

УДК 611.24-08: 612.233.

К.А. Сапаров\*, С.Т. Нуртазин, Ж.М. Базарбаева,  
З.Б. Есимсиитова, С.А. Манкибаева

Казахский национальный университет имени аль-Фараби,  
Республика Казахстан, г. Алматы  
\*E-mail: saparovskyandyk@mail.ru

### **Приспособительные реакции легких при воздействии различной дозы сигаретного дыма**

Приводятся данные о защитно-приспособительных реакциях воздухоносных и респираторных отделов легких на воздействие различных доз сигаретного дыма. Показаны адаптационно-реактивные изменения органелл, нарушения проницаемости эпителиальных клеток. Электронно-микроскопическое исследование респираторного отдела легких при воздействии малых доз сигаретного дыма выявило резкое увеличение объема ядрышка и ядра в альвеолоцитах 1-го типа. Плазматическая мембрана апикальной поверхности альвеолоцитов 1-го типа формировала длинные цитоплазматические отростки и инвагинации. В цитоплазме альвеолоцитов II типа резко увеличились размеры осмиофильных телец за счет преобладания электронно-прозрачного материала. Появлялись гигантские пластинчатые тельца, сдавливающие и оттесняющие ядро к периферии клетки. Большая доза сигаретного дыма приводила к выраженным деструктивным изменениям реснитчатых и бокаловидных клеток цилиндрического эпителия трахей экспериментальных животных.

**Ключевые слова:** респираторный отдел, бокаловидные клетки, макрофаги, азрогематический барьер и сигаретный дым.

K.A. Saparov, S.T. Nurtasin, Zh.M. Bazarbayeva,  
Z.B. Yessimsiitova, S.A. Mankibaeva

### **Adaptive reactions of lungs at influence of various dose of the cigarette smoke**

Data on Protective and adaptive reactions of aeriferous and respiratory parts of lungs on the influence of various doses of cigarette smoke are provided. Adaptation and reactive changes of organellas, permeability disorders of the epithelial cells are shown. Electronically – microscopic research of respiratory department of lungs at influence of small doses of a cigarette smoke revealed sharp increase in volume of a kernel and kernel in the alveolotsitakh of the 1st type. The plasmatic membrane of an apikalny surface of alveolotsit of the 1st type formed long cytoplasmatic shoots and invagination. In a tsitolpazma of alveolotsit of II type the sizes the osmiofilnykh of little bodies due to prevalence of electronic and transparent material sharply increased. There were huge lamellar little bodies which are squeezing and pushing aside a kernel to the periphery of a cage. Big dose of cigarette smoke led to the expressed destructive changes of ciliate and caliciform cells of cylindrical epithelium of tracheas of experimental animals.

**Key words:** Respiratory division, goblet cells, macrophages, the air-blood barrier and cigarette smoke.

К.А. Сапаров, С.Т. Нуртазин, Ж.М. Базарбаева,  
З.Б. Есимсиитова, С.А. Манкибаева

### **Әр түрлі дозадағы темекі түтініне өкпенің бейімделу реакциясы**

Өкпенің ауа өткізетін жолдары мен тыныс бөлімдерінің әртүрлі дозадағы темекі түтінінің әсеріне бейімделу реакциясы келтірілген. Органеллалардың бейімделу реактивтілігі мен өзгерістері және эпителий клеткаларының өткізгіштігінің бұзылғаны көрсетілген. Тыныс алу бөліміне электронды микроскопиялық зерттеулер бойынша темекі түтінінің кіші дозасы альвеолоциттердің I түрінің ядросы мен ядрошықтарының көлемінің үлкейгенін көрсетті. Альвеолоциттердің I түрінің плазматикалық мембранасының апикальді бөлімінде ұзын цитоплазмалық өсінділер және олардың инвагина-

циясы байқалды. Альвеолоциттердің ІІ түрінің цитоплазмасында осмиофильді денешіктердің көлемі өсіп олардың электронды ашық заттармен қосылғаны анықталды. Ірі пластинкалы осмиофильді денешіктердің ядроны клетканың шеткі бөліміне ығыстырғаны дәлелденді. Темекі түтінінің үлкен дозасы кеңірдектің талшықты және бокал тәрізді клеткаларына деструктивті өзгерістер әкелді.

