

ДП “Український науково-дослідний інститут медицини транспорту МОЗ України”<sup>1</sup>, м. Одеса  
ДВНЗ “Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського”<sup>2</sup>

## СТРУКТУРНІ ЗМІНИ ЛЕГЕНЕВОЇ ТКАНИНИ У ДИНАМІЦІ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ КРАНІОСКЕЛЕТНОЇ ТРАВМИ ТА ЇЇ КОРЕКЦІЇ ФЕТАЛЬНИМИ НЕРВОВИМИ КЛІТИНАМИ

СТРУКТУРНІ ЗМІНИ ЛЕГЕНЕВОЇ ТКАНИНИ У ДИНАМІЦІ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ КРАНІОСКЕЛЕТНОЇ ТРАВМИ ТА ЇЇ КОРЕКЦІЇ ФЕТАЛЬНИМИ НЕРВОВИМИ КЛІТИНАМИ – При експериментальній краніоскелетній травмі відзначаються виражені структурні зміни в легеневій тканині, що проявляються гострими порушеннями кровообігу, альтеративно-дистрофічними змінами альвеолярного епітелію, з перевагою на 14 добу експерименту. Введення суспензії кріоконсервованих фетальних нервових клітин потенціуює адаптаційні механізми і частково покращує структурну організацію легеневої тканини за рахунок зменшення гострого порушення кровообігу і лімфо-гістіоцитарної інфільтрації стромы органа.

СТРУКТУРНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ ЛЕГОЧНОЙ ТКАНИ В ДИНАМИКЕ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ КРАНИОСКЕЛЕТНОЙ ТРАВМЫ И ЕЕ КОРРЕКЦИЯ ФЕТАЛЬНЫМИ НЕРВНЫМИ КЛЕТКАМИ – При экспериментальной краниоскелетной травме отмечаются выраженные структурные изменения в легочной ткани, которые проявляются острыми нарушениями кровообращения, альтеративно-дистрофическими изменениями альвеолярного эпителия, с преобладанием на 14 сутки эксперимента. Введение суспензии криоконсервированных фетальных нервных клеток потенцирует адаптационные механизмы и частично улучшает структурную организацию легочной ткани за счет уменьшения острого нарушения кровообращения и лимфо-гистиоцитарной инфильтрации стромы органа.

THE STRUCTURAL CHANGES OF LUNG TISSUE IN THE DYNAMICS OF EXPERIMENTAL CRANIO-SKELETAL INJURY AND ITS CORRECTION WITH FETAL NERVE CELLS – Expressed structural changes in the lung tissue are observed in experimental cranio-skeletal injury. They manifest with acute circulatory disorders, alterative and degenerative changes in the alveolar epithelium, with a predominance on the 14th day of the experiment. The injection of suspension of cryopreserved fetal nerve cells enhances the adaptive mechanisms and partially improves the structural organization of the lung tissue by reducing acute circulatory disorders and lymphohistiocytic infiltration of the stroma.

**Ключові слова:** краніоскелетна травма, легенева тканина, клітинна терапія.

**Ключевые слова:** краниоскелетная травма, легочная ткань, клеточная терапия.

**Key words:** cranio-skeletal injury, lung tissue, cell therapy.

**ВСТУП** Травматизм належить до актуальних проблем сьогодення. У його структурі невпинно зростає частка поєднаної травми, збільшується частота краніоскелетних уражень, які характеризуються розвитком травматичної хвороби і високою летальністю [4].

Сукупність патогенних відхилень на тлі травматичної хвороби часто призводять до розвитку поліорганної недостатності, яка тяжко піддається традиційним засобам інтенсивної терапії і вимагає нових підходів до її профілактики та корекції [5]. Серед них важливе місце займає застосування фетальних нервових клітин, які завдяки наявності недиференційованих клітин здатні продукувати низку біологічно активних речовин, що належать до регуляторів “надсистемної” дії [1, 8]. Це робить їх перспективним засобом зниження інтенсивності системної ре-

акції організму на запалення, що виникає в умовах травматичної хвороби. Одним із перших органів, що піддається цьому впливу на тлі тяжкої травми, є легенева тканина [2]. Тому дослідження її патоморфологічних відхилень у динаміці політравми є важливим критерієм оцінки ефективності системного впливу фетальних нервових клітин і вимагає спеціального дослідження.

