ущільнені, зменшені у розмірі, мали ознаки фіброзу, ателектазу, у паренхімі були наявні вузли сірувато-білого кольору (рис. 1С). Описані зміни спостерігалися у легенях симетрично.

Гістологічне дослідження препаратів легень через 1 добу після моделювання пневмонії показало повнокров'я судин мікроциркуляторного русла міжальвеолярних перетинок із вогнищевим мікротромбозом, місцями ектазії венул (рис. 2А). У просвіті судин наявні ознаки крайового стояння лейкоцитів, подекуди сладж еритроцитів та фокальні діapedезні крововиливи; стінки судин середнього та дрібного калібру набрякли.

Стінка бронхів інфільтрована переважно лімфоцитами, з домішкою мононуклеарів та нейтрофільних гранулоцитів. Слизова оболонка бронхів та бронхіол мала ознаки гіперсекреторної активності за рахунок гіперплазії респіраторного війкового епітелію та келиховидних клітин з паренхіматозною дистрофією, осередками десквамації та помірною кількістю ексудату у просвіті (рис.

2В). Ексудат сформований слизом з елементами крові, переважно еритроцитами. Перибронхіально виражений інтерстиціальний набряк. У паренхімі легенів осередки

емфізематозно дилатованих альвеол зі стоншенням та розривами міжальвеолярних перетинок. Відмічена гіперплазія альвеолоцитів II порядку.

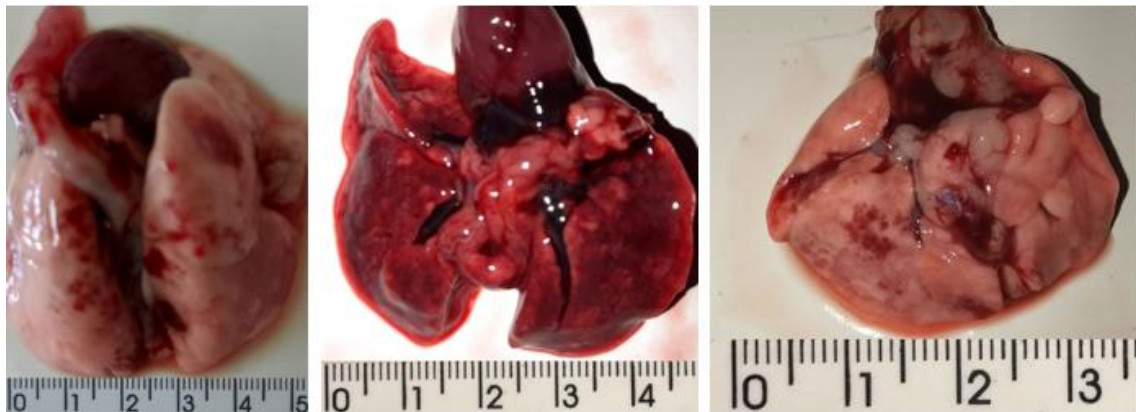


Рис. 1. Макроскопічне секційне дослідження легень щурів, що загинули на різні терміни після відтворення експериментальної пневмонії з введенням у трахею капронової нитки та розчину ліпополісахариду. 1 година: набряк, ціаноз, чисельні внутрішньотканинні крововиливи (А); 3 доби: повнокров'я, осередки ішемії (В); 14 доба: легені щільні, мають вузли, паренхіма ціанотична (С).