**Түйін сөздер:** тыныс бөлімі, бокал тәрізді клеткалар, макрофагтар, аэрогема тосқауыл және темекі түтіні.

## Введение

При воздействиях токсических веществ в легких обнаруживаются изменения сурфактантной системы [1,2]. Известно, что альвеолярные макрофаги являются первой линией защиты организма от микробов, твердых частиц и химических загрязнителей атмосферного воздуха [3, 4, 5].

Целью данной работы является комплексное структурно-функциональное исследование воздухоносных и респираторных отделов легких, особенно аэроэпителиального и аэрогемаического барьеров, а также реакции альвеолярных макрофагов на воздействия различных доз сигаретного дыма.

## Материал и методы

Эксперименты проводили на 3 – 3,5 месячных крысах-самках с массой тела 140-160 г. Животные на протяжении 3 недель в течении 2 часов в день подвергали воздействию табачного дыма в пластиковой камере объемом 20 литров. Дым засасывали из горящей сигареты (“Прима” V класс, в одной сигарете содержание табачной смолы – 29 мг, никотина -1,3 мг) шприцем Жане и быстро впускали в камеру через специальное отверстие. Животные содержались в этой атмосфере 10 мин после чего в течении 3-4 мин камеру проветривали и вновь на 10 мин впускали новую порцию дыма. Общая продолжительность такого “обкуривания” в течении дня составляла 2 часа. Пятнадцать животных были разделены на 3 группы и содержались в разных камерах. Животные 1 группы служили контролем, животные 2-ой группы получали ежедневно дозу дыма из 10 сигарет, а в третьей – дозу из 20 сигарет. После 3-х недель эксперимента животное забивались.

Кусочки легких фиксировали в 2,5 % растворе глутарового альдегида на 0,3 н фосфатном буфере Миллонига в течении 2,5 часов с postfixацией в течении 2 – часов в 1% растворе четырех окиси осмия ( $OSO_4$ ). Затем кусочки ткани проводили через ряд растворов этанола восходящей концентрации, абсолютный ацетон и заливали в эпон. Полутонкие срезы толщиной 1

мкм окрашивали метиленовым синим – азуром II и основным фуксином. Ультратонкие срезы получали на ультрамикротоме LKB – III, контрастировали уранил ацетатом и цитратом свинца по Reynolds. Просмотр срезов производили на электронном микроскопе ЭМВ – 100 Л.

## Результаты и их обсуждение

Ультраструктура респираторного отдела легких контрольных белых крыс имела следующий вид. Клетки альвеолярной выстилки располагались на тонкой базальной мембране. Альвеолоциты 1-го типа классической формы с центральной утолщенной и периферической уплощенной частями. Большую часть центральной области занимало крупное ядро округлой формы с волнистыми контурами ядерной оболочки. Содержание эухроматина высокое, распределение равномерное. Перинуклеарное пространство узкое. В наиболее широкой части цитоплазмы располагались митохондрии с матриксом умеренной электронной плотности, короткие каналцы гранулярного эндоплазматического ретикулума, рибосомы и полисомы. Комплекс Гольджи так же располагался возле ядра и был представлен слабо развитым визикулами и цистернами. В уплощенной части цитоплазмы были видны редкие органеллы и микровезикулы. На апикальной поверхности были отмечены редкие микроворсинки. Клетки соединялись плотными межклеточными контактами.

Альвеолоциты II-го типа крупные, овоидной формы, с микроворсинками на апикальной поверхности. Продолговатой формы ядро характеризовалось высоким содержанием эухроматина и примаргинальным расположением гетерохроматина. В цитоплазме располагались крупные митохондрии с матриксом повышенной электронной плотности и многочисленными просвечивающими участками. Гранулярный эндоплазматический ретикулум был представлен узкими каналцами с плотно фиксированными рибосомами. В цитоплазме были видны элементы комплекса Гольджи, мелкие везикулы агранулярного эндоплазматического ретикулума и микротрубочки.

Мультивезикулярные тельца обнаруживались редко и были представлены группой мелких пузырьков, окруженных общей мембраной. Отличительной особенностью альвеолоцитов II-го типа были осмиофильные пластинчатые тельца округлой формы, обуженные мембраной и содержащие электронно прозрачный и осмиофильный пластинчатый материал.