Метою роботи стало вивчити вплив суспензії кріоконсервованих фетальних нервових клітин щура на структурну перебудову легеневої тканини в динаміці періодів ранніх і пізніх проявів травматичної хвороби на тлі краніоскелетної травми.

**МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ** Експерименти виконано на 104 нелінійних білих щурах-самцях масою 180–200 г, яких утримували на стандартному раціоні віварію. Тварин поділили на три групи: контрольну і дві дослідні. У контрольну групу увійшли 8 інтактних тварин. В обох дослідних групах – по 48 тварин під тіопентало-натрієвим наркозом (40 мг·кг<sup>-1</sup> маси тіла) моделювали закрити черепно-мозкову травму за методикою [1, 7] у власній модифікації. Енергія удару становила 0,375 Дж, що відповідало травмі середнього ступеня тяжкості. Крім цього, спеціально розробленим пристроєм нанесли однократний удар по кожному стегну, що викликало закритий перелом стегнових кісток.

Через 12 год після травмування в одній із дослідних груп внутрішньочеревно вводили суспензію кріоконсервованих фетальних нервових клітин щура в дозі 5×10<sup>6</sup> клітин на 100 г маси тварини [6]. Суспензію фетальних нервових клітин виготовляли в Інституті проблем кріобіології і кріомедицини НАН України (м. Харків) шляхом ошадної механічної дисоціації фрагментів мозку ембріонів щурів 11-ти діб гестації і кріоконсервування на програмному заморожувачі УОП-6. Відігрівання зразків проводили на водяній бані при температурі 37 °С. В іншій дослідній групі внутрішньочеревно вводили еквівалентний об’єм фізіологічного розчину. Тварин виводили з експерименту через 3, 7, 14 і 25 діб посттравматичного періоду. Для гістологічного дослідження тканину легенів фіксували в нейтральному 10 % розчині формаліну і заливали в парафін. Гістологічні зрізи фарбували гематоксиліном та еозином. Оцінювали структурну організацію легеневої тканини.

Під час роботи з лабораторними тваринами дотримувались міжнародних вимог про гуманне поводження з тваринами відповідно до правил Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються для дослідних та інших наукових цілей (European Convention, 1984); методичних рекомендацій ДЕЦ МОЗ України про Доклінічні дослідження лікарських засобів (2001). Евтаназію щурів в усіх експериментах проводили шляхом тотального кровопускання з серця після попереднього тіопентало-натрієвого наркозу (60 мг·кг<sup>-1</sup> маси тіла тварини внутрішньочеревно).

**РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ** Найбільш ранніми і демонстративними патологічними змінами легеневої тканини на тлі модельованої травми були розлади гемодинаміки (рис. 1). У периваскулярних просторах спостерігався незначний набряк, виникали нечисленні діapedезні крововиливи. В окремих випадках спостерігалися ознаки парезу судин і їх застійне повнокров'я.

У паренхімі легень формувалися вогнищеві дистелектази. Просвіт більшості альвеол був оптично порожнім, не містив запального ексудату та клітинних елементів. Однак на окремих ділянках у альвеолах виявляли поодинокі десквамовані альвеолярні епітеліоцити із дистрофічними й альтеративними змінами. Міжальвеолярні перегородки були незначно потовщеними за рахунок набряку сполучнотканинних структур і судинної реакції. Спостерігалася слабовиражена запальна інфільтрація перегородок, клітинний компонент інфільтрату представляли лімфоцити, моноцити, макрофаги, сегментоядерні лейкоцити, причому частка останніх була відносно невеликою.

Через 7 та 14 днів експерименту (рис. 2, 3) розлади кровообігу поширювалися на всі структурні рівні су-

динного русла легенів. Мало місце паретичне розширення просвіту судин великого, середнього і дрібного калібрів та їх повнокров'я.

Проникність судинної стінки дещо збільшувалася, що призводило до виходу еритроцитів у периваскулярні просвіти, строму та частково в просвіти альвеол. В ендотелії відмічались альтеративні, дистрофічні зміни, а також вогнища його десквамації. Окрім того, навколосудинні простори містили лімфоцити, гістіоцити, поодинокі макрофаги та лейкоцити.