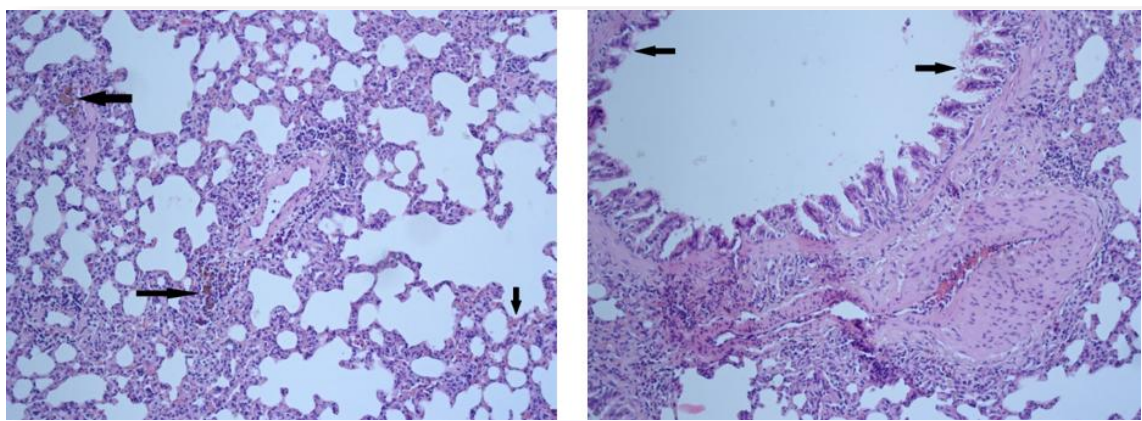


Рис. 2. Мікропрепарати легені щура. Експериментальна пневмонія, 1-а доба. Забарвлення гематоксилін-еозин. $\times 100$. А. Повнокров'я та ектазія судин міжальвеолярних перетинок із вогнищевим мікротромбозом (показано стрілками); емфізематозно розширені альвеоли, розриви міжальвеолярних перетинок. В. Ознаки гіперсекреторної активності слизової оболонки бронхів та бронхіол, гіперплазія війкового епітелію та келиховидних клітин (показано стрілками); паренхіматозна дистрофія, осередки десквамації та помірна кількість ексудату у просвіті.

Через 3 доби гістоархітектоніка органу була частково порушена за рахунок осередків ателектазів, виражених ознак набряку, як у проміжній речовині, так і з випотом у просвіт збережених альвеол (рис. 3А). Кількість емфізематозних структур у порівнянні з попереднім терміном знижена. Відмічені раніше порушення мікроциркуляторного русла у вигляді мікротромбозу та ектазії венул мали виражену тенденцію до наростання. Слизова оболонка бронхів та бронхіол мала ознаки гіперсекреторної активності, паренхіматозної дистрофії з осередками десквамації. Перибронхіально та інтеральвеолярно виражений інтерстиціальний набряк та реактивна гіперплазія лімфоїдних фолікулів змішаного ха-

рактеру (рис. 3В). У паренхімі легень переважали явища дистелектазів з, подекуди, повним перекриттям альвеолярних просвітів; міжальвеолярні перетинки набрякли, інфільтровані лімфоцитами, нейтрофілами; у альвеолах ексудат серозно-геморагічного характеру із домішками лейкоцитів. Відмічена гіперплазія епітеліоцитів I і II порядків.

На 5 добу до зазначених вище порушень судин мікроциркуляторного русла додавалися ознаки крайового стояння лейкоцитів у просвіті судин, сладжу еритроцитів (рис. 4А). Паренхіма з явищами дистелектазів: ділянки ателектазу чергувалися з ділянками емфіземи. Міжальвеолярні перетинки в зонах ателектазу набрякли, інфільтровані лімфоцитами і

нейтрофілами, у альвеолах серозно-геморагічний екссудат з домішками гною. Відмічена гіперплазія епітеліоцитів I і II порядку. Частина бронхіол з ознаками порушення цілості їх стінки, з залученням у деструктивний процес прилеглих альвеолярних структур із формуванням осередків

гнійного запалення абсцесів, стінка яких сформована зруйнованими структурами легеневої паренхіми (рис. 4В). Перибронхіально у альвеолах виражений інтерстиційний набряк та реактивна гіперплазія лімфоїдних фолікулів змішаного характеру.