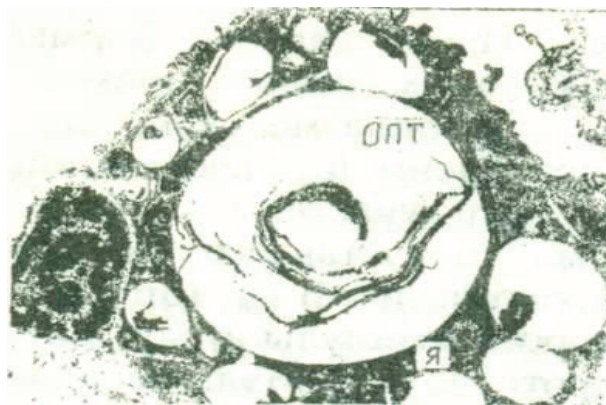
Альвеолоциты III-го типа с характерными микрофибриллами и микротрубочками встречались крайне редко.

Кровеносные капилляры, расположенные внутри межальвеолярной перегородки, были выстланы слоем уплощенных эндотелиальных клеток. Их крупные ядра продолговатой или овальной формы имели волнистые контуры оболочки и примаргинальное распределение конденсированного хроматина. В околоядерной зоне располагались митохондрии, канальцы ретикулума, рибо- и полирибосомы, микропиноцитозные пузырьки. Расширенные участки стромы перегородки содержали внутри основного вещества коллагеновые, ретикулиновые и эластические волокна, а также перециты и фибробласты. В более толстых участках интерстиция встречались макрофаги, лимфоидные, плазматические клетки, базофилы.

Альвеолярные макрофаги находились как внутри альвеолярной перегородки альвеолы, так и на поверхности альвеолы. Они содержали ядро с высокой долей эухроматина и крупным ядрышком. Макрофаги характеризовались хорошо развитой ультраструктурой с большим количеством первичных лизосом и фагосом. Ультраструктура респираторного отдела легких экспериментальных животных при воздействии малых доз сигаретного дыма.

Электронномикроскопическое исследование респираторного отдела легких при воздействии малых доз сигаретного дыма выявило резкое увеличение объема ядрышка и ядра в альвеолоцитах I-го типа. Ядерная оболочка приобретала волнистые контуры, увеличивалось количество ядерных пор. Плазматическая мембрана апикальной поверхности альвеолоцитов I-го типа формировала длинные цитоплазматические отростки и инвагинации, которые способствовали появлению в цитоплазме многочисленных пузырьков и везикул. Апикальная поверхность периферических отделов альвеолоцитов I-го типа также характеризовалась интенсификацией процесса микропиноцитоза. Количество микропиноцитозных пузырьков резко увеличивалось и в эндотелиоцитах кровеносных капилляров. В ци-

топлазме альвеолоцитов II типа резко увеличивались размеры осмиофильных пластинчатых телец за счет преобладания электронно-прозрачного материала. Появлялись гигантские пластинчатые тельца, сдавливающие и оттесняющие ядро к периферии клетки (рис.1). Митохондрии и канальца гранулярного и эндоплазматического ретикулума оставались без изменений.



**Рисунок 1** – Малая доза сигаретного дыма. Резкое увеличение объема осмиофильных пластинчатых телец (ОПТ). Видна узкая полоска ядра (Я).  
Электроннограмма X 12000

Альвеолярные макрофаги, находящиеся на поверхности альвеол, характеризовались наличием большого количества первичных лизосом, крупных вакуолярных образований, палочковидных, игольчатых и мембранных примесей табака. При этом примеси табака сливались с первичными лизосомами, формируя фаголизосомальные структуры. В крупных фагоцитарных вакуолях располагались хлопьевидные массы гликокаликса и единичных пластинчатых фигур, фагоцитированных осмиофильных пластинчатых телец.

Ультраструктура респираторного отдела легких экспериментальных животных при воздействии большой дозы сигаретного дыма.

Электронномикроскопическое исследование при воздействии большой дозы сигаретного дыма выявило резкое изменение конфигурации альвеолоцитов I типа за счет уменьшения базальной поверхности. Большую часть центральной области занимало крупное ядро с грубыми скоплениями гетерохроматина и слегка расширенным перинуклеарным пространством. В околоядерной части цитоплазмы наблюдалось вакуолизация канальцев гранулярного эндо-

лазматического ретикулума, увеличение мелких везикул комплекса Гольджи. В результате частичной деструкции мембран ретикулумов в гиалоплазме формировались мелкоочаговые зоны отеков. Плазматическая мембрана базальной поверхности альвеолоцитов II-го типа выглядела разрыхленной.

В фосфолипосомах альвеолоцитов I-го типа увеличивалось количество пластинчатого вещества. Кроме того, появлялись спиралевидно сложенные мембранные структуры сурфактанта. Канальцы гранулярного эндоплазматического ретикулума были расширены, наблюдалось частичное разволокнение мембран и потеря фиксированных рибосом. В матриксе митохондрий появлялись мелкие очаги отека и лизиса крист.

Цитоплазма альвеолярных макрофагов содержала большое количество электронноплотных первичных лизосом, фагоцитированные примеси табака, а также многочисленные осмиофильные пластинчатые тельца (фосфолипосомы). Количество фаголизосом было уменьшено по сравнению с контролем.

#### **Ультраструктура цилиндрического эпителия трахеи экспериментальных животных в контрольной группе исследования.**

Многоядерный призматический реснитчатый эпителий слизистой оболочки трахеи в контрольной группе исследования был представлен следующими видами клеток: реснитчатыми, микроворсинчатыми; бокаловидными и базальными.

Базальные клетки располагались на слегка извилистой базальной мембране, прикрепляясь к ней полудесмосомами. Они обладали крупным ядром, занимающим почти весь объем клетки. Контуры ядерной оболочки были волнистыми или фестончато изрезанными. Гетерохроматин располагался примаргинально и в виде отдельных скоплений в кариоплазме. Перинуклеонарное пространство узкое. Цитоплазма отличалась высоким содержанием свободных рибосом, полирибосом, тонких канальцев гранулярного эндоплазматического ретикулума. Немногочисленные митохондрии имели овальную форму, матрикс повышенной электронной плотности и плотно упакованные кристы. Аппарат Гольджи развит слабо. Клетки обладали длинными цитоплазматическими отростками и соединялись соседними клетками с помощью десмосом.

Реснитчатые клетки также прикреплялись к базальной мембране с помощью полудесмосом. Ядра располагались в базальной части клетки и были крупными, овальной формы с волнистыми контурами ядерной оболочки. Конденсирован-

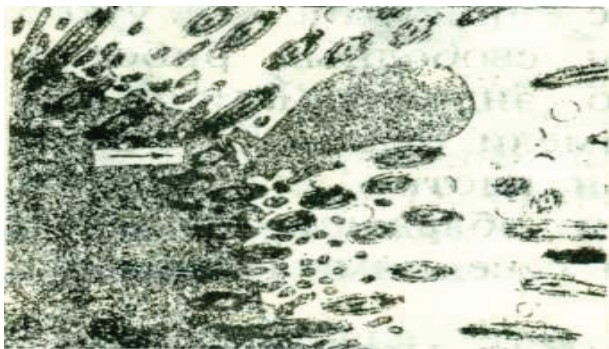
ный хроматин располагался примаргинально и отдельными хлопьями в кариоплазме. Клетки содержали большое количество митохондрии особенно в апикальной части клетки. Митохондрии имели небольшие размеры, овальную и продолговатую форму и матрикс умеренной электронной плотности с небольшим количеством крист. Канальцы гранулярного эндоплазматического ретикулума были короткими и в основном узкими. Аппарат Гольджи располагался возле ядра и был развит слабо. На апикальной поверхности были видны многочисленные реснички с базальными тельцами и корешками. Реснички мерцательного эпителия включали центральный комплекс, состоящий из двух округлых тубул и периферически расположенных 9 дуплетов, также состоящих из двух тубул. Стабильность аксонемы обеспечивается радиальными спицами и нексинными связками, фиксирующими дуплеты между собой и с центральным комплексом. Реснитчатые клетки тесно примыкали друг к другу, соединяясь в апикальной части запираемыми зонами, десмосомами и плотными контактами.

Реже встречающиеся микроворсинчатые клетки отличались цитоплазмой высокой электронной плотности, а также наличием на апикальной поверхности микроворсинок. Известно мнение о том, что данные клетки представляют собой бокаловидные клетки, находящиеся в постсекреторном состоянии. Бокаловидные клетки содержали мелкогранулярные секреторные гранулы различной величины и плотности. Ближе к апикальной поверхности секреторные гранулы нередко сливались между собой. Цитоплазма бокаловидных клеток отличалась высокой плотностью и содержала хорошо развитый гранулярный эндоплазматический ретикулум, комплекс Гольджи, большое число свободных рибосом и полирибосом. На апикальной поверхности плазмолеммы располагались тонкие микроворсинки.

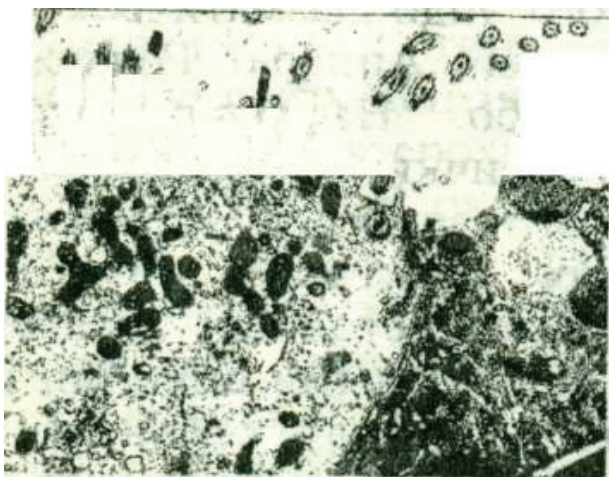
#### **Ультраструктура цилиндрического эпителия трахеи экспериментальных животных после воздействия малых доз сигаретного дыма.**

Каких-либо изменений со стороны базальных клеток не обнаружено. В цитоплазме реснитчатых клеток наблюдалось уплотнение матрикса митохондрий, расположенных в надъядерной части цитоплазмы.

Межкристиные и межмембранные пространства были расширены и электронно прозрачны, что свидетельствовало о высокой степени функциональной активности митохондрии. Канальцы гранулярного эндоплазматического ретикулума по сравнению с контролем не изменялись.



**Рисунок 2** – Малая доза сигаретного дыма. Огромное вздутие апикальной поверхности реснитчатой клетки с деструкцией плазмалеммы (стрелка). Электроннограмма x 22000.



**Рисунок 3** – Большая доза сигаретного дыма. Полное оводнение и просветление гиалоплазмы реснитчатой клетки. Электроннограмма x 21500.



**Рисунок 4** – Большая доза сигаретного дыма. Парциальный некроз эпителиальных клеток трахеи. Электроннограмма x 14000.

В надъядерной части клеток появлялись многочисленные пузырьки и везикулы, связанные с повышением клеточной проницаемости. Изредка на апикальной поверхности плазмалеммы реснитчатых клеток были видны огромные вздутия – пузыри, представляющие локальные участки отека цитоплазмы с микродефектами плазмолеммы (рис.2). Апикальная поверхность бокаловидных клеток также подвергалась микродеструкции и разрыхлению.

Таким образом, малые дозы сигаретного дыма изменяли клеточную проницаемость цилиндрического эпителия трахеи: на апикальной поверхности плазмалеммы были видны микродефекты и локальные зоны отека. В гиалоплазме усиливался процесс микропиноцитоза, также связанный с нарушением клеточной проницаемости эпителиальных клеток.

Ультраструктура цилиндрического эпителия трахеи после *воздействия больших доз* сигаретного дыма.

При воздействии больших доз сигаретного дыма клеточная проницаемость эпителиальных клеток усиливалась. Наблюдалось резкое нарастание процесса микро-пиноцитоза, вакуолизация и деструкция канальцев гранулярного эндоплазматического ретикулума. В зависимости от степени нарушения клеточной проницаемости происходило частичное или полное обводнение и просветление гиалоплазмы (рис.3).

Компенсаторно-приспособительные реакции со стороны энергезированных митохондрий сменялись признаками гомогенизации и деструкции с формированием вторичных лизосом.

Полный разрыв плазмалеммы приводил к резкому межклеточному теку и парциальному некрозу эпителиальных клеток (рис.4).

На базальной мембране сохранялись лишь единичные базальные клетки с нормальной ультраструктурой. Бокаловидные клетки в меньшей степени подвергались разрушению, по сравнению с реснитчатыми клетками. Следует подчеркнуть гиперплазию и активацию комплекса Гольджи, направленных на усиление секреторной функции бокаловидных клеток.

**Обсуждение полученных данных.** На электронномикроскопическом уровне воздействие малых доз сигаретного дыма на респираторный отдел легких экспериментальных животных приводило к усилению процесса микропиноцитоза в альвеолоцитах I-го типа. Данный факт отражает участие данных клеток в очищении альвеол от макромолекул сигаретно-

го дыма. Увеличение числа микро-пиноцитозных пузырьков и в эндотелиоцитах кровеносных капилляров, по всей вероятности, связано с перемещением поглощенных частиц из соединительной ткани периваскулярной зоны в кровеносное русло.

В альвеолоцитах II-го типа происходило резкое усиление секреторной активности. Следует подчеркнуть активную секрецию электроннопрозрачного материала осмиофильных пластинчатых телец, при сохраняющемся, как и в контроле, объеме пластинчатого материала. Отсутствие набухших митохондрий, а также вакуолизированных канальцев гранулярного эндоплазматического ретикулума свидетельствовало клеточной, проницаемости альвеолоцитов II-го типа в пределах нормы. Компенсаторно-приспособительная реакция осмиофильных пластинчатых телец была направлена, по всей вероятности, на поддержание сурфактантного слоя альвеолярной выстилки.

В фагоцитированном материале альвеолярных макрофагов были отмечены включения примесей табака и хлопьевидного материала разрушенного гликокаликса. Фагоцитарная активность альвеолярных макрофагов была высокой. Воздействие сигаретного дыма в малой дозе не подавляло процесс слияния лизосом и фагосом.

Воздействие большой дозы сигаретного дыма приводило к выраженной вакуолизации оргanelл и начинающемуся внутриклеточному

отеку альвеолоцитов I-го типа. Разрыхленность базальной мембраны и базальной части плазмалеммы данных клеток свидетельствует и о начинающемся интерстициальном отеке стенки альвеол. Нарушение клеточной проницаемости наблюдалось и в цитоплазме альвеолоцитов II типа. При этом, наряду с набуханием матрикса, лизисом крист митохондрий, деструкцией мембран гранулярного эндоплазматического ретикулума, сохранялись компенсаторно-приспособительные реакции в форме гиперсекреции осмиофильных пластинчатых телец, высокая секреторная активность сочеталась с появлением в цитоплазме альвеолоцитов II-го типа и мембранных структур сурфактанта. Появление многочисленных осмиофильных пластинчатых телец в цитоплазме альвеолярных макрофагов также подтверждало повышенную секреторную активность альвеолоцитов II-го типа. Большая доза сигаретного дыма угнетало фагоцитарную активность альвеолярных макрофагов, о чем можно было судить по замедлению слияния первичных электронноплотных лизосом и фагоцитируемого материала.

Таким образом, большие дозы сигаретного дыма приводили к выраженным деструктивным изменениям реснитчатых клеток и компенсаторно-приспособительным изменениям бокаловидных клеток цилиндрического эпителия трахеи экспериментальных животных.

#### Литература

- 1 Бонашееская Т. И., Кумпан Н. Б. // Защитные приспособительные реакции воздухоносных и респираторных отделов легких при воздействии загрязнителей атмосферного воздуха // Архив анат.гистоол.эмбр., 1986. №4. С.141-146.
- 2 Yoneda K. Ц Ultrastructural localization of phospholipases in the Clara cell of the rat bronchiole Amer. // I.Pathol, 1978. V.93. P.745-752.
- 3 Бонашееская Т.И. // О характере действия газов и паров химических соединений на эпителий воздухоносных путей и респираторных отделов дыхательной системы. // Успехи соврем.биол., 1977. Т.84. Вып. 3(6). С.441-452.
- 4 Фетисов В.В., Гасимова З.М. // Архитектоника поверхности альвеолярных макрофагов // Архив анат.гистол. эмбр., 1985. Т.88. №3. С.84-89.
- 5 Адаптивные реакции респираторного отдела легких при долговременной гипоксической гипоксии // КазҰУ хабаршысы. Экология сер. – 2014. – № 1/2(40). – 214-219 с. / К.А. Сапаров, С.Т. Нуртазин, С.А. Манкибаева.

#### References

- 1 Bonasheeskaya TI, Kumpan NB // Protective pneumatic adaptive reactions and respiratory portions of the lungs when exposed to air zagryazni-teley // Archive anat.gistool.embr., 1986. №4. S.141-146.
- 2 Yoneda K. Ц Ultrastructural localization of phospholipases in the Clara cell of the rat bronchiole Amer. // I.Pathol, 1978. V.93. P.745-752.
- 3 Bonasheeskaya TI // On the nature of the action of gases and vapors of chemical compounds on the epithelium of the airways and respiratory respiratory system. // Advances sovrem.biol., 1977. T.84. Howled. 3 (6). S.441-452
- 4 VV Fetisov, Gasimov ZM // Arhitektonika surface of alveolar macrophages // Archive anat.gistol. Embry., 1985. T.88. №3. S.84-89.
- 5 Adaptive responses of the respiratory department of lungs at long-term hypoxia // Herald TREASURY series ecological. – 2014. – № 1/2 (40). – 214-219 p. / KA Saparov, ST Nurtazin, SA Mankibaeva.