Структура легеневої паренхіми зазнавала суттєвих змін, причиною яких було утворення множинних дистелектазів і ателектазів (рис. 2, 3). Водночас, відмічались ділянки вікарної емфіземи. Площа просвіту альвеол візуально зменшувалася за рахунок інтерстиціального набряку та потовщення міжальвеолярних перегородок. Спостерігалася набубнявіння альвеолоцитів і їх альтеративно-дистрофічні зміни, що проявлялися фрагментацією ядра, зернистістю і вакуолізацією цитоплазми, місцями з переходом у гідропічну дистрофію з подальшим коліквацийним некрозом епітеліальних клітин (рис. 4).

Мав місце спазм дрібних бронхів, що призводило до розвитку дистрофічних змін епітелію із подальшою

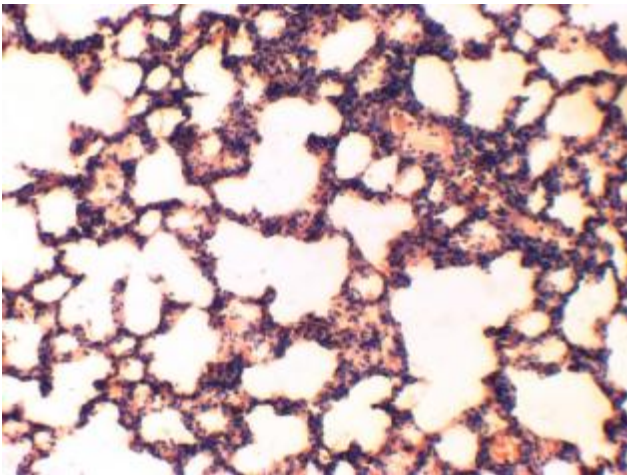


Рис. 1. Незначна лімфо-гістіоцитарна інфільтрація стромы легеневої тканини через 3 доби після моделювання краніоскелетної травми. Забарвлення гематоксиліном та еозином. × 180.

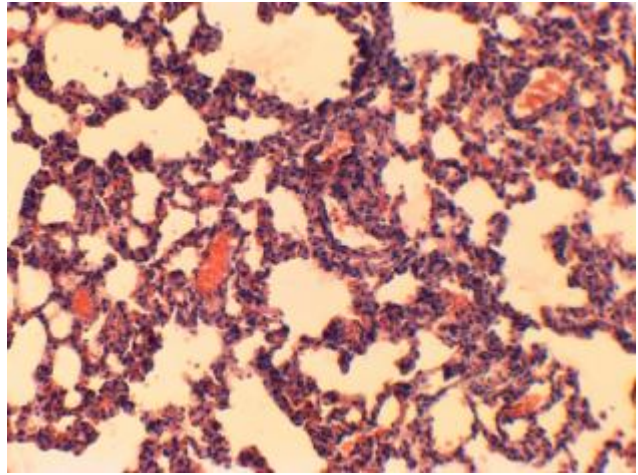


Рис. 3. Дистрофічно-некротичні зміни альвеолоцитів із вогнищевою десквамацією через 14 днів після моделювання краніоскелетної травми. Забарвлення гематоксиліном та еозином. × 180.

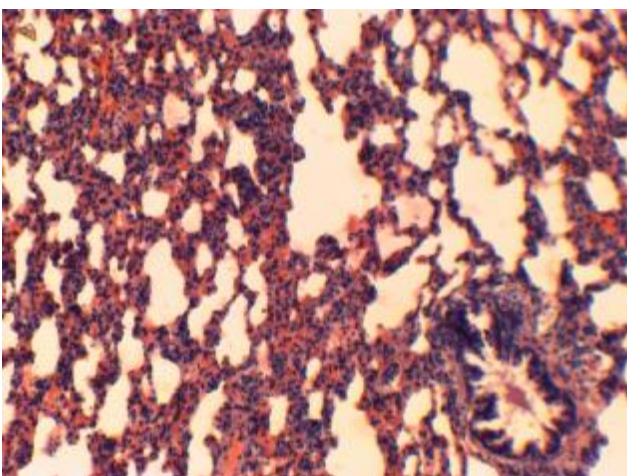


Рис. 2. Вогнищєва десквамація епітелію бронхів через 7 днів після моделювання краніоскелетної травми. Забарвлення гематоксиліном та еозином. × 180.