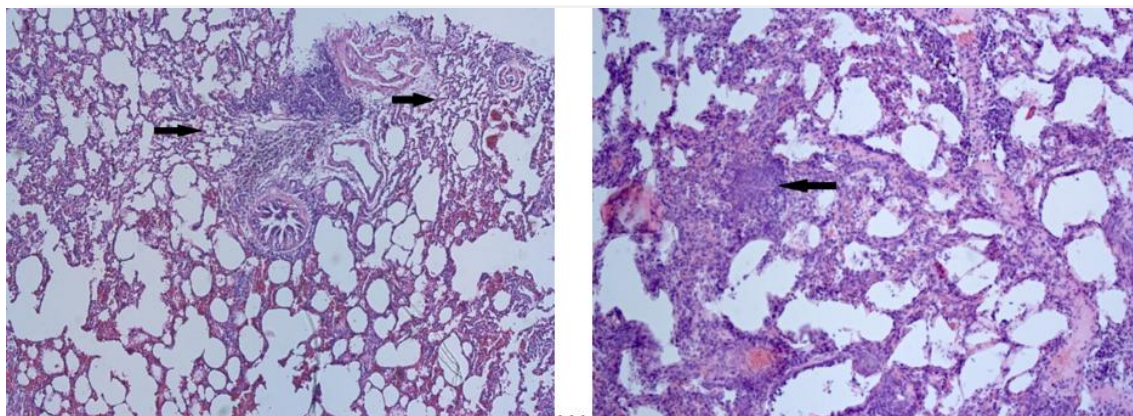


Рис. 3. Мікропрепарати легені щура. Експериментальна пневмонія, 3-я доба. Забарвлення гематоксилін-еозин. Ах50; Вх100. А. Осередки ателектазу з вираженим набряком паренхіми та випотом у просвіті збережених альвеол (показано стрілками); розриви міжальвеолярних перетинок з утворенням крупних осередків емфіземи. В. Реактивна гіперплазія лімфоїдних фолікулів змішаного характеру (показано стрілкою); дифузний набряк паренхіми з нейтрофільно-лімфоцитарною інфільтрацією; у просвіті емфізематозно ділятованих альвеолярних протоків серозно-геморагічний екссудат з домішкою лейкоцитів.

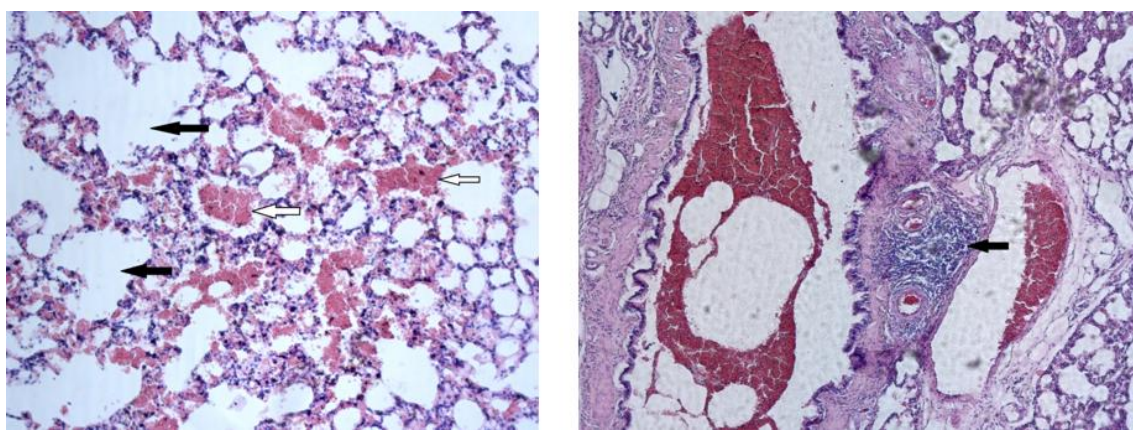


Рис. 4. Мікропрепарати легені щура. Експериментальна пневмонія, 5-а доба. Забарвлення гематоксилін-еозин. х100. А. Повнокров'я судин мікроциркуляторного русла міжальвеолярних перетинок із вогнищевим мікротромбозом, ектазія венул (позначено білими стрілками); емфізематозно дилатовані альвеолярні протоки з розривами перетинок (позначено чорними стрілками). В. Бронхи з деструкцією стінок та формуванням осередку гнійного запалення абсцесу (позначено стрілкою).

На 7 добу у паренхімі легень наростали явища дистелектазів з переважанням ділянок ателектазу з повним перекриттям альвеолярних просвітів, набряклими міжальвеолярними перетинками, інфільтрованими лімфоцитами. У більшості міжальвеолярних перетинок з'явилися ознаки фіброblastичної активності з появою фібрилярної сітки, що вказувало на розвиток фіброзування ініціальної фази карніфікації легенів (рис. 5А). У альвеолах виявлявся серозно-геморагічний екссудат з нитями фібрину та домішкою нейтрофілів.

На 14 день у легенях відзначено зони

щільного фіброзування карніфікації (рис. 6А). У стінках судин середнього та дрібного калібру відмічено фіброз, окремі судини з повною облітерацією просвіту. Дифузно, по ходу судинних структур, наявні безперервні поля хронічного продуктивного запалення. Стінка бронхів та бронхіол різко потовщена за рахунок фіброзу середнього шару, відмічено дистрофічно-атрофічні зміни в'язкого епітелію та нерівномірне розташування келиховидних клітин, що є відображенням недостатності дренажної функції бронхіального дерева. Ці зміни вказували на розвиток хронічної пневмонії

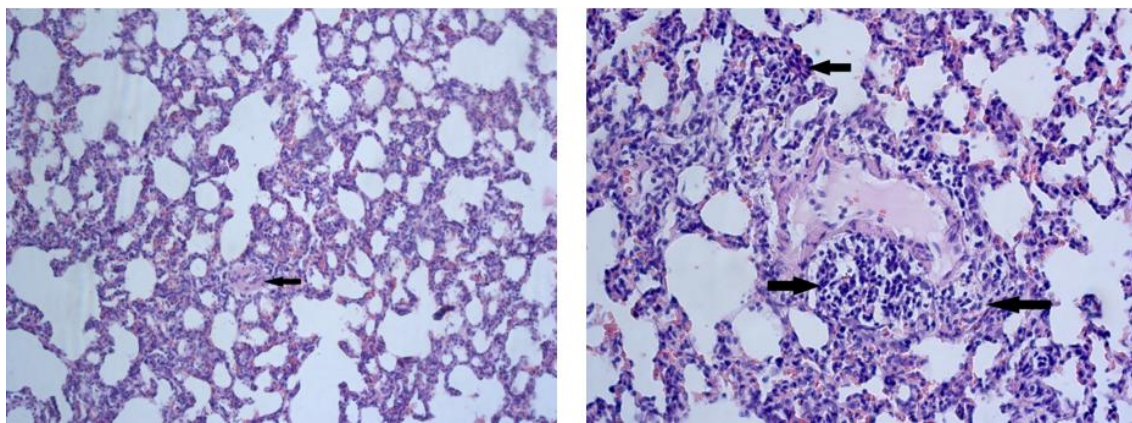


Рис. 5. Мікропрепарати легені щура. Експериментальна пневмонія, 7-а доба. Забарвлення гематоксилін-еозин. А×100; В×200. А. У більшості міжальвеолярних перетинок наявна фібрилярна сітка; гіаліноз судин (позначено стрілкою). В. Перибронхіально та, подекуди, у зонах фіброзних змін (позначено стрілками) зони хронічного продуктивного запалення з формуванням резорбтивних гранульом.

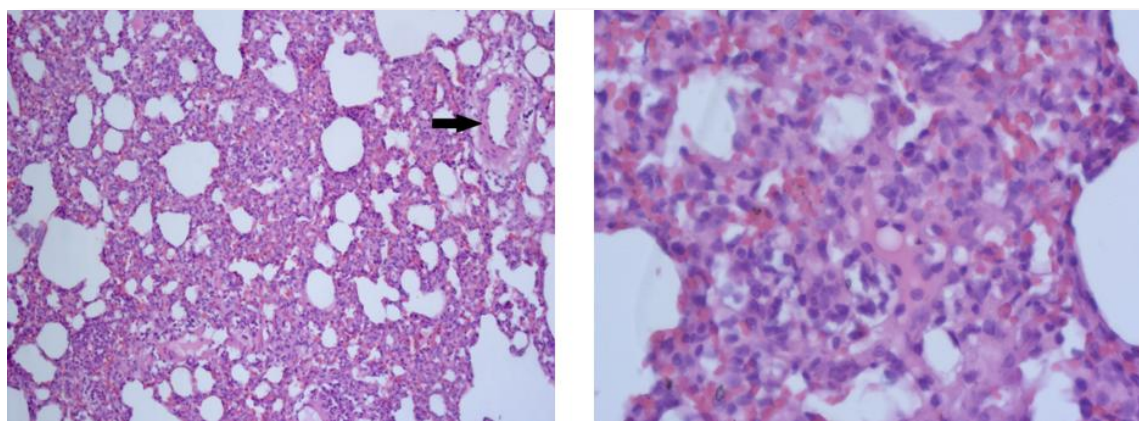


Рис. 6. Мікропрепарати легені щура. Експериментальна пневмонія, 14-а доба. Забарвлення гематоксилін-еозин. А×100; В×400. А. Щільне фіброзування (карніфікація) паренхіми легенів, фіброз судинної стінки (позначено стрілкою). В. Міжальвеолярна перетинка, активне хронічне продуктивне запалення з фіброзом.

Таким чином, встановлено, що застосована модель експериментальної бронхопневмонії з попереднім системним введенням ЛПС та ендотрахеальним введенням стороннього тіла (капронової нитки) і розчину ЛПС, дозволило відтворити гострий запальний процес у легенях, що розвивався стадійно.

Безпосередньо після ендотрахеального введення ЛПС у легенях розвивалося гостре ексудативно-альтеративне запалення, про що свідчили клінічні (вологі хрипи, утруднене дихання, ціаноз) та макроскопічні (набряк і ціаноз легень, чисельні геморагії) ознаки. На тлі системної запальної відповіді, яка була викликана попереднім внутрішньоочеревним введенням ЛПС, ендотрахеальне його введення викликало активну місцеву гістіо-васкулярну реакцію з

підвищенням проникності судин та інтерстиціальним і внутрішньоальвеолярним набряком. Ймовірно, що попередня сенсibiлізація організму ЛПС призводила до бурхливої місцевої гіперімунної реакції у легенях. Розвиток такого патологічного процесу призводив до загибелі 13,7% тварин на цей термін, вочевидь, від гострої дихальної недостатності.

На наш погляд, цю ситуацію можна розглядати як аналог розвитку ГРДС при вірусних інфекціях. Встановлено, що при пневмонії, викликаній SARS-CoV-2, вже на ранній ексудативній стадії спостерігається дифузне альвеолярне пошкодження з руйнуванням паренхіми [2]. Саме розвиток гострого інтерстиціального та альвеолярно набряку легень на тлі імунної гіперреактивності (ГРДС) є голов-

ною причиною смертності при тяжкому перебігу інфекції [12]. У клініці частота ГРДС становила 15,6-31% [1, 13]. Основним патофізіологічним механізмом ГРДС є порушення регуляції легеневої перфузії, що призведе до підвищення проникності мікросудин [14].

У тварин, що вижили, на 1-3 добу патологічний процес продовжував розвиток у напрямку гострого асептичного ексудативно-геморагічного запалення, що мало ознаки гіперімунної реакції з пошкодженням, в першу чергу, судин мікроциркуляторного русла та міжальвеолярних перетинок. Були наявні чисельні діapedезні паренхіматозні крововиливи, геморагічний ексудат у бронхах та альвеолах, рясна лейкоцитарна інфільтрація. На цей термін загинуло 24,1% тварин. Прогресуюче пошкодження судин мікроциркуляторного русла в результаті ЛПС-індукованої гіперімунної відповіді призводило до розвитку гострої геморагічної пневмонії, що було підтверджено макроскопічно (рис. 1B).

У пацієнтів, які померли від дихальної недостатності, пов'язаній з SARS-CoV-2, гістологічна картина в легенях відображала дифузне альвеолярне пошкодження з інфільтрацією Т-клітин, важке ендотеліальне ушкодження, розповсюджений тромбоз та мікроангіопатію [15]. У наших дослідженнях гостре запалення набувало геморагічного характеру з перших годин після введення ЛПС, що прогресувало до 5 доби і, у ряді випадків, було причиною смерті тварин. Активна агрегація тромбоцитів, збільшення утворення фібриногену, факторів згортання крові, пошкодження ендотелію сприяє згортанню крові та тромбоутворенню, що разом із гострим пошкодженням легеневої паренхіми формує так звану «подвійну травму» легень (“dual hit” injury) [16, 17]. На наш погляд, застосування системного та ендотрахеального введення ЛПС, поряд із введенням стороннього тіла у трахею, певним чином моделювало таку «подвійну травму». Морфологічні ознаки свідчили про поєднання прямого пошкодження альвеол активованими нейтрофілами, моноцитами, лімфоцитами з порушеннями гемоциркуляції та утворенням чисельних тромбів.

У тварин, що вижили, на 5-7 добу на тлі інтерстиціального набряку, гіперплазії лімфоїдних фолікулів та емфізематозно змінених альвеол формувалися осередки ателектазу. Відмічене формування перібронхіолярних абсцесів з ознаками гнійного запалення, що вказувало на долучення патогенної флори. Ще при перших дослідженнях SARS-асоційованих легневих пошкоджень були встановлені значна інтерстиціальна мононуклеарна інфільтрація, внутрішньоальвеолярні крововиливи, залучення гнійного запалення та розвиток організованої пневмонії [18].

З іншого боку, з 5-7 доби наростали ознаки репаративних змін: гіперплазії епітелію бронхів та альвеол, формування резорбтивних гранул та фібрилярної сітки. На 14 добу спостереження прояви продуктивного запалення наростали, виявлявся дифузний фіброз паренхіми. У цей період загинуло 6,8% тварин. Макроскопічна картина легень вказувала на розвиток карніфікації легень з вираженим фіброзом і ателектазом (рис. 1C).

Ексудативна фаза при SARS-асоційованому легеневому пошкодженні триває до 7 днів та змінюється проліферативною фазою і, згодом, розвитком фіброзу легень [2]. У нашому дослідженні також виявлені активні ознаки фіброзування з 7 доби, що вказувало на загальну відповідність моделі клінічним дослідженням.

Порівнянні отриманих результатів з аналогічною моделлю, в якій не проводилося системного та ендотрахеального введення ЛПС [11], показало певні відмінності. Введення капронової нитки у трахею супроводжувалося розвитком бронхолегеневого запалення, яке повільно наростало протягом першого тижня спостереження. На другому тижні формувалися перібронхіальні та альвеолярні абсцеси, які на третьому тижні організувалися з наступним (на четвертому тижні) розвитком дифузного фіброзу паренхіми з гіалінозом судин. Летальності тварин у післяопераційному періоді не було. Отже, перебіг аспираційної пневмонії з введенням капронової нитки мав повільний перебіг, не супроводжувався гіперімунною реакцією, геморагічним запаленням, розвитком ГРДС, як це було показано у моделі з введенням ЛПС. Натомість, фіброз паренхіми розвивався за обома моделями з введенням капронової нитки на 21 добу [11], а при застосуванні ЛПС вже на 7 добу.

Висновки

1. Застосування ендотрахеального введення стороннього тіла (капронової нитки) та розчину ЛПС на тлі попереднього внутрішньоочеревинного введення ЛПС дозволило змоделювати гострий ексудативно-геморагічний запальний процес у легенях з летальністю протягом 14 днів на рівні 44,8%.

2. Отримані дані дозволили встановити, що вже в першу годину після введення ЛПС формувалося гіперімунне запалення з розвитком ГРДС. В подальшому прогресувало пошкодження судин мікроциркуляторного русла, паренхіми легень у вигляді ділянок емфіземи з розривами міжальвеолярних перетинок при їх вираженій лейкоцитарній інфільтрації та розвитком на 3 добу геморагічної пневмонії.

3. Ознаки гнійного запалення з'являлися на 5 добу у вигляді перібронхіальних гнійних абсцесів. Разом з цим, з 5-7 доби відмічені реактивна гіперплазія лімфоїдних фолікулів, активне фіброзування бронхів та легеневої паренхіми,

гіаліноз судин. На 14 добу були наявні ознаки хронічного продуктивного запалення з розвитком фіброзу легень та склерозом судин.

4. Співставлення отриманих даних з тими, що наявні у літературі, дозволяють провести певну аналогію розвитку даної моделі бронхопневмонії із розвитком патологічного процесу у легенях при інфікуванні SARS-CoV-2.

Перспективи подальших розробок

Планується продовження досліджень гострої експериментальної бронхопневмонії для обґрунтування нових напрямків патогенетичної терапії гострого респіраторного дистрес-синдрому та фіброзу легень.

