

**Министерство высшего и среднего специального образования
Республики Узбекистан
Министерство здравоохранения Республики Узбекистан
Самаркандский государственный медицинский институт**

На правах рукописи
УДК 611.591.4.424:576.8.097.8

Камалова Малика Ильхомовна

**ФОРМИРОВАНИЕ ЗАЩИТНЫХ СТРУКТУР ЛЕГКИХ
В РАННЕМ ПОСТНАТАЛЬНОМ ОНТОГЕНЕЗЕ**

5A720136 - специальность

на соискание академической степени магистра

**Научный руководитель
доктор медицинских наук
профессор С.А. Блинова**

Самарканд 2013 г.

Оглавление

	Стр.
Введение.....	3
Глава I. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ЗАЩИТНЫХ СТРУКТУРАХ ЛЕГКИХ	
1.1. Значение мукоцилиарного клиренса в защитных реакциях воздухопроводящих путей.....	7
1.2. Иммунные структуры органов дыхания в норме и при патологии.....	10
Глава II. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	22
Глава III. СОБСТВЕННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ	
3.1. Морфология легких у кроликов в раннем постнатальном онтогенезе.....	27
3.2. Гистологические и морфометрические особенности развития эпителия бронхов у кроликов в постнатальном онтогенезе.....	39
3.3. Морфология становления иммунных структур в легких у кроликов.....	50
IV. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	57
ВЫВОДЫ.....	61
Практические рекомендации	63
Список использованной литературы.....	64

Введение

Актуальность темы. Система защиты органов дыхания включает в себя различные механизмы. Мукоцилиарный клиренс относится к неспецифическим реакциям органов дыхания, тогда как иммунная защита специфична по отношению к антигенам. Во время морфофункционального становления легких в постнатальном периоде происходит дифференцировка всех их защитных структур. Наблюдается становление лимфоидного аппарата, бронхиальных желез, бокаловидных клеток, макрофагов (Романова Л.К., 2000). Лимфоидный аппарат представляет собой скопления лимфоцитов, расположенных в слизистой оболочке гортани, трахеи и бронхов под покровным эпителием. Иммунную систему, по современным данным, составляют все органы, которые участвуют в образовании клеток лимфоидного ряда. Она осуществляет защитные реакции организма, создаёт иммунитет – невосприимчивость к веществам, обладающим чужеродными антигенными свойствами. Паренхима этих органов содержит лимфоидную ткань, которая представляет собой морфофункциональный комплекс лимфоцитов, плазмоцитов, макрофагов и других клеток, находящихся в петлях ретикулярной ткани (Сапин М.Р., Никитюк Д.Б., 1998). Фагоцитарный механизм обусловлен макрофагами легких, которые обеспечивают местные и общие механизмы структурного гомеостаза. Они обладают поглотительной способностью, а также секреторной активностью, выделяя в окружающую среду биологические активные вещества (Лепеха Л.Н., 2001). Эффективное осуществление мукоцилиарного клиренса возможно лишь при слаженной функции двух компонентов: реснитчатого аппарата эпителиального пласта и секреторной системы воздухоносных путей (секреторных клеток и белково-слизистых желез, расположенных в подслизистом слое). Нарушение этих образований, в свою очередь, может привести к появлению различных заболеваний органов: ринитов, бронхиальной астмы, трахеитов,

бронхитов, пневмонии у детей и др. (Романова Л.К., 2000; Бубнова Н.И., 2000).

В настоящее время состояние защитных структур различных органов интенсивно изучается. В частности, проводится иммуногистохимическая оценка местного иммунитета при ряде заболеваний (Сидаш Ю.В., 2010), исследованы морфометрические параметры лимфоидных образований тонкой кишки у крыс в возрастном аспекте (Кашенко С.А., Ткачева Е.Н., 2009). Изучена патоморфология иммунокомпетентных детей на фоне некоторых компонентов метаболического синдрома у матери (Рудяк А.М., 2011). Представлены результаты исследования влияния различных экзогенных и эндогенных факторов на состояние клеток дыхательной системы (Барахина Т.Г., Голованова В.Е., Гущин М.Ю. и др. 2009). До настоящего времени частые респираторные заболевания у детей является актуальной медицинской проблемой. Повторные острые респираторные заболевания нередко приводят к формированию хронических воспалительных очагов инфекции, что усугубляет функциональную незрелость иммунитета (Альбицкий В.Ю., Баранов А.А., 1986; Альбицкий В.Ю., Баранов А.А., Камаев И.А.). При различных вариантах пневмопатий в лёгких у новорожденных наблюдаются морфологические изменения (Кудияров Б.У., Досназарова Б.А., 2007). На основании анализа данных литературы можно отметить, что изучаются только отдельные структурные механизмы защиты легких. Последовательность развития защитных структур в органах дыхания в постнатальном периоде изучена недостаточно полно.

Определение объекта и предмета исследования. Для исследования формирования защитных структур лёгких целесообразно использовать экспериментальных животных в различные сроки после рождения. Нами планируется исследование формирования структур мукоцилиарного клиренса и иммунной системы легких в постнатальном онтогенезе у кроликов.

Цель исследования: изучение последовательности развития защитных структур легких в раннем постнатальном периоде у кроликов.

Задачи исследования:

1. Установить морфофункциональные особенности развития лёгких у кроликов в постнатальном онтогенезе.
2. Изучить развитие структур мукоцилиарного клиренса в легких кроликов в постнатальном онтогенезе (реснитчатый эпителий, бокаловидные клетки).
3. Исследовать становление иммунных структур в легких на 1-30 сутки после рождения у этих животных.

Гипотеза исследования. Высокая частота заболеваний органов дыхания у детей раннего возраста может быть обусловлена недостаточной степенью становления защитных структур лёгких к моменту рождения. В различные сроки постнатального онтогенеза происходит их последовательное развитие.

Краткая характеристика методов исследования. Для исследования защитных структур лёгких часто применяются морфологические и морфометрические методы. Применение этих методов позволит оценить состояние бронхиального эпителия и развитие лимфоидных структур в легких кроликов в постнатальном онтогенезе.

Краткий анализ литературы по теме. Изучение данных научной литературы за последние годы показало, что при различных заболеваниях лёгких происходит нарушение их защитных структур. Установлено повреждение бронхиального эпителия, структур мукоцилиарного клиренса, иммунного аппарата. Однако в литературе отсутствуют данные о последовательном развитии этих структур в раннем постнатальном онтогенезе. Вследствие этого нет возможности оценить значение каждой из защитных структур на этапах постнатального онтогенеза.

Научная новизна. Детально охарактеризованы периоды развития лёгкого, его бронхиального дерева и респираторного отдела, в раннем

постнатальном онтогенезе. Впервые установлены изменения морфометрических показателей эпителиоцитов внутрилёгочных бронхов разного диаметра в постнатальном онтогенезе, отражающие степень их дифференцировки. Определена последовательность развития бокаловидных клеток, бронхиальных желёз и иммунного аппарата легких крольчат в раннем постнатальном периоде развития.

Практическое значение. Изучение дифференцировки структур мукоцилиарного клиренса (эпителия, желез бронхов) и лимфоидного аппарата в легких в раннем постнатальном периоде дополняет сведения о становлении защитных структур легких. Полученные результаты могут быть использованы для разработки новых методов профилактики и лечения заболеваний легких у детей.

Положения, выносимые на защиту.

1. В раннем постнатальном онтогенезе легких происходит последовательное формирование структур мукоцилиарного клиренса (бронхиального эпителия и бокаловидных клеток).

2. В течение 30 суток после рождения наблюдается усложнение строения лимфоидного аппарата легких кроликов.

Объём и структура диссертации. Диссертация изложена на 68 страницах компьютерного текста, шрифт «Times New Roman» размером 14 пт., обычный. Работа состоит из введения, 3 глав: обзор литературы, материал и методы исследования, собственных исследований, обсуждения полученных результатов и выводов. Диссертация иллюстрирована __24__ микрофотографиями, содержит 8 таблиц.

Глава I. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ЗАЩИТНЫХ СТРУКТУРАХ ЛЕГКИХ

1.1. Значение мукоцилиарного клиренса в защитных реакциях воздухопроводящих путей

В постнатальном периоде дыхательная система претерпевает большие изменения, связанные с началом выполнения различных функций. Одним из основных защитных структур легких обеспечивающий стерильность бронхиального дерева является мукоцилиарный клиренс. Он реализуется благодаря наличию реснитчатого мерцательного эпителия и секреторной системы трахеобронхиального дерева. Защитная реакция со стороны мукоцилиарного клиренса на чужеродный материал (инфекционной или неинфекционной природы) заключается в гиперсекреции и изменении физико-химических свойств слизи, скорости ее движения и т.д., направленных на удаление повреждающего агента (Илькович М.М., Гембицкая Т.Е., Панина Н.Т., 2009). Согласно современным представлениям, реснички погружены в жидкий слой, покрывающий эпителиальную выстилку, до основания ресничек и микроворсинок, своей верхушкой реснички упираются в гелеобразный слой слизи. В участках, где слизь отсутствует, глубина жидкого слоя соответствует длине ресничек – 5-7 мкм, при наличии слизи его глубина бывает немного меньше (Романова Л.К., 2000). Слизь появляется на поверхности эпителиальной выстилки в результате секреции бокаловидных клеток и из белково-слизистых желез в виде капель диаметром 1-2 мкм. Концентрированные гликопротеины секрета способны абсорбировать воду, в результате чего капли увеличиваются в размере и принимают форму пластинок, нитевидных структур, дисков. По мере увеличения калибра бронха толщина слизистого слоя, покрывающего эпителий, возрастает (Федосеев Г.Б., 1994). Если этот слой утолщен, то движение не достигает своей цели, так как реснички не упираются в слой слизи и не перемещают её. Если перилимбная жидкость отсутствует,

реснички не могут осуществлять своего движения и склеиваются. Толщина слизи перицилиарной жидкости регулируется самими ресничками и степенью активности ионного транспорта жидкости эпителиальными клетками выстилки воздухоносных путей (Федосеев Г.Б., 1994). Для обеспечения нормального мукоцилиарного клиренса необходима нормальная длина ресничек, нормальная структура их аксонем и базальных телец, а также нормальный состав и толщина около реснитчатой жидкости. Повторные острые инфекции или же другие раздражающие факторы внешней среды вызывают существенные изменения строения и функции слизистой дыхательных путей, приводят к различным заболеваниям как острый бронхит, обострение хронической обструктивной болезни легких, некоторые формы бронхиальной астмы, бронхоэктатической болезни, поскольку все они характеризуются изменением мукорегуляции (Илькович М.М. и др., 2009).

Показана динамика количественных показателей эпителиальной выстилки трахеи и главных бронхов у крыс на протяжении 1-го месяца жизни (Есеев Л.И., 2010). Изучалась частота биения ресничек у крыс (новорожденные, 1, 2, 3 и 4 нед.) и установлено, что на протяжении первых 2 нед. постнатального развития все показатели по сравнению с таковыми у новорожденных значимо не изменяются. Через 3-4 нед. отмечен отчетливый рост эпителиоцитов соответственно на 49 и 80% в трахее и на 25-30% - в бронхах ($P < 0,05$ по сравнению с показателями у новорожденных). Увеличение длины ресничек идет пропорционально росту толщины пласта, вследствие чего соотношение высоты мерцательных клеток и длины их ресничек сохраняется в течение 1-го месяца на уровне 0,17-0,20. Начиная с 3-й недели в обоих отделах наблюдается снижение частоты биения ресничек на 10-15% по сравнению с новорожденными, при этом биение ресничек приобретает типичную волнообразную форму. Таким образом, 3-я и 4-я неделя постнатального развития являются периодом наиболее отчетливых количественных

перестроек эпителиальной выстилки воздухоносных путей и мукоцилиарного клиренса.