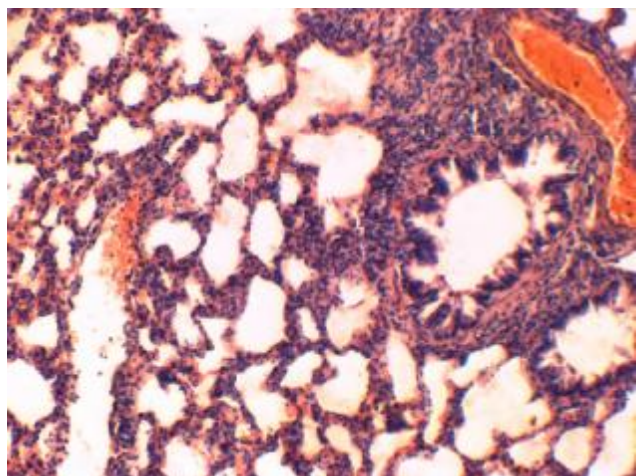


Рис. 4. Дистрофічно-некротичні зміни альвеолоцитів із вогнищевою десквамацією через 25 днів після моделювання краніоскелетної травми. Забарвлення гематоксиліном та еозином. × 180.

його десквамацією. У підслизовому шарі та м'язовій оболонці спостерігались явища судинно-стромальної білкової дистрофії, в перибронхіальних просторах формувались дрібні абсцеси.

Введення суспензії кріоконсервованих фетальних нервових клітин щурам із модельованою краніоскелетною травмою показало, що через 3 доби експерименту структура легеневої тканини змінювалась не значно. Виявлялось розширення і повнокров'я судин дрібного калібру із помірним периваскулярним набряком. Просвіти альвеол переважно були вільними від вмісту, проте окремі із них емфізематозно розширювались.

Через 7 днів експерименту мала місце дещо підвищена проникність гемокапілярів аж до діapedезних крововиливів, проте ці зміни носили вогнищевий характер. Міжальвеолярні перетинки змінювались мало по відношенню до норми, дистрофічні зміни ацинарних епітеліоцитів були мінімальними (рис. 5).

Мінімальних змін також зазнавали епітеліальні та стромальні структури дрібних бронхів.

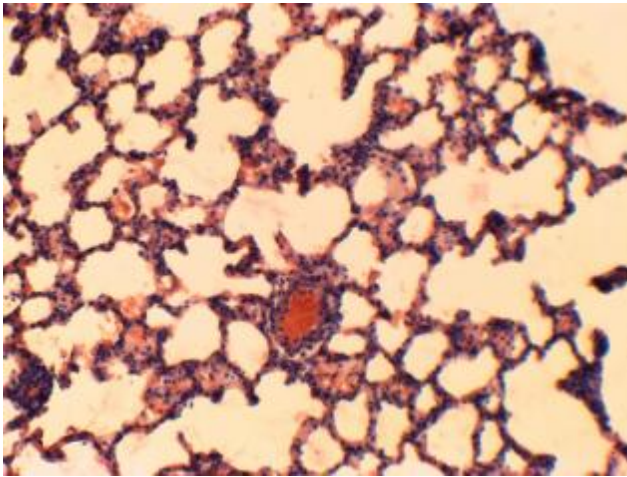


Рис. 5. Розширення дрібних гемокапілярів легені через 7 днів краніоскелетної травми та корекції фетальними нервовими клітинами. Забарвлення гематоксилином та еозином.  $\times 180$ .

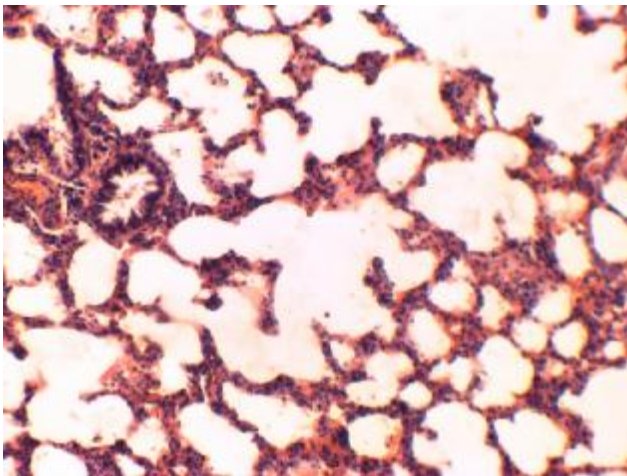


Рис. 6. Структура легені через 25 днів краніоскелетної травми та корекції фетальними нервовими клітинами. Забарвлення гематоксилином та еозином.  $\times 180$ .