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. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, Zhang L, Fan G et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;15(395):10223), 497-506. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5).
2. Suster S, Moran AC. *Biopsy interpretation of the lung*. 1st ed. Lippincott Williams & Wilkins, Wolters Kluwer; 2013. 417 p.
3. Winkler MS, Skirecki T, Brunkhorst FM, Cajander S, Cavillon JM, Ferrer R, Flohé SB, García-Salido A et al. Bridging animal and clinical research during SARS-CoV-2 pandemic: A new-old challenge. *EBioMedicine*, 2021;66:103291. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2021.103291>.
4. Orihuela CJ, Maus UA, Brown JS. Can animal models really teach us anything about pneumonia? *Pro. The European respiratory journal*. 2020;55(1):1901539. <https://doi.org/10.1183/13993003.01539-2019>.
5. Rosa R B, Dantas WM, do Nascimento J, da Silva MV, de Oliveira RN, Pena LJ. In Vitro and In Vivo Models for Studying SARS-CoV-2, the Etiological Agent Responsible for COVID-19 Pandemic. *Viruses*. 2021;13(3):379. <https://doi.org/10.3390/v13030379>.
6. Dietert K, Gutbier B, Wienhold SM, Reppe K, Jiang X, Yao L, Chaput C, Naujoks J et al. Spectrum of pathogen- and model-specific histopathologies in mouse models of acute pneumonia. *PloS one*. 2017;12(11):e0188251. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0188251>.
7. Kubyshkin AV, Novikov NU, Birkun AA, Nesterov EN. [Experimental model of acute lung injury]. *Tavrishesky medico-biological bulletin*. 2012;15(2;3):122-124. Russian.
8. Regeda-Furdychko MM, Regeda SM, Furdychko LO. [Derangement of some immune values in blood at late period of experimental pneumonia and thiotriazolin correction]. *Odessa medical journal*. 2016;155(3):9-11. Ukrainian.
9. Fan Y, Wang J, Feng Z, Cao K, Xu H, Liu J. Pinitol attenuates LPS-induced pneumonia in experimental animals: Possible role via inhibition of the TLR-4 and NF- κ B/I κ B α signaling cascade pathway. *Journal of biochemical and molecular toxicology*. 2021;35(1):e22622. <https://doi.org/10.1002/jbt.22622>.
10. Yelins'ka AM, Shvaykovs'ka OO, Kostenko VO. [Influence of ammonium pyrrolidine dithiocarbamate on the production of reactive oxygen and nitrogen species in tissues of periodontium and salivary glands in rats exposed to Salmonella typhi lipopolisaccharide]. *Fiziol Zh*. 2018;64(5):63-69. Ukrainian.
11. Zyblytsev 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. <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2021.1.48-59>. Ukrainian.
12. World Health Organization. Coronavirus disease (COVID-19) pandemic. Available on <https://www.who.int>.
13. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, Wang B, Xiang H et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020 Mar 17;323(11):1061-1069. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.1585>.
14. Cai A, McClafferty B, Benson J, Ramgobin D, Kalayanamitra R, Shahid Z, Groff A, Aggarwal CS et al. COVID-19: Catastrophic Cause of Acute Lung Injury. *S D Med*. 2020 Jun;73(6):252-260. PMID: 32580257.
15. 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 Endothelialitis, Thrombosis, and Angiogenesis in Covid-19. *N Engl J Med*. 2020 Jul 9;383(2):120-128. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2015432>.
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. <https://doi.org/10.1021/acschemneuro.0c00422>.
17. 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. *Frontiers in immunology*,

Зяблицев Д.С. Морфогенез легеневого пошкодження при ліпополісахарид-індукованій гострій аспіраційній бронхопневмонії.

РЕФЕРАТ. Актуальність. Морфогенез легеневого пошкодження при інфікуванні коронавірусом (SARS-CoV-2) до кінця не встановлений, що диктує необхідність експериментального відтворення ключових патогенетичних механізмів гострого респіраторного дистрес-синдрому (ГРДС) та легеневого фіброзу. **Мета.** Вивчити морфогенез легеневого пошкодження при розвитку ліпополісахарид-індукованій гострій аспіраційній бронхопневмонії в експерименті. **Методи.** Для моделювання пневмонії щурам лінії Вістар (n=29) з дотриманням біоетичних норм за одну та дві доби до операції внутрішньоочередово вводили розчин ліпополісахариду (ЛПС; «МЕДГАМАЛ») у дозі 25 мг/100 г маси тіла. Під час операції ендотрахеально вводили стерильну капронову нитку та 50 мкл розчину ЛПС у дозі 1,25 мг/100 г маси тіла. На 1, 3, 5, 7 та 14 добу по 3 тварини виводили з експерименту. Серійні парафінові зрізи забарвлювали гематоксилином та еозином; досліджували та фотографували. **Результати.** Летальність протягом 14 діб склала 44,8%; тварини мали ціаноз, дистантні хрипи, симптом крепітації. Вже в першу годину після введення ЛПС формувалося гіперімунне запалення з розвитком ГРДС. В подальшому прогресувало пошкодження судин мікроциркуляторного русла, паренхіми легень у вигляді ділянок емфіземи з розривами міжальвеолярних перетинок при їх вираженій лейкоцитарній інфільтрації та розвитком на 3 добу геморагічної пневмонії. Ознаки гнійного запалення з'являлися на 5 добу у вигляді перібронхіальних гнійних абсцесів. З 5-7 доби відмічені реактивна гіперплазія лімфоїдних фолікулів, активне фіброзування бронхів та легеневої паренхіми, гіаліноз судин. На 14 добу були наявні ознаки хронічного продуктивного запалення з розвитком фіброзу легень та склерозом судин. **Висновок.** Співставлення отриманих даних з наявними у літературі дозволяє провести певну аналогію розвитку даної моделі бронхопневмонії із розвитком патологічного процесу у легенях при інфікуванні SARS-CoV-2.

Ключові слова: ліпополісахарид, експериментальна пневмонія, морфогенез.

Зяблицев Д.С. Морфогенез легочного пошкодження при ліпополісахарид-індукованою гострою аспіраційною бронхопневмонією.

РЕФЕРАТ. Актуальність. Морфогенез легочного пошкодження при інфікуванні коронавірусом (SARS-CoV-2) до кінця не встановлений, що диктує необхідність експериментального відтворення ключових патогенетичних механізмів гострого респіраторного дистрес-синдрому (ОРДС) та легочного фіброзу. **Цель.** Изучить морфогенез легочного пошкодження при розвитку ліпополісахарид-індукованою гострою аспіраційною бронхопневмонією в експерименті. **Методи.** Для моделювання пневмонії щурам лінії Вістар (n=29) з дотриманням біоетичних норм за одну та дві доби до операції внутрішньоочередово вводили розчин ліпополісахариду (ЛПС; «МЕДГАМАЛ») в дозі 25 мг/100 г маси тіла. Во время операции ендотрахеально вводили стерильную капроновую нить и 50 мкл раствора ЛПС в дозе 1,25 мг/100 г массы тела. На 1, 3, 5, 7 и 14 суток по 3 животных выводили из эксперимента. Серийные парафиновые срезы окрашивали гематоксилином и эозином; исследовали и фотографировали. **Результаты.** Летальность в течение 14 дней составила 44,8%; животные имели цианоз, дистантные хрипы, симптом крепитации. Уже через час после введения ЛПС формировалось гипериммунное воспаление с развитием ОРДС. В дальнейшем прогрессировало повреждение сосудов микроциркуляторного русла, паренхимы легких в виде участков эмфиземы с разрывами межальвеолярных перегородок при их выраженной лейкоцитарной инфильтрации и развитием на 3-и сутки геморрагической пневмонии. Признаки гнойного воспаления появлялись на 5-е сутки в виде перибронхиальных гнойных абсцессов. С 5-7 суток отмечены реактивная гиперплазия лимфоидных фолликулов, активное фиброзирование бронхов и легочной паренхимы, гиалиноз сосудов. На 14 сутки имелись признаки хронического продуктивного воспаления с развитием фиброза легких и склерозом сосудов. **Вывод.** Сопоставление полученных данных с имеющимися в литературе, позволяет провести определенную аналогию развития данной модели бронхопневмонии с развитием патологического процесса в легких при инфикуванні SARS-CoV-2.

Ключевые слова: липолісахарид, експериментальна пневмонія, морфогенез.