Чрезмерная активация свободнорадикального окисления является типовым патологическим процессом, который обладает прямым бронхорасширяющим действием, усиливает активность реснитчатого эпителия и повышает скорость мукоцилиарного клиренса (Becher G., Winsel K., Besk E. 2002, Соодаева С.К., 2012). Определение мукоцилиарной недостаточности при лечении бронхиальной астмы имеет прогностическое значение (Одиреев А.Н., Колосов В.П. и др., 2010).

Установлено влияние различных факторов на состояние клеток дыхательной систем у человека и экспериментальных животных. Экзогенные факторы в первую очередь повреждают эпителиальные клетки: реснитчатые и бокаловидные эпителиоциты. Выраженность повреждений этих клеток зависит от степени тяжести состояния при бронхиальной астме и воспалительных заболеваниях (Бархина Т.Г., Голованова В.Е., Гущин М.Ю., Кондратьев В.Е., 2009). При воздействии токсических веществ на стенки бронхов в них возникают атрофические процессы, деформация, уменьшается просвет. Кроме того происходит метаплазия эпителия и вследствие этого нарушение мукоцилиарного клиренса (Шишкина Т.А., Наумова Л. И., Чекунова И. Ю., 2010).

При обзорной гистологическом исследовании биоптатов слизистой оболочки бронхов у пациентов с бронхиальной астмой и с ХОБЛ выявлены признаки воспаления: полиморфноклеточная инфильтрация, гиперемия сосудов и отек собственной пластинки слизистой оболочки. У этих больных в инфильтрате определялись в основном эозинофильные гранулоциты и лимфоциты. В местах подэпителиальной клеточной инфильтрации бронхиальный эпителий был подвержен дистрофическим и деструктивным изменениям (зернистость и вакуолизация цитоплазмы, отсутствие ресничек), встречалось утолщение базальной мембраны. При тяжелых формах заболевания в слизистой оболочке бронхов обнаружена

бокаловидноклеточная гиперплазия (Геренг Е.А., Суходоло И.В., Плешко Р. И. и др., 2009).

Таким образом, различные патологические процессы, развивающиеся в дыхательной системе, неизбежно сочетаются с нарушениями структур мукоцилиарного клиренса. Различные экспериментальные воздействия также приводят к нарушению данного звена защитной системы эпителия бронхов. Однако мукоцилиарный клиренс не является единственной частью защитных структур органов дыхания. Легкие являются органом, в котором хорошо развита иммунная система. Рассмотрению научных данных о состоянии иммунных структур легких посвящена следующая часть обзора литературы.

1.2. Иммунные структуры органов дыхания в норме и при патологии

В изучении становления иммунной системы организма придаётся большое значение лимфоидному аппарату органов дыхания. В эмбриогенезе стволовые кроветворные клетки из стенки желточного мешка мигрируют в печень, тимус, селезенку, костный мозг, затем в легкие. В мезенхиме легких на 7 и 8 неделе развития плода присутствуют эритроидные кластеры, состоящие из эритробластов, пронормоцитов, нормоцитов, эритроцитов. Лимфоидные клетки, моноциты и макрофаги рассеяны по всей мезенхиме и немногочисленны. Основной функцией иммунной системы плода и местной иммунной системы легких, в частности, является защита от потенциально агрессивных материнских клеток и от инфекционных агентов (Романова Л.К., 2000).

Структурная организация иммунной системы органов дыхания выделяет несколько уровней лимфоидной ткани органов дыхания у здорового человека:

- лимфатические узлы;

- лимфатические «узелки» бронхоассоциированной лимфоидной ткани (БАЛТ - система);
- лимфоидные агрегаты и скопления лимфоцитов в стенках воздухоносных путей, около подслизистых желез и их протоков;
- небольшие лимфоидные скопления или одиночные лимфоциты в интерстиции межальвеолярных перегородок;
- лимфоциты внутриальвеолярных пространств. Кроме того, клетки лимфоидного ряда встречаются между клетками бронхиального и альвеолярного эпителия. Такие лимфоциты называются «межэпителиальными» (Романова Л. К., 2000).

Лимфатические узлы органов дыхания расположены по ходу ветвлений трахеи и бронхов. Лимфатические узлы играют большую роль в первичном иммунном ответе на вдыхаемые антигены, так как они содержат макрофаги, дендритические клетки и полный набор Т- В-лимфоцитов, готовых реагировать на представленные чужеродные антигены. В лимфатических узлах выявлены Т- В- клеточные зоны, а также светлые зоны – фолликулы, где происходит пролиферация лимфобластов. В момент рождения ребенка в слизистой оболочке воздухоносных путей встречаются единичные лимфоциты, причем преимущественно около бронхиальных желез. Функция местной иммунной системы легких находится под контролем макрофагов, Т- клеток, поверхностно-активного материала сурфактанта и клеток микроокружения (Романова Л.К., 2000).

Установлена роль местной иммунной системы органов дыхания в формировании бронхолегочной дисплазии. Изучение морфофункционального состояния местной иммунной системы органов дыхания мертворожденных 27-40 недель гестации включало в себя исследование количественного и качественного состава клеточного инфильтрата слизистых оболочек трахеи, долевых, сегментарных и более мелких бронхов, мукополисахаридный состав слизи, наличие секреторного

компонента и иммуноглобулинпродуцирующих клеток (IgA, IgM, и IgG). Лимфоидные образования постоянно выявлялись в слизистой трахеи и бронхов в виде единичных или небольших групп скоплений лимфоцитов. В слизистой дыхательных путей плодов с врожденной пневмонией или бронхолегочной дисплазией увеличивался объем клеточного инфильтрата с содержанием лимфоцитов, макрофагов, отмечалось образование лимфоидных узелков с реактивными иммунными центрами. Появились иммуноглобулинпродуцирующие клетки, преимущественно IgG содержащие. Постоянно обнаруживался секреторный компонент в цитоплазме эпителиоцитов и на поверхности клеток (Корнеев М.Г., 2008, Комчаров Д.В., Корнеев М.Г., Плотвицкая Л.В., 2010).

При любом воспалении происходит выработка воспалительных цитокининов. Повторные респираторные заболевания в раннем детском возрасте активирует клоны Т - хелперов 2-го типа (Th2) и угнетают хелперы 1-типа (Th1), с подавлением супрессорной активности Т-лимфоцитов. Рецидивирование заболеваний способствует увеличению продукции IL-4 лимфоцитами, гиперпродукции IgE (Маркова Т.П., Чувирев Д.Г. 2002; Романцев М.Г., Ершов Ф.И. 2006; Самсыгина Г.А. 2005).

Дефицит гуморального звена иммунитета в виде снижения сывороточного IgA, количество которого коррелирует в сыворотке и секретах, способствует нарушению взаимодействия макрофагов и лимфоцитов при инфекциях в дыхательной системе (Гаймоленко И.Н., Третьякова Н.Н., Тихоненко О.А., 2011).

Биологически активные вещества и регуляторные нейропептиды, секретируемые респираторными апудоцитами (нейроэндокринными клетками) в просвет дыхательных путей оказывают воздействие на все механизмы формирования и развития бронхиальной обструкции, ремоделирование воздухоносных путей и респираторной системы (Блинова С.А., 2000). Удалось выявить связь между возрастными

особенностями поражения слизистой оболочки бронхов, нарушением легочной микроциркуляции, изменением бронхиальной проходимости, развитием эмфиземы легких и характером активности апудоцитов, а также содержанием биоаминов в бронхиальной слизистой оболочке у больных atopической бронхиальной астмой. Так, по их мнению, высокая активность респираторных апудоцитов каким-то образом препятствует развитию у больных бронхиальной астмой эмфиземы легких, обуславливает легкое течение болезни, отсутствие выраженных атрофических изменений слизистой оболочки бронхов. Вероятной причиной изменений, авторы считают секрецию этими клетками определенных, может быть, еще неизвестных биологически активных веществ и регуляторных нейропептидов (Зоирова Н.И., Арифханова С.И. и др., 2006).

Особенностью функциональной морфологии иммунной системы является чрезмерная динамичность. В ее органах постоянно идут процессы пролиферации, дифференцировки, миграции, кооперации, апоптоза лимфоцитов. Выявлена циркадная организация иммунной системы, показана зависимость морфофункционального состояния иммунной системы от структуры ее суточной организации (Труфакин В.А., Шурлыгина А.В. и др., 2005).

Согласно современным представлениям, atopическая бронхиальная астма – заболевание, сопровождающееся хроническим воспалением бронхов, обуславливающим повторяющиеся эпизоды бронхиальной обструкции и гиперреактивность дыхательных путей. Определенная степень активности вступления клеток в состояние апоптоза соответствует тяжести течения заболевания и влияет на прогрессирование воспалительного процесса в бронхолегочной системе при atopической бронхиальной астме. При этом традиционная патогенетическая терапия бронхиальной астмы приводит к достоверному изменению уровня CD95⁺-

лимфоцитов циркулирующей крови (Аллавердиева Л.И., Эюбова А.А., Ахмедова Г.П., 2011).

Показано, что наряду с интерлейкинами и мембранными молекулами активации в иммунных воспалительных реакциях принимают участие и растворимые формы мембранных антигенов. Они образуются за счет протеолитического сщущивания их внеклеточной части с поверхности клетки. Эти формы обладают иммунорегуляторными свойствами, а их уровни могут отражать процессы активации иммунной системы и служить маркерами течения патологического процесса. Оценка уровня сывороточных маркеров активации и апоптоза иммунных клеток может быть использована в качестве дополнительного диагностического и прогностического критерия тяжести и выраженности atopической бронхиальной астмы у детей (Булгакова В.А., 2008).

Развитие обструктивных форм острого бронхита у детей раннего возраста связывают с нарушением клеточно-гуморального иммунитета. Важное место в этом процессе занимают нейтрофильные лейкоциты. В зависимости от периода заболевания они способны быстро перестраивать свой метаболизм, осуществлять адгезию, дегрануляцию, миграцию, фагоцитоз, и эндоцитоз, активацию ряда гуморальных систем организма. При бронхолегочных патологиях нейтрофильные лейкоциты влияют на развитие, течение и исход заболевания (Мухсинова М.Х., Маматкулов Х.М., Лысенко Т.Е., 2000).

Многие авторы отмечают нарушение со стороны клеточного и гуморального иммунитета при бронхообструктивном синдроме у детей. Повторные вирусные и бактериальные антигенные стимуляции при бронхолегочной патологии сначала приводят к напряжению иммунной системы, а затем к её истощению с развитием вторичных иммунодефицитных состояний (Миррахимова М.Х., Низаметдинова И.Н., Файзиева З.К. и др., 2002).

Любое инфекционно-воспалительное заболевание сопровождается системным воспалительным ответом, нарушением функциональных структур гомеостаза организма детей, особенно проявляющееся на мембранно-клеточном уровне, и активацией иммунной системы (Абдуллаева М.Н., Мардыева Г.М., 2011).

Иммунная система играет ключевую роль как в развитии, так и в поддержании бронхиальной астмы (Хаптваева Г.Э., Чучалин А.Г., 2008). У больных бронхиальной астмой воспалительный инфильтрат из Т-лимфоцитов и эозинофилов присутствует во всех отделах трахеобронхиального дерева (С.Н. Авдеева., 2010). Оценка уровня сывороточных маркеров активации и апоптоза иммунных клеток может быть использовано в качестве дополнительного диагностического и прогностического критерия тяжести и выраженности атопической бронхиальной астмы у детей (Булгакова В.А., 2008).

При воспалении плевры в экссудате выявляются фагоцитирующие клетки (моноциты, нейтрофильные гранулоциты), а также лимфоциты, от функциональной активности которых зависит реализация иммунного ответа и эффективность элиминации возбудителя при развитии заболевания. Показано, что у больных туберкулезными плевритами в плевральном экссудате преобладают CD3 и CD4 лимфоциты (Воронкова О.В., Юрьева Е.А., Уразова О.И. и др., 2012). Исследованы иммуноморфология слизистой оболочки бронхов, в которой определяются межэпителиальных лимфоциты, эозинофилы, бокаловидные клетки (Новикова А.В., Климанская Е.В., и др. 1996). Современная концепция патогенеза гиперсенситивного пневмонита предполагает участие клеточного механизма иммунного ответа. Аллерген, попадая в дыхательные пути, поглощается и перерабатывается макрофагом для дальнейшего представления Т-хелперной клетки (CD41). Процесс переработки антигена сопровождается выделением макрофагами интерлейкина-1, вызывающее активацию Т-клетки с последующей

стимуляцией В-лимфоцитов к синтезу антител (Богорад О.Е., Костюченко М.В., Сорокина Е.В., 2002). В настоящее время именно Т-хелперам 2-го типа отводится ключевая роль в возникновении и поддержании хронического аллергического воспаления, в развитии бронхиальной астмы у детей. Интерлейкин - 4 является основным индуктором аллергического воспаления (Любимова О. И., 2002).

В норме лимфоидные образования в стенках трахеи и крупных бронхов легких у мышей представлены диффузно расположенными лимфоцитами, скоплениями клеток лимфоидного ряда и лимфоидными узелками (лимфоэпителиальными и периваскулярными), а в легких – только диффузно расположенными лимфоцитами и лимфоидными скоплениями. При сочетанном радиационно-химическом воздействии в стенке трахеи и бронхов отмечается инфильтрация лимфоцитами адвентициальной, фиброзно-хрящевой, а также слизистой оболочки, часть лимфоцитов достигают многорядного мерцательного эпителия бронхов. В просвете мелких бронхов появляется много слизи в результате усиления секреции желез и бокаловидных клеток, наблюдается слущивание эпителиоцитов. Из-за воздействия выше указанного фактора отмечается уменьшение числа или полная утрата ресничек эпителиальными клетками, замещение реснитчатого эпителия клетками кубической формы, утолщение базальной мембраны эпителия, лимфоплазматическая инфильтрация, скопление макрофагов в просвете альвеол. Хроническое воздействие радиационных факторов низкой интенсивности на иммунные образования трахеобронхиального дерева и легких в ранние сроки эксперимента (9-14-е сутки после облучения) приводит к активизации иммунологических реакций в лимфоидных образованиях на всем протяжении нижних дыхательных путей. Это проявляется изменением клеточного состава, увеличением функциональной активности макрофагов, усилением пролиферации и дифференцировки лимфоидных клеток, перестройкой эпителиальных реснитчатых и бокаловидных клеток.

Изменяется цитологический профиль лимфоидной ткани по сравнению с таковым в контрольной группе: значимо увеличивается число малых лимфоцитов, плазмоцитов и макрофагов (Оганесян М.В., 2010; Оганесян М.В., Чава С.В., Кудряшова В.А., Ризаева Н.А., 2010).

Макрофаги легких являются одной из пограничных систем легких, осуществляющих защиту органа от неблагоприятного воздействия факторов окружающей среды. Они регулируют клеточный и гуморальный ответ в легких, обезвреживают и элиминируют из организма токсические субстанции эндогенного происхождения. Кроме того они принимают участие в осуществлении метаболической и дренажной функции легких, защите их от ингалируемых микроорганизмов и продуктов их разрушения и жизнедеятельности, сапрофитной микрофлоры и эндотоксина, пылевых частиц и эндогенных токсических факторов, в процессах гомеостаза и развитии легочных заболеваний. (Яковлева М.Ю., Зубаирова Л. Д., Крупник А.Н., 1991).

В зависимости от региональных особенностей органов дыхания среди макрофагов паренхимы условно можно выделить 3 разновидности: альвеолярные, бронхиальные и плевральные. Они имеют ряд общих признаков, это – преобладание окислительного фосфорилирования, высокая активность ферментов защиты от перекисного окисления липидов (каталазы, супероксиддисмутазы), отсутствие в зрелых клетках миелопероксидазной активности, использование гидролитических ферментов в качестве основного бактерицидного потенциала, высокая поглотительная способность и др. Эти признаки отличают их от макрофагальных элементов других органов и тканей и в значительной степени связаны с адаптацией к аэробным условиям функционирования (Лепёха Л.Н., 2000). Более половины всех макрофагов легких составляют альвеолярные макрофаги. Они необходимы для осуществления барьерной функции, а также участвуют в инициации иммунного ответа, обладают мощным фагоцитарным и литическим потенциалом, способны

секретировать компоненты комплемента, простагландины, лейкотриены, гранулопозитины, интерлейкин-1, интерферон, противоопухолевой фактор. К настоящему времени достаточно четко определена роль альвеолярных макрофагов в реакциях гиперчувствительности замедленного типа, вместе с тем роль этих клеток в заболеваниях имеет большое значение в патогенезе различных легочных заболеваний (Яковлева М.Ю. и др., 1991).

Альвеолярные макрофаги играют ключевую роль в развитии воспаления легких. Взаимодействуя с внутриклеточными микроорганизмами – вирусами и бактериями, макрофаги продуцируют цитокинины – интерлейкины. Хемокины привлекают в фокус воспаления природные киллеры, нейтрофилы и нативные Т-лимфоциты. Эти вещества усиливают фагоцитарные и бактерицидные свойства макрофагов (Малышев И.Ю., Лямин С.В. и др., 2011).

Другая разновидность легочных макрофагов - бронхиальные макрофаги – выявляются в составе более плотного (гелевого) слоя слизи, непосредственно прилегающего к эпителиальной выстилке воздухоносных путей.

Мобильность и способность к активизации – свойства, присущие макрофагам и лимфоцитам как клеткам единой системы «кровь – соединительная ткань». Лимфоциты крови, переходящие из кровеносного русла в ретикулярную ткань лимфоидных органов и интерстициальное пространство, как правило, тесно взаимодействуют с макрофагами.

Для рециркулирующих лимфоцитов характерно наличие окислительно – восстановительных, гидролитических ферментов и некоторых лейкоцитарных антигенов, которые необходимы для осуществления иммунных функций. Кроме того, лимфоциты участвуют в нейроэндокринных взаимодействиях при контроле деятельности иммунной системы (Новиков В.Д., Правоторов Г. В., Труфакин В.А., 2004). Нейтрофилы продуцируют растворимые, биологически активные низкомолекулярные пептидные факторы, способные регулировать

функции ряда клеток, в том числе и системы мононуклеарных фагоцитов (нейтрофилокины). Установлено, что фракции нейтрофилокинов не влияют на поглотительную способность макрофагов как при первичном, так и при вторичном иммунном ответе. В то же время большинство фракций нейтрофилокинов модулировали киллерную активность макрофагов: усиливали или ингибировали ее. Выявление хелперных и супрессивных фракций открывает подходы к коррекции иммунного ответа в помощью этих фракций (Иванова И.А., Васильева Г.И., Беспалова И.А., 2009).

При нагноении и деструкции легочной паренхимы в бронхоальвеолярных смывах наблюдается уменьшение числа макрофагов. Наличие в легком большого количества молодых и активно функционирующих макрофагов свидетельствует о выраженности компенсаторно-приспособительных реакций легкого. Количественно-качественная оценка макрофагов, отражающая содержание молодых, активно фагоцитирующих и дегенерирующих форм клеток, имеет важное значение для прогноза болезни (Непомнящих Г. И., Непомнящих Л.М., 1990).

При изучении влияния тиотропия бромида на морфофункциональные свойства нейтрофилов и макрофагов бронхиального дерева при хронической обструктивной болезни легких стабильного течения установлено, что длительное его применение приводит к появлению в бронхах популяции макрофагов большей величины. Данные изменения – важный фактор снижения активности воспаления в дыхательных путях (Федосенко С.В., Черногорюк Г.Э., Рослякова Е.П., 2010).

Заболевания легких приводят к вовлечению в патологический процесс всех защитных структур легких. Так, выраженность, распространенность и характер морфологических изменений при бронхиальной астме зависят от тяжести процесса. При легкой

персистирующей астме преимущественно поражены мелкие бронхи: эпителий очагово десквамирован, бокаловидные клетки гиперплазированы, с признаками гиперсекреции, в просвете бронхов видна слизь, смешанная с эпителиоцитами, макрофагами, перибронхиально в большом количестве находятся дегранулирующие тканевые базофилы, в подслизистом слое участками встречаются инфильтраты из лимфоидных клеток и гистиоцитов. При персистирующей астме средней тяжести изменения наблюдаются не только в слизистой оболочке стенки дыхательных путей, но и подслизистом слое, который отечен и интенсивно инфильтрирован мононуклеарами с очагами фиброза (Невзорова В.А., Протопопова М.Ю., Елисеева Е. В. и др., 1997).

При введении различных концентраций пыли люминофора, содержащего лантан, в ткани легкого он содержится в слущенных клетках мерцательного эпителия, в просветах и оболочках бронхов и сосудов, респираторных бронхиолах, альвеолярных ходах, альвеолах, интерстициальной ткани легкого. Наблюдалось развитие бронхитов, бронхиолитов, альвеолитов и интерстициальной пневмонии. При этом происходит образование крупных перибронхиальных и периваскулярных инфильтратов, в которых содержались, помимо фибробластов, нейтрофилов, эозинофилов, плазмоцитов, многочисленные макрофаги и лимфоциты, Макрофаги увеличены в размерах в связи с накоплением в их цитоплазме многочисленных частиц люминофора (Пискарева Е.И., Радцева Г.Л., Здорнова О.В., 2009). В ответ на повышение перекисного окисления липидов происходит определенная динамика метаболической активности макрофагов, что можно расценивать как защитно-приспособительную реакцию организма (Григорьева М.В., Федорова Н.П., Либо Ю.М., 2008). Макрофаги легких являются гетерогенной популяцией с множественными функциями, обеспечивающими развитие местных и общих механизмов защиты органов дыхания от различных антигенов и абиогенов материала внешней среды. При пневмонии

пепиломикозной этиологии у детей до года отмечено неравномерное утолщение межальвеолярных перегородок в результате отека, макрофагально-гистоцитарная инфильтрация и склероз (Атакулов Б.М., Ашуров А.А., Габченко А.К., 2002).

Заключение по главе

Изучение данных научной литературы позволило установить наличие многих звеньев защитной реакции легких в ответ на воздействия и при различных видах патологии. Наиболее значительными из них являются мукоцилиарный клиренс и иммунные структуры. Становление этих защитных структур в лёгких позволит выявить их значение в раннем постнатальном онтогенезе. Полученные сведения могут быть использованы для профилактики и лечения заболеваний легких у детей. Указанные выше вопросы будут исследованы в настоящей работе.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Для решения поставленных задач нами исследованы легкие 30 крольчат в возрасте 1, 3, 7, 10, 15, 21, 30 суток после рождения и 5 взрослых кроликов. Животные выведены из опыта под этаминал-натриевым наркозом. Для этого 5% раствор этаминала натрия на дистиллированной воде вводили внутривентриально в дозе 50 мг/кг веса тела животного. После достижения полного наркоза забой животных выполняли путем перерезки брюшной части аорты. Во всех случаях материал для исследования брали таким образом, чтобы можно было оценить состояние бронхов крупного, среднего, малого диаметров и респираторного отдела легкого.

Фиксация легких выполнена в 12% растворе нейтрального формалина и жидкости Карнуа. В состав данного фиксатора входят 96% спирт -60 мл, хлороформ – 30 мл и ледяная уксусная кислота – 10мл. Жидкость Карнуа готовится перед фиксацией. Кусочки толщиной до 5мм фиксируют в течение 1 часа. После фиксации кусочки помещали в 2-3 порции 96% спирта. Уплотнение материала осуществлено путем заливки в парафин. Из каждого парафинового блока готовили срезы толщиной 10 мкм. Для оценки состояния органов дыхания нами использованы гистологические методы исследования. Парафиновые срезы окрашивали гематоксилин – эозином, пикрофуксином по методу Ван-Гизона. При приготовлении гистологических препаратов руководствовались пособиями по гистологической технике (Меркулов, Афанасьев и др., Волкова и др.). Выбранные нами методики позволяют оценить морфофункциональное состояние лёгких на разных стадиях развития после рождения, респираторного отдела, внутрилёгочных бронхов разного диаметра, в частности клеточный состав бронхиального эпителия, а также развитие бронхиальных желез и волокнистые структуры. Все это свидетельствует от адекватности примененных гистологических методов исследования для решения поставленных задач.

Методика окрашивания гематоксилин-эозином. Окраска гематоксилин-эозином – наиболее распространенный метод окрашивания срезов. Этот метод позволяет установить отношение между структурами органа, выявляя все клеточные элементы и неклеточные структуры. Это окраска является двойной: гематоксилин – основной краситель – окрашивает ядра клеток, эозин – кислый краситель – красит цитоплазму клеток и в меньшей степени – различные неклеточные структуры. Гематоксилин сам по себе не является красящим веществом. Для того чтобы приготовить краску, гематоксилин подвергают окислению, в результате чего он превращается в красящее вещество – гематеин. В соединении с некоторыми солями гематеин дает четкое окрашивание ядер. Для приготовления широко применяемого квасцового гематоксилина Эрлиха нужно растворить 2 г гематоксилина в 100 мл 96⁰ спирта и к полученному раствору добавить 100 мл дистиллированной воды, чистого глицерина 100 мл, калийных квасцов 3 г, ледяной уксусной кислоты 10 мл. Прибавлять эти вещества нужно в указанной последовательности. Калийные квасцы должны быть химически чистыми. Для того, чтобы произошло полное окисление гематоксилина, приготовленный раствор должен не менее 15 дней находиться в светлом месте при доступе воздуха (для этой цели банка с раствором должна быть закрыта сложенной в 2-3 раза марлей). О «созревании» раствора можно судить по его цвету: светло – красный сразу же после приготовления, он становится темно-красным через 15 дней. Раствор необходимо время от времени взбалтывать – это ускоряет его созревание. «Созревший» раствор квасцового гематоксилина Эрлиха можно долго сохранять в банках с пришлифованными пробками. Эозин – цитоплазматический краситель; он используется в виде спиртовых или гораздо чаще, водных растворов. Для приготовления эозина 0,1 г краски растворяют в 100 мл дистиллированной воде.

Перед окраской срезы подвергают депарафинизации. Для этого предметные стёкла с наклеенными парафиновыми срезами помещают

последовательно в 2 порции ксилола, затем в 2 порции спирта и промывают в дистиллированной воде. Окраску проводят сначала гематоксилином. Срезы из воды переносят в раствор красителя. Вполне созревший раствор красителя обычно дает хорошие результаты через 2-3 минуты. Начиная окраску, на первых 2-3 срезах определяли время окраски и затем, строго придерживаясь установленного срока, красили все остальные срезы данного блока. Для получения хорошего окрашивания ядер обычно требуется не более 5-6 минут. Далее промывали срезы в течение 10-15 минут в водопроводной воде, а затем в воде с небольшим количеством щелочи. В такой подщелочной воде срезы сразу синеют через 20-30 секунд. В результате цвет ядер становится интенсивно синим. Затем предметные стёкла переносят в дистиллированную воду на 3-5 минут. Для окраски цитоплазмы клеток срезы переносят на $\frac{1}{2}$ -2 минуты в раствор эозина. Из раствора эозина срезы переносят на $\frac{1}{2}$ -1 минуту в дистиллированную воду и, обезводив в спиртах, просветляли в карбол-ксилоле, ксилоле и заключали в канадский бальзам.

Окрашивание по методу Ван-Гизона. Для окраски необходимо приготовить смесь растворов пикриновой кислоты и кислого фуксина. Для этого 150 мл насыщенного водного раствора пикриновой кислоты смешивали с насыщенным водным раствором кислого фуксина (3-5 мл). Приготовленная смесь (пикрофуксин) имеет насыщенный красный цвет. После депарафинизации срезы подкрашивают железным гематоксилином, чтобы выявить ядра клеток. Для этой цели рекомендуется окраска гематоксилином Вейгерта. Он готовится перед окраской смешением двух растворов. Первый раствор: 1 г гематоксилина растворяют в 100 мл 96° спирт. Второй раствор: 4 мл 29% раствора полуторахлористого железа сливают с 1мл соляной кислоты и добавляют 95 мл дистиллированной воды. Оба раствора хранят отдельно в банках с притертыми пробками. Перед употреблением сливают поровну небольшое количество обоих растворов. Срез, взятый из воды, интенсивно

окрашивают гематоксилином Вейгерта в течение 2-5 минут. Срез должен быть перекрашен гематоксилином. Далее срез ополаскивают в дистиллированной воде, не дифференцируя его солянокислым спиртом. После этого срез погружают в пикрофуксин на 3-5 минут, а затем промывают в дистиллированной воде. Быстро обезвоживают срезы 96⁰ спиртом. Обезвоженные препараты просветляют в ксилоле и заключают в канадский бальзам. При окраске по методу Ван-Гизона по-разному окрашиваются различные компоненты ткани. Коллагеновые волокна соединительной ткани окрашиваются в ярко красный цвет, благодаря чему они резко выделяются среди других структур. Мышечные клетки окрашиваются этим методом в желтый цвет. Ядра клеток окрашиваются в фиолетово-чёрный цвет.

Микроскопически изучали и описывали препараты в следующей последовательности: 1) Состояние бронхов: расширение, сужение, эпителиальная выстилка, ее состояние, содержимое бронха, строение собственного и мышечного слоев слизистой оболочки, подслизистой, фиброзно-хрящевой и наружной оболочек, наличие желез; 2) респираторный отдел легких: оценивалась разветвленность ацинуса и его структуры. 3) состояние кровеносных сосудов – артерии, вены, капилляры межальвеолярных перегородок. К бронхам крупного калибра относили те, которые в стенке имеют пластинки гиалинового хряща. Мелкие ветви идентифицируются легко, так как они дают начало терминальным бронхиолам, а последние отличаются от мелких бронхов отсутствием складчатости. Все прочие бронхи рассматривались как бронхи среднего калибра.

Кариоцитометрические исследования выполнены под масляной иммерсией при увеличении микроскопа об.90, ок.10. С применением окулярной линейки измеряли малый и большой диаметр ядер эпителиоцитов бронхов крупного, среднего и малого диаметров. Цена деления окулярной линейки, определённая с помощью объект-микрометра,

при данном увеличении микроскопа составила 1,5 мкм. По формуле A. Arnold

$(V = \frac{\pi}{6} LB^2)$, рассчитывали объем ядра в $\mu\text{м}^3$, где V - объем ядра в $\mu\text{м}^3$, $\pi = 3,14$, L – большой диаметр ядра малый диаметр ядра в мкм, B – малый диаметр ядра в мкм. Кроме того, в таких же условиях измеряли расстояние между ядрами клеток бронхиального эпителия разного диаметра в мкм. Межядерное расстояние используется в качестве параметра, способного служить косвенным критерием при оценке ядерно-цитоплазматического отношения. Применение описанных методов кариоцитометрии основано на руководстве по количественной цито-гистологической морфологии (Ташкэ К., 1990). Цифровой материал обработан методом вариационной статистики с использованием прикладных программ Microsoft Excel 2010 в разделе описательной статистики, определения стандартных отклонений, средней арифметической M, средней ошибки относительных величин m, квадратического отклонения σ , критерий Стьюдента t, по таблице определяли значение P. Достоверными принимались данные при $P < 0,05$.

Таким образом, применёнными нами методами проведено изучение морфологии развития легких, оценка дифференцировки структур мукоцилиарного клиренса (эпителия, бронхиальных желез) и лимфоидного аппарата в легких у лабораторных животных в раннем постнатальном онтогенезе и у взрослых кроликов. Результаты гистологических и морфометрических исследований приведены в следующей главе.

ГЛАВА III. СОБСТВЕННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1.МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ РАЗВИТИЯ ЛЁГКИХ У КРОЛИКОВ В ПОСТНАТАЛЬНОМ ОНТОГЕНЕЗЕ

В настоящей главе представлены результаты изучения формирования эпителия внутрилегочных бронхов, его реснитчатых и бокаловидных клеток в постнатальном онтогенезе у кроликов. Исследования проведены на 30 кроликах в возрасте 1, 3, 7, 10, 15, 21, 30 суток после рождения, изучены также лёгкие взрослых животных (5 кроликов). Всего 35 животных. В каждом сроке проанализированы данные, полученные на 4-5 кроликах. Ниже приведены результаты исследования формирования лёгких, а также эпителия внутрилегочных бронхов, его реснитчатых и бокаловидных клеток, а также лимфоидного аппарата в постнатальном онтогенезе.

3.1. Морфология легких у кроликов в раннем постнатальном онтогенезе

Через 1 сутки после рождения макроскопически определяется, что поверхность листков париетальной и висцеральной плевры гладкая, блестящая. Лёгкие имеют темнорозовый цвет, легочные доли сформированы и хорошо выражены.

При изучении гистологических препаратов у 1-дневных крольчат хорошо развита воздухопроводящая система легкого, так как большую часть препарата занимают бронхи различного калибра (рис.1). Слизистая оболочка бронхов крупного и среднего диаметра выстлана однослойным цилиндрическим эпителием. Эпителий слизистой оболочки мелких бронхов – однослойный кубический. Ядра эпителиоцитов расположены в основании эпителиальных клеток. Собственный слой слизистой оболочки бронхов построен из нежной сети коллагеновых волокон, в мышечном слое средних и мелких бронхов выявляется от 1 до 4 рядов гладкомышечных клеток. В стенке крупных внутрилегочных бронхов находятся большие пластинки гиалинового хряща, которые объединены

между собой соединительной тканью. Коллагеновые волокна в бронхах фуксинофильные. В терминальных бронхиолах мышечных волокон нет. Миоциты расположены в один ряд, их ядра веретенообразной формы, нормохромные, в которых чётко определяются гранулы хроматина.

Респираторный отдел представлен ацинусами. Ацинус легкого у однодневных кроликов имеет «примитивное» строение, терминальные бронхиолы непосредственно переходят в первичные альвеолярные мешки с гладкими стенками и единичными альвеолами. Альвеолы отличаются небольшой глубиной (рис.2).

На 3 сутки после рождения при осмотре вскрытой грудной клетки и лёгких также отмечена блестящая и влажная поверхность листков плевры. Легкие воздушные, интенсивно розового цвета, с хорошо различными долями.

При изучении гистологических препаратов выявлено, что воздухопроводящая часть легочной ткани по-прежнему доминирует над респираторной. Эпителий крупных и средних бронхов – однослойный цилиндрический. Собственный слой слизистой оболочки состоит из рыхлой волокнистой соединительной ткани, мышечной слой представлен 2-6 рядами гладких мышечных клеток, сплетенных сетью коллагеновых волокон. Подслизистая оболочка крупных бронхов также содержит фуксинофильные коллагеновые волокна. Хрящевые пластинки находятся в крупных бронхах округлой формы, соединены между собой коллагеновыми волокнами, они образуют волокнисто- хрящевую оболочку крупных бронхов (рис.3). В малых и терминальных бронхиолах эпителий слизистой оболочки кубический (рис.4). Ацинусы респираторного отдела легкого у 3-дневных кроликов сохраняют прежнее строение. В альвеолярных мешках определяются немногочисленные мелкие альвеолы.

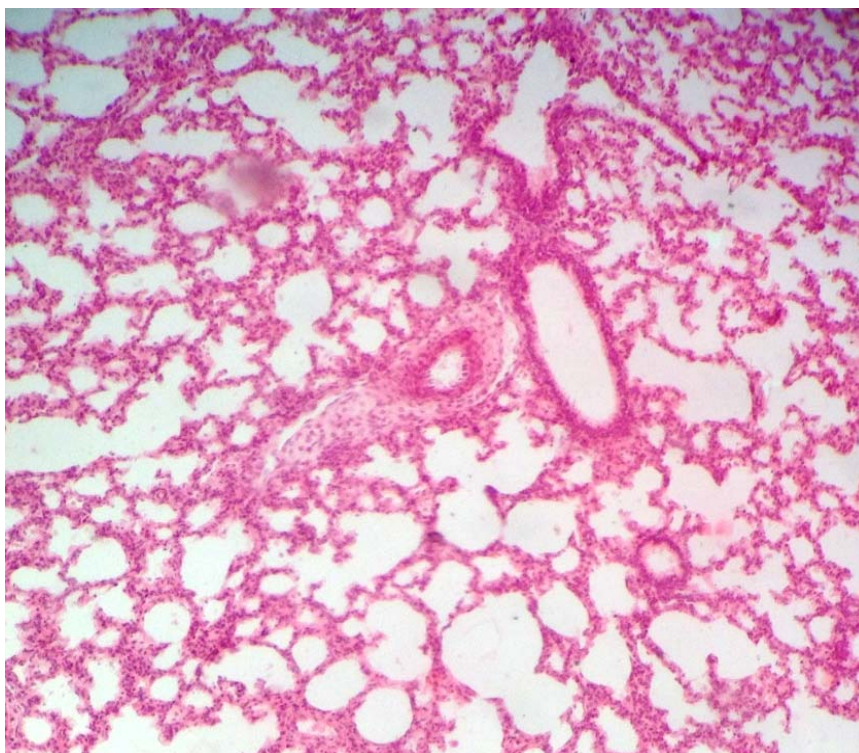


Рис.1. Средний бронх в легккм кролика через 1 сутки после рождения. Окраска гематоксилином и эозином. Об.10, ок.10.

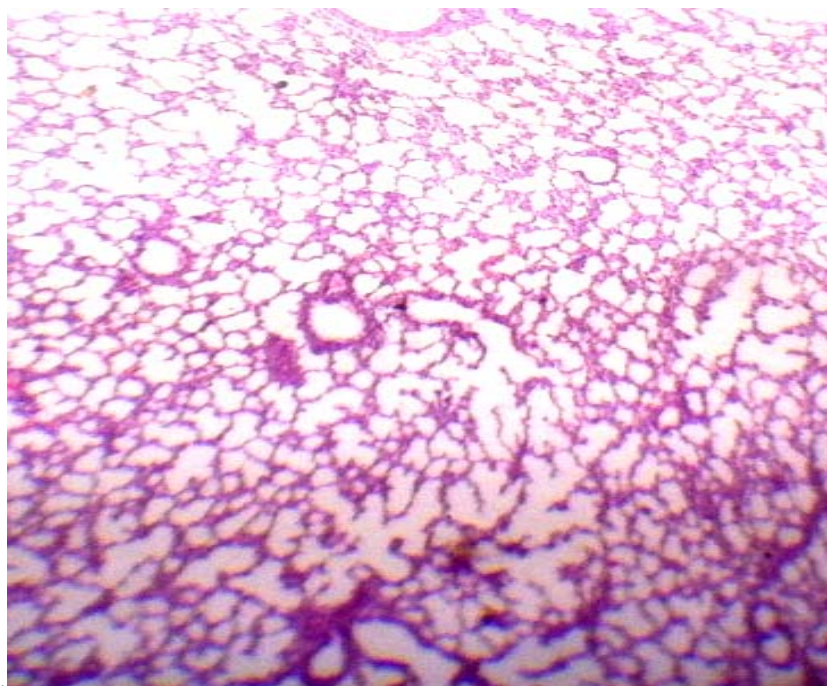


Рис.2. Слабо развитый респираторный отдел 1- дневного кролика. Окраска гематоксилином и эозином. Об.4, ок.10.



Рис.3. Крупный бронх с хрящевыми пластинками у 3х дневного кролика. Окраска гематоксилином и эозином. Об.10, ок.10.

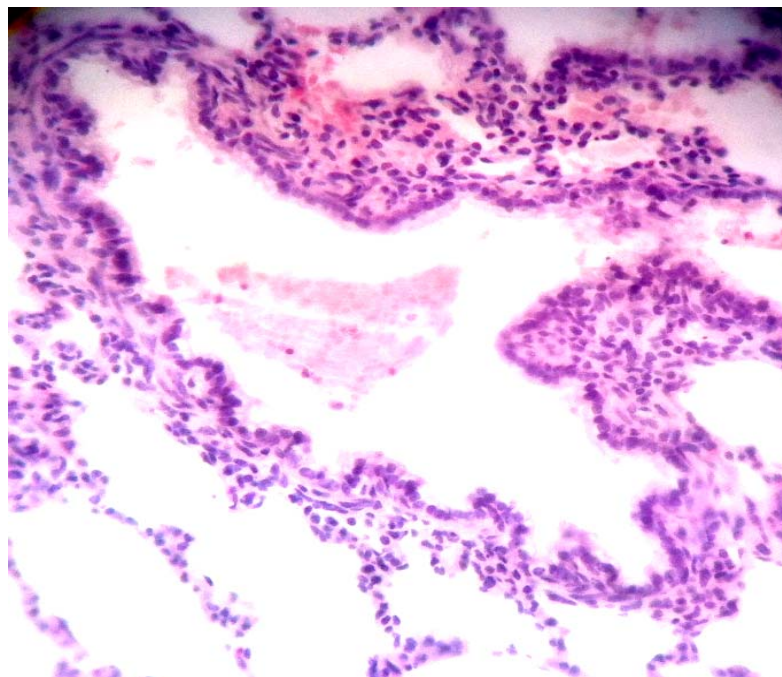


Рис.4. Малый бронх, переходящий в терминальную бронхиолу в легких у кролика на 3 сутки после рождения. Окраска гематоксилином и эозином. Об.40, ок. 10

Исследование лёгких **на 7 сутки после рождения** показало, что макроскопически плевральные листки - влажные и блестящие, орган розового цвета, воздушный.

При изучении гистологических препаратов установлено, что площадь всех бронхов продолжает превалировать над респираторным отделом. Эпителиальный слой многих бронхов покрыт небольшим количеством жидкости, окрашенной эозином. Слизистая оболочка крупных и средних бронхов выстлана многорядным призматическим эпителием, в мелких бронхах эпителий однослойный, кубический. В стенке бронхов выявляются четко различимые слои, образованные компактно расположенными мышечными клетками и волокнами соединительнотканых прослоек. Хрящевые пластинки крупных бронхов состоят из базофильного межклеточного вещества и отдельных хондроцитов. Бронхи среднего калибра не содержат хрящевых пластинок (рис.5).

Респираторный отдел представлен ацинусами, строение которых не отличается от предыдущего срока исследования. Альвеолярные ходы и мешочки короткие и широкие. Однако в ацинусах видны не только мелкие, но и глубокие альвеолы. В легочной паренхиме выявляются небольшие участки дистелектаза. В некоторых участках межальвеолярные перегородки истончены и содержат 2-3 слоя плоских клеток. Альвеолярные мешочки по-прежнему содержат немногочисленные и неглубокие альвеолы.

На 10 сутки после рождения макроскопически отмечены гладкие и блестящие листки плевры. Легкие имеют розовый цвет, воздушные.

На гистологических препаратах визуально определяется, что легочная паренхима по-прежнему занимает большую площадь, чем воздухопроводящие пути. Мышечные клетки слизистой оболочки бронхов оплетены тонкими коллагеновыми волокнами. В подслизистой оболочке содержатся коллагеновые волокна, образующие мелкопетлистую сеть. В крупных бронхах располагаются пластинки гиалинового хряща средней

величины и округлой формы. Эти пластинки окружены соединительной тканью, богатой коллагеновыми волокнами, которая затем переходит в адвентицию. Слои крупных бронхов чётко разделены (рис.6). Адвентиция средних и мелких бронхов состоит из более тонких коллагеновых волокон. Строение респираторного отдела существенно не отличается от предыдущего срока исследования. Ацинус имеет несложное строение, терминальные бронхиолы открываются в альвеолярные мешки, которые короткими септами делятся на альвеолы (рис.7).

Изучение легких **на 15 сутки после рождения** показало, что в макроскопической картине существенных изменений не наблюдается. Листки плевры гладкие и блестящие, легкие розового цвета, воздушные.

На гистологических легких среди цилиндрического эпителия крупных и средних бронхов обнаруживаются единичные бокаловидные клетки. Коллагеновые волокна в бронхах фуксинофильные. Мышечная пластинка слизистой оболочки хорошо выражена, состоит из 3-4 слоев, миоциты расположены в один ряд, ядра веретенообразной формы, нормохромные. Подслизистая оболочка тонкая. В фиброзно-хрящевой оболочке крупных и средних бронхов видны пластинки гиалинового хряща разных размеров. В крупных бронхах пластинки большие, в средних они имеют вид мелких островков. В малых бронхах хряща нет. В адвентиции крупных бронхов 15-дневных кроликов залегают плотные, но узкие пучки коллагеновых волокон. С пятнадцатого дня происходит расширение ацинусов, формирование альвеолярных ходов и альвеол. Ацинус легкого устроен следующим образом: терминальная бронхиола делится на две респираторные, каждая из которых в свою очередь образует два альвеолярных хода. В альвеолярных ходах насчитывается от 6 до 8 альвеол, выстланных плоским альвеолярным эпителием (рис.8). Отмечается утолщение адвентиции бронхов.

В стенках бронхов, сосудов и в межальвеолярных перегородках видны небольшие скопления лимфоцитов.

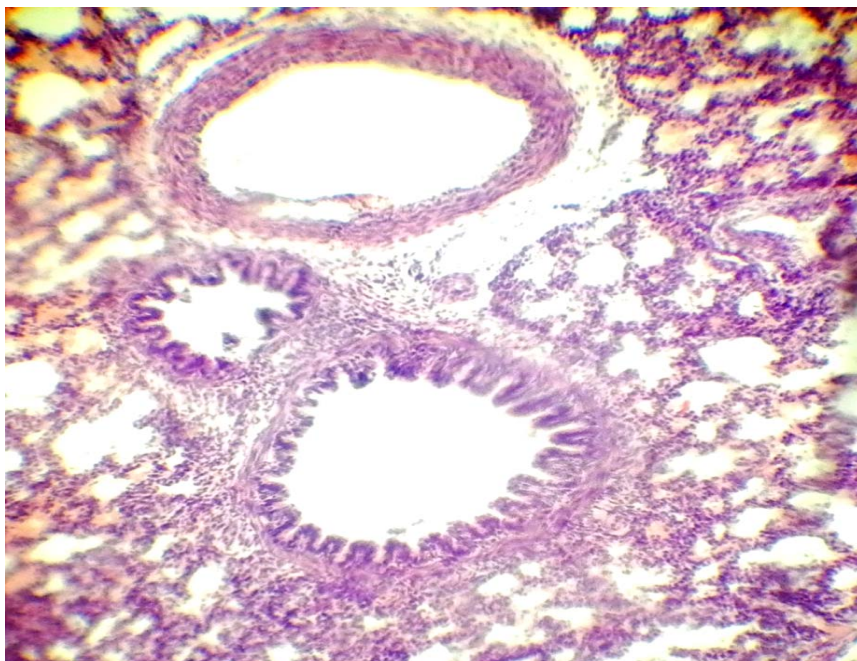


Рис. 5. Бронхи среднего калибра со складчатой слизистой оболочкой в легких у кролика на 7 сутки после рождения. Окраска гематоксилином и эозином. Об.10, ок.10.

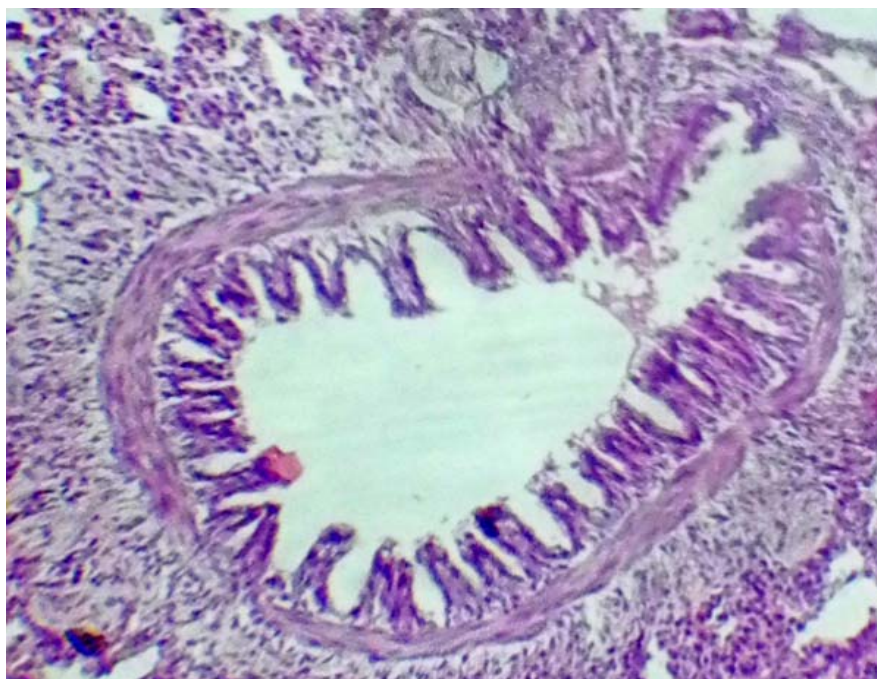


Рис. 6. Чёткое разделение слоёв слизистой оболочки в крупном внутрилёгочном бронхе на 10 сутки после рождения. Окраска гематоксилином и эозином. Об.10, ок.10.

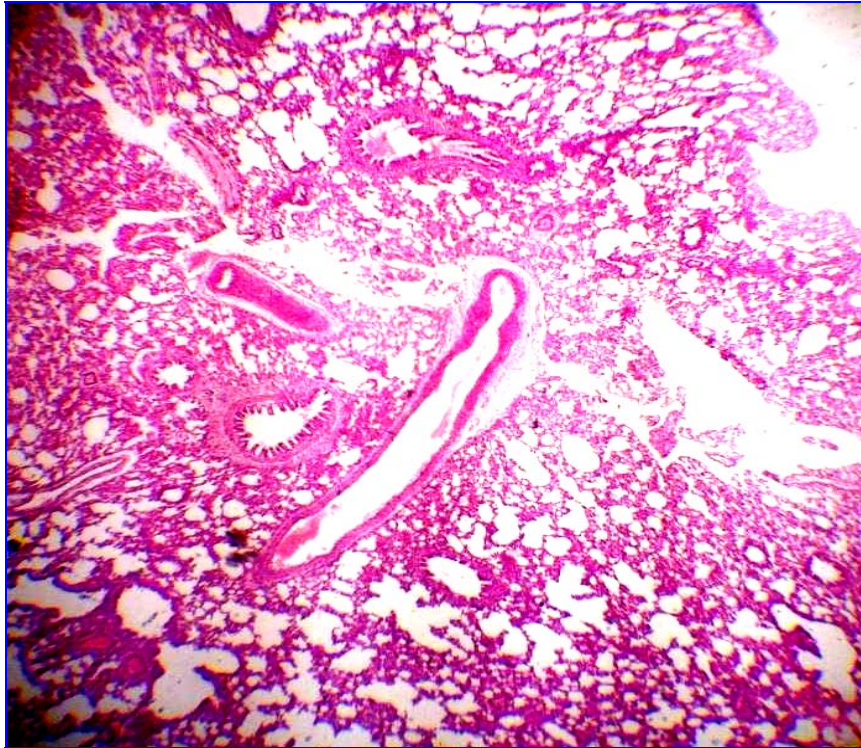


Рис. 7. Слабо разветвленные ацинусы респираторного отдела легкого кролика на 10 сутки после рождения. Окраска гематоксилином и эозином. Об.4, ок.10.

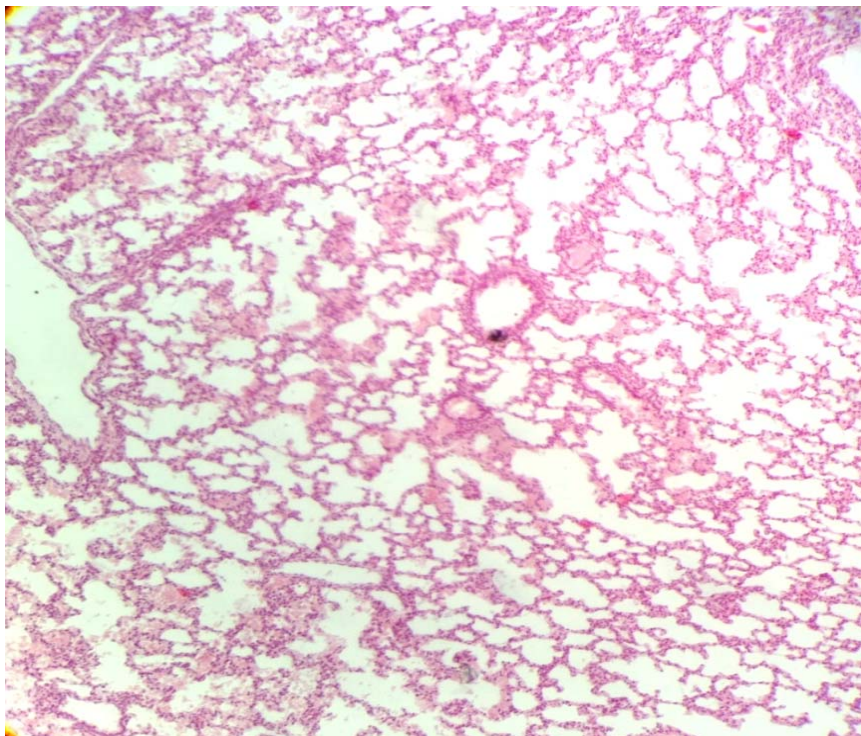


Рис.8. Наличие в респираторном отделе разветвленных ацинусов и большого числа глубоких альвеол в легком 15-дневного кролика. Окраска гематоксилином и эозином. а-об.4, ок.10, б – об.40, ок.10.

На 21 сутки после рождения макроскопически в лёгких не отмечается изменений. По-прежнему отмечается ровная гладкая поверхность листков плевры, воздушность легких и их розовый цвет.

При изучении гистологических препаратов установлено, что внутриорганные крупные и средние бронхи выстланы многорядным цилиндрическим эпителием и имеют широкий мышечный слой, в подслизистой оболочке видны белковые железы. Фиброзно-хрящевая оболочка крупных бронхов содержит пластинки гиалинового хряща, покрытых надхрящницей с коллагеновыми волокнами. Такие же волокна соединяют хрящи между собой. В бронхах среднего калибра слои слизистой оболочки, четко обособлены друг от друга и хорошо различимы. респираторный отлет занимает большую площадь, чем воздухопроводящий. Альвеолярные ходы состоят из 6-11 глубоких раскрытых альвеол.

Макроскопическая картина легких на **30 сутки после рождения:** плевральные листки влажные, блестящие, легкие воздушные, бледно-розового цвета.

При гистологическом исследовании легких обнаружено, что в крупных и средних бронхах мышечный слой слизистой оболочки хорошо выражен. Хрящевые пластинки в крупных бронхах состоят из многочисленных пластинок (рис.9). В отличие от этого мышечный слой слизистой оболочки мелких бронхов выражен слабо. Ацинусы легких имеют все отделы (респираторные бронхиолы, альвеолярные ходы и мешочки). Они становятся более длинными. Альвеолы многочисленны и глубокие. Межалвеолярные перегородки тонкие и состоят из 2-3 слоёв плоских клеток альвеолярного эпителия.

Лёгкие взрослых кроликов воздушные, бледно-розового цвета. Плевральная полость выстлана блестящими и гладкими листками плевры.

При гистологическом исследовании выявлено, что все оболочки стенки бронхов (слизистой, подслизистой, фиброзно-хрящевой и наружной) хорошо различимы и четко отграничены друг от друга. Слизистая оболочка крупных бронхов выстлана многорядным призматическим эпителием. Собственная пластинка слизистой содержит тонкие коллагеновые волокна, мышечный слой выполнен 6-7 рядами циркулярных гладких миоцитов. Подслизистая оболочка крупных бронхов богата снабжена кровеносными и лимфатическими сосудами, в ней залегают небольшие скопления лимфоидной ткани. Гиалиновый хрящ бронхов образован крупными пластинами неправильной формы. Межклеточное вещество этого хряща слабо базофильное. Хондроциты располагаются как поодиночке, так и в виде изогнутых групп. Тонкая адвентиция бронхов содержит коллагеновые волокна. Бронхи среднего калибра также выстланы призматическим эпителием. Мышечный слой слизистой оболочки состоит из 3-4 рядов клеток. Более мелкие бронхи выстланы однослойным кубическим эпителием. Слои в малых бронхах также хорошо различимы (рис.10).

Респираторный отдел занимает во много раз большую площадь, чем воздухопроводящая часть лёгких. Некоторые альвеолы находятся в спавшемся состоянии или раскрыты не полностью. Альвеолы выстланы однослойным плоским эпителием (рис. 11,12). В межальвеолярных перегородках обнаруживаются макрофаги, которых больше в участках дистелектаза.

Заключение по разделу.

В течение первых 10 суток после рождения в лёгких у крольчат определяется хорошо развитая воздухопроводящая система. Большую часть препарата составляют бронхи разного калибра. Бронхи крупного и среднего диаметра выстланы однослойным цилиндрическим эпителием, а мелкие бронхи – кубическим. По мере увеличения возраста (1-30 дней) отмечается утолщение собственного слоя слизистой оболочки и

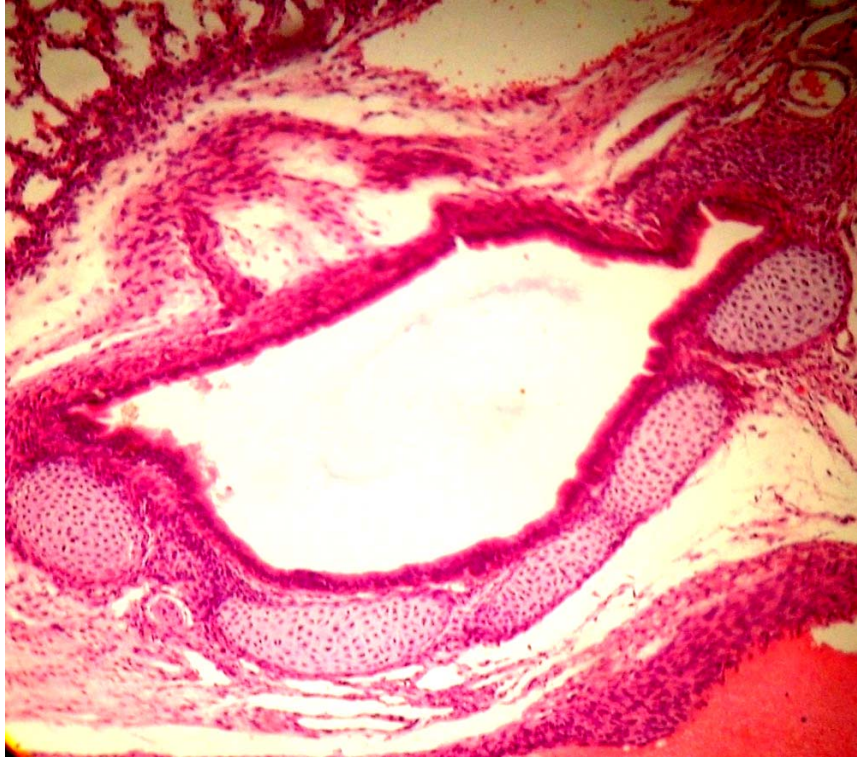


Рис. 9. Крупный бронх с большим количеством хрящевых пластинок в лёгком у 30- дневного кролика. Окраска гематоксилином и эозином. Об.10, ок.10.

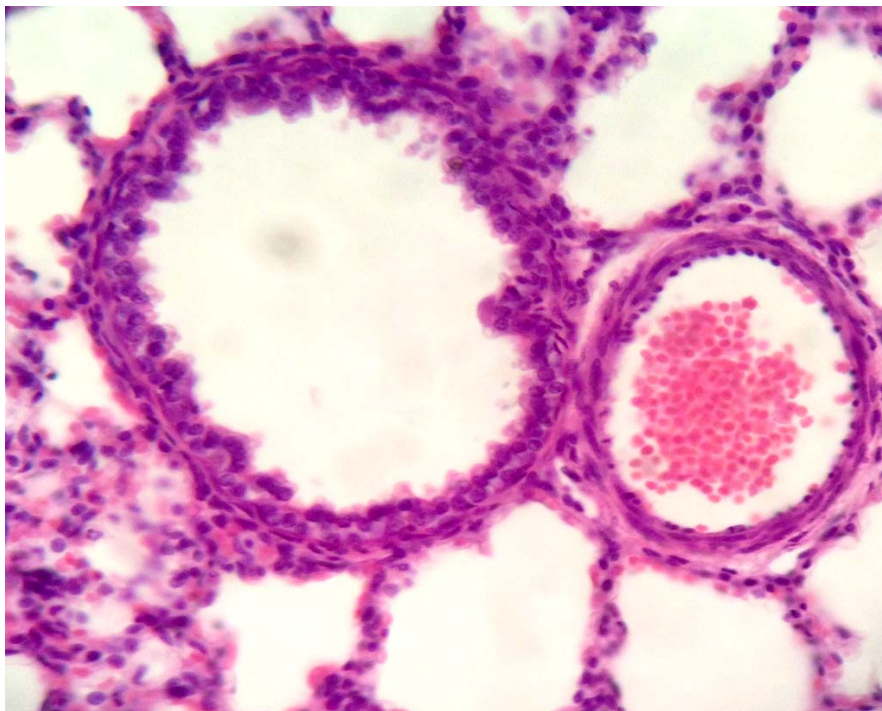


Рис.10. Бронх малого калибра с различными слоями в лёгком у взрослого кролика. Об.40, ок.10.

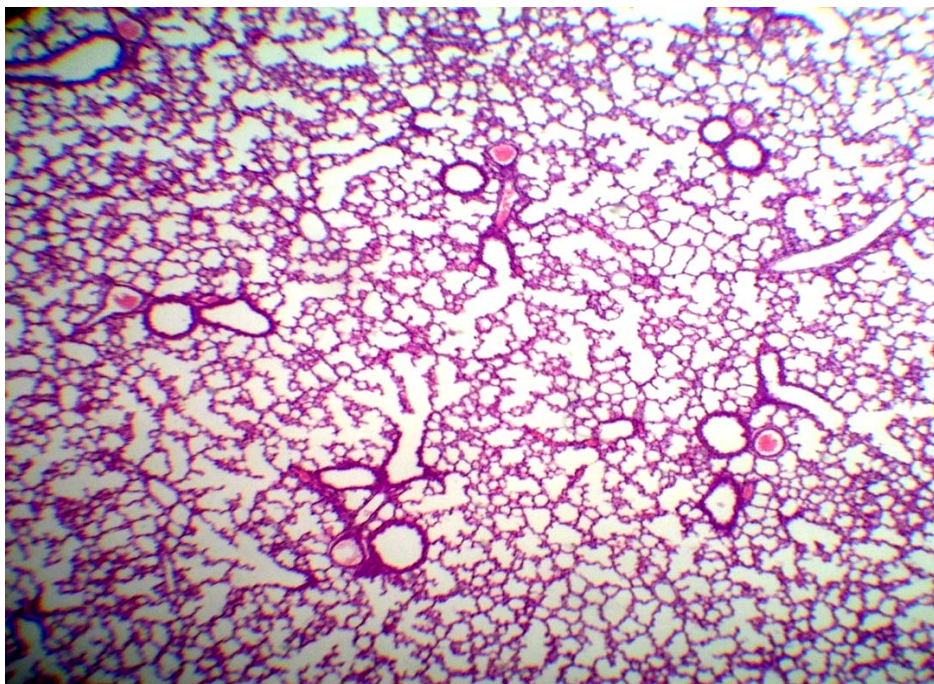


Рис. 11. Респираторный отдел с разветвленными ацинусами в легком у взрослого кролика. Окраска гематоксилином и эозином. Об.4, ок.10.

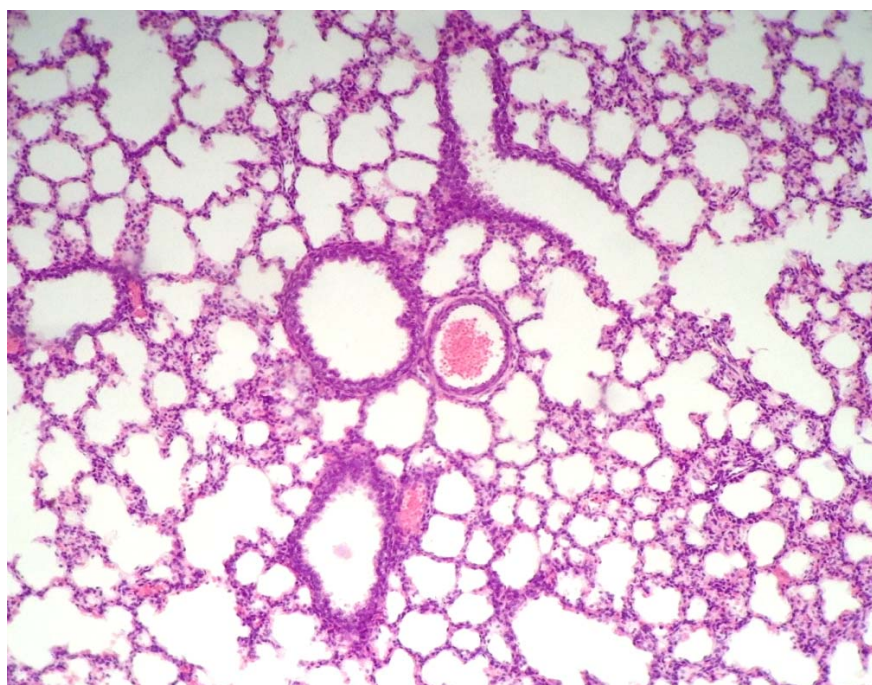


Рис. 12. Тот же препарат. Окраска гематоксилином и эозином. Об.40, ок.10 адвентиции бронхов. Число гладких мышечных клеток в слизистой оболочке бронхов невелико, даже у взрослых животных.

Ацинусы легкого у 1-и 10-дневных крольчат имеет несложное строение. При этом терминальные бронхиолы непосредственно переходят в первичные альвеолярные мешки с гладкими стенками и единичными альвеолами. С 15 дня происходит расширение ацинусов, формирование альвеолярных ходов и альвеол. У 30-дневных животных структура ацинуса становится почти такой же, как у взрослых животных. Таким образом, на протяжении постнатального онтогенеза легких кроликов наблюдается дифференцировка бронхов разного диаметра. Наибольшие изменения претерпевает респираторный отдел, в нем происходит значительное усложнение строения легочных ацинусов.

3.2. Гистологические и морфометрические особенности развития эпителия бронхов у кроликов в постнатальном онтогенезе

Изучение морфологических и морфометрических показателей развития бронхиального эпителия у крольчат **на 1 сутки** после рождения показало, что слизистая оболочка в бронхах крупного и среднего калибра покрыта однорядным цилиндрическим, а в мелких - кубическим эпителием (рис.13). При измерении размера ядер эпителиоцитов бронхов установлено, что их малые диаметры во все бронхах одинаковые, а большие диаметры различаются. Причем в крупных бронхах он наибольший, в средних бронхах – меньше, а в малых бронхах имеет минимальные значения (табл.1). Следовательно, в эпителии крупных бронхов элонгация ядер выражена в наибольшей степени, а в средних и малых – это выражено в меньшей степени. Объем ядра эпителиоцитов крупных бронхов наибольший, в остальных бронхах – он меньше. В крупных бронхах объём эпителиоцитов больше, чем в средних в 1,1 раза, а по сравнению с малыми бронхами - в 1,2 раза. Межъядерное расстояние в эпителии крупных бронхов в 1,1 раза больше, чем в средних, и в 1,7 раза больше, чем в малых бронхах.

Таблица 1

Морфометрические показатели эпителиоцитов бронхов крольчат на 1 сутки постнатального онтогенеза ($M \pm m$)

Диаметр бронхов	Малый диаметр ядра (B), мкм	Большой диаметр ядра (L), мкм	Объём ядра (V), мкм ²	Межъядерное расстояние, мкм
Крупные	3±0	4,6±0,15	21,9±0,71	1,28±0,11
Средние	3±0	4,4±0,15	20,5±0,71	1,13±0,13
Малые	3±0	4,1±0,23	19,1±1,08	0,75±0

При изучении морфофункциональных особенностей эпителия у крольчат **на 3 сутки** после рождения также выявлены крупные, средние, мелкие бронхи и терминальные бронхиолы. У крупных и средних бронхов отмечается, широкий просвет, слизистая оболочка складчатая, тонкая, выстлана однослойным цилиндрическим, а в мелких и терминальных бронхиолах - кубическим эпителием (рис.14). Ядра эпителия овальной формы, расположены в один ряд, нормохромные, в них имеется мелкие зёрна хроматина. В крупных бронхах диаметры ядер эпителиоцитов, а также их объём существенно не изменяется по сравнению с 1 сутками. Межъядерное расстояние также не изменяется (табл.2).

Таблица 2

Морфометрические показатели эпителиоцитов бронхов крольчат на 3 сутки постнатального онтогенеза ($M \pm m$)

Диаметр бронхов	Малый диаметр ядра (B), мкм	Большой диаметр ядра (L), мкм	Объём ядра (V), мкм ²	Межъядерное расстояние, мкм
Крупные	3±0	4,8±0,2	22,6±0,94	1,28±0,11
Средние	3±0	4,5±0	21,2±0	1,13±0,13
Малые	3±0	4,2±0,18	19,8±0,85	0,75±0

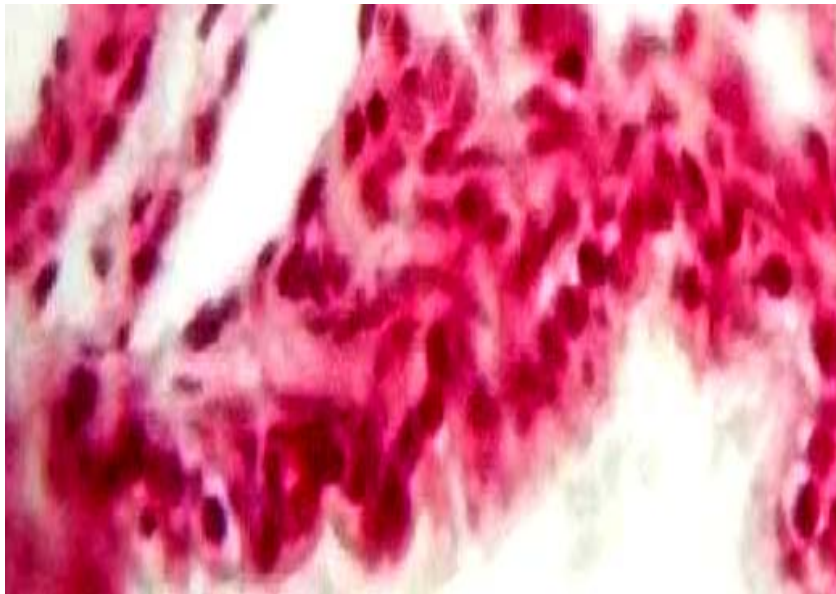


Рис. 13. Овальная форма ядер эпителиоцитов в бронхе среднего диаметра. Окраска гематоксилином и эозином. Лёгкое кролика на 1 сутки после рождения. Об.40, ок.10.

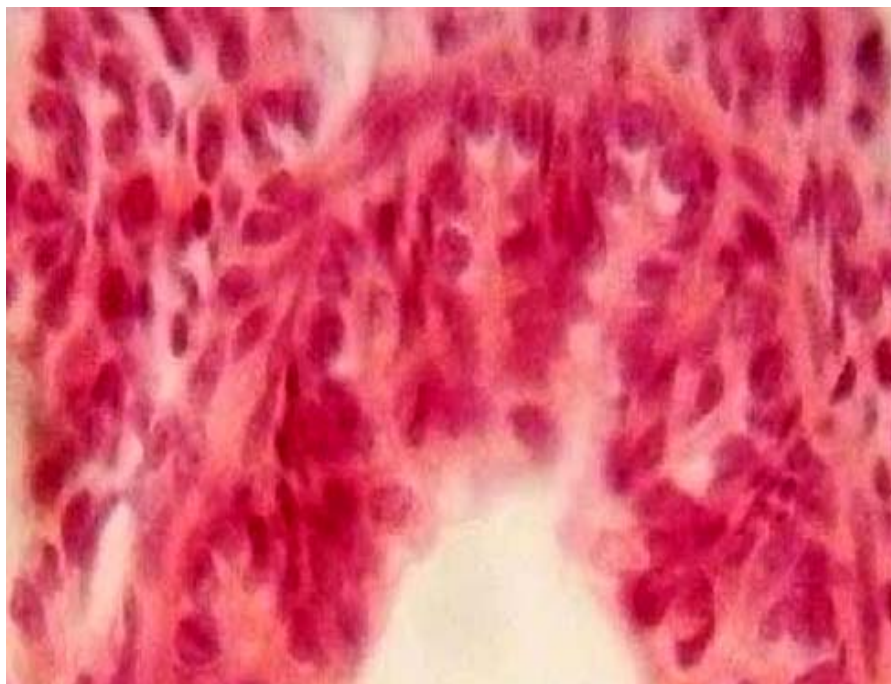


Рис. 14. Однорядное расположение эпителиоцитов в слизистой оболочке крупных бронхов. Лёгкое кролика на 3 сутки после рождения. Окраска гематоксилином и эозином. Об.40, ок.10.

В средних и малых бронхах также не отмечено различий размеров ядер и их объёма по сравнению с предыдущим сроком исследования.

На гистологических препаратах лёгких кроликов **на 7 сутки** после рождения также проведены морфометрические исследования эпителиоцитов в крупных, средних и мелких бронхах. Микроскопически в просвет бронхов содержится малое количество эозинофильной жидкости. Слизистая оболочка у крупных и средних бронхов складчатая, утолщается, выстлана многорядным призматическим эпителием. Ядра бронхиального эпителия нормохромные, в них имеется мелкозернистый хроматин. На 7 сутки после рождения диаметр малый диаметр эпителиоцитов во всех бронхах не изменяется и равен 3 мкм (табл.3).

Таблица 3.

Морфометрические показатели эпителиоцитов бронхов крольчат на 7 сутки постнатального онтогенеза ($M \pm m$)

Диаметр бронхов	Малый диаметр ядра (V) мкм	Большой диаметр ядра (L) мкм	Объём ядра (V), мкм ²	Межъядерное расстояние, мкм
Крупные	3±0	4,95±0,23	23,3±1,08	1,28±0,11
Средние	3±0	4,8±0,18	22,6±0,85	1,13±0,13
Малые	3±0	4,65±0,14	21,9±0,64	0,75±0

В то же время отмечается некоторое возрастание величины большого диаметра эпителиоцитов. В крупных средних и малых бронхах он больше в 1,1 раза, по сравнению с 1 сутками исследования. Это свидетельствует о том, что с возрастом происходит небольшая элонгация ядер эпителиоцитов всех бронхов. Увеличивается также объём ядер эпителиоцитов. Межъядерное расстояние в эпителии всех бронхов не изменяется. Между складками слизистой оболочки формируются

углубления, образованные эпителиальными клетками, которые представляют собой формирующиеся выводные протоки бронхиальных желез.

Изучение морфофункциональных особенностей бронхиального эпителия

у кроликов **на 10 сутки** после рождения показало, что слизистая оболочка крупных и средних бронхов складчатая, по сравнению с предыдущим сроком исследования становится толще, в мелких бронхах - она тонкая. В крупных бронхах эпителий многорядный. А в средних и мелких бронхах – однорядный (рис. 15). В крупных бронхах на 10 сутки исследования на апикальной поверхности эпителиоцитов определяются мерцательные реснички.

Кариоцитометрические исследования позволили установить, что на 10 сутки после рождения малый диаметр эпителиоцитов всех бронхах не изменяется (табл.4). В то же время большой диаметр этих клеток продолжает возрастать. Этот показатель в крупных и средних бронхах в 1,1 раза, а в малых бронхах – в 1,2 раза больше по сравнению с 1 сутками исследования. В таком же соотношении отмечается увеличение ядер эпителиоцитов этих бронхов. Межъядерное расстояние в эпителии крупных бронхов больше, чем на 1 сутки исследования в 1,1 раза, в средних бронхах, оно не изменяется, а в малых бронхах возрастает в 1,3 раза. Эти показатели выше, чем в предыдущем сроке исследования в крупных и малых бронхах. Между складками слизистой оболочки по-прежнему определяются углубления, образованные эпителиальными клетками, которые представляют собой формирующиеся выводные протоки бронхиальных желез.

Морфометрические показатели эпителиоцитов бронхов крольчат
на 10 сутки постнатального онтогенеза ($M \pm m$)

Диаметр бронхов	Малый диаметр ядра (B), мкм	Большой диаметр ядра (L), мкм	Объём ядра (V), мкм ²	Межъядерное расстояние, мкм
Крупные	3,0±0	5,1±0,24	24±1,15	1,35±0,1
Средние	3,0±0	4,95±0,23	23,3±1,08	1,13±0,13
Малые	3,0±0	4,8±0,2	22,6±0,94	0,98±0,11

Гистологическое исследование легких кроликов **на 15 сутки** после рождения показало, что слизистая оболочка бронхов становится несколько толще. Среди эпителиоцитов в крупных и средних бронхах определяются единичные бокаловидные клетки. В бронхах эпителиальные ядра нормохромные, в них имеются мелкие гранулы хроматина.

При кариометрии определено, что на 15 сутки после рождения происходит увеличение малых диаметров эпителиоцитов всех бронхов. В крупных и средних бронхах он возрастает в 1,2 раза, а в малых бронхах немного меньше (табл.5). Большой диаметр всех изучаемых эпителиоцитов несколько уменьшается. Визуально это определяется как округление ядер (рис. 16). Объём ядер эпителиоцитов бронхов становится больше, чем на 1 сутки в крупных бронхах в 1,1 раза, а в средних и малых бронхах - в 1,2 раза. По сравнению с предыдущим сроком исследования это выражено в меньшей степени. Межъядерное расстояние в крупных и средних бронхах существенно не изменяется и становится больше только в малых бронхах в 1,4 раза. По сравнению с предыдущим сроком исследования также отмечается только некоторое возрастание расстояния между ядрами эпителиоцитов в малых бронхах.