Через 14 днів експерименту виникало виражене покращення структури легеневої тканини, яке проявлялось помітним стоншенням міжальвеолярних перетинок. Судини дрібного калібру візуалізувались, проте гострих розладів кровообігу не спостерігалось. Строма органа була слабовираженою. Альтеративно-дистрофічні зміни епітелію були мінімізовані. Бронхіоли мали звичайну структуру, їх просвіти були вільними від ексудату та клітинного вмісту.

Через 25 днів експерименту легенева структура дещо відновлювалась, що відображалось у стоншенні міжальвеолярних перетинок, зменшувалась круглоклітинна інфільтрація, проте судини дрібного калібру були дилатованими, з ознаками повнокров'я. В окремих полях зору мали місце деструктивні зміни альвеолярного епітелію, які переходили у десквамацію (рис. 6). Окремі бронхіоли залишались дещо спазмованими, епітеліальна вистілка змінювалась мало, перибронхіальна лімфо-гістіоцитарна інфільтрація була незначною.

Таким чином, внаслідок застосування клітинної терапії виникали менші порушення структури легеневої тканини, що особливо було помітно через 14 днів посттравматичного періоду. Зниження проявів запальної реакції у легенях, що мало місце у корегованих тварин, вказує на можливість системного впливу фетальних нервових клітин в умовах модельованої травми та перспективність застосування фетальної клітинної терапії в умовах тяжкої травми, що вимагає поглибленого дослідження.

**ВИСНОВКИ 1.** За умов експериментальної краніоскелетної травми відмічаються виражені структурні зміни в легеневій тканині, які проявляються гострими порушеннями кровообігу, альтеративно-дистрофічними змінами альвеолярного епітелію, які є переважними через 14 днів експерименту.

2. Введення суспензії кріоконсервованих фетальних нервових клітин потенціює адаптаційні механізми та частково покращує структурну організацію легеневої тканини за рахунок зменшення гострих розладів кровообігу та лімфо-гістіоцитарної інфільтрації стромі.

**Перспективи подальших досліджень** У перспективі передбачається поглибити вивчення властивостей фетальної клітинної терапії в умовах тяжкої травми з використанням інших критеріїв її системних проявів.

#### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Гольцев А. Н. Апоптотические процессы в тимусе и головном мозге при развитии экспериментального аллергического энцефаломиелита до и после лечения фетальными нервными клетками / А. Н. Гольцев, Е. А. Порожан, Н. Н. Бабенко, М. В. Останков // Патология. – 2001. – Т. 8, № 2. – С. 69–72.
2. Денисенко В. Н. Клинико-патофизиологическое обоснование феномена взаимного отягощения у пострадавших при сочетанной закрытой травме / [В. Н. Денисенко, В. В. Бурлука, Я. Л. Заруцкий и др.] // Проблемы військової охорони здоров'я. – 2002. – С. 15–22.
3. Ельський В. Н. Моделирование черепно-мозговой травмы / В. Н. Ельський, С. В. Зяблицев – Донецк : Изд-во "Новый мир", 2008. – 140 с.
4. Ельський В. Н. Патопфизиология, диагностика и интенсивная терапия тяжелой черепно-мозговой травмы / В. Н. Ель-

ський, А. М. Кардаш, Г. А. Городник ; под ред. В. И. Черния. – Донецк : Новый мир, 2004. – 200 с.

5. World report on road traffic injury prevention / M. Peden, R. Scurfield, D. Sleet [et al.] // Geneva, Switzerland: World Health Organization. – 2004.

6. Роцін Г. Г. Надання медичної допомоги постраждалим з політравмою на догоспітальному етапі : методичні рекомен-

дації / [Г. Г. Роцін, Ю. О. Гайдаєв, О. В. Мазуренко та ін.]. – К., 2003. – 33 с.

7. Терапия фетальными нервными клетками в остром периоде экспериментального ишемического инсульта (антиоксидантный эффект) / Д. В. Лебединец, С. Е. Овсянников, В. В. Лебединец [и др.] // Проблемы криобиологии. – 2010. – Т. 20, № 3. – С. 338–347.

Отримано 17.06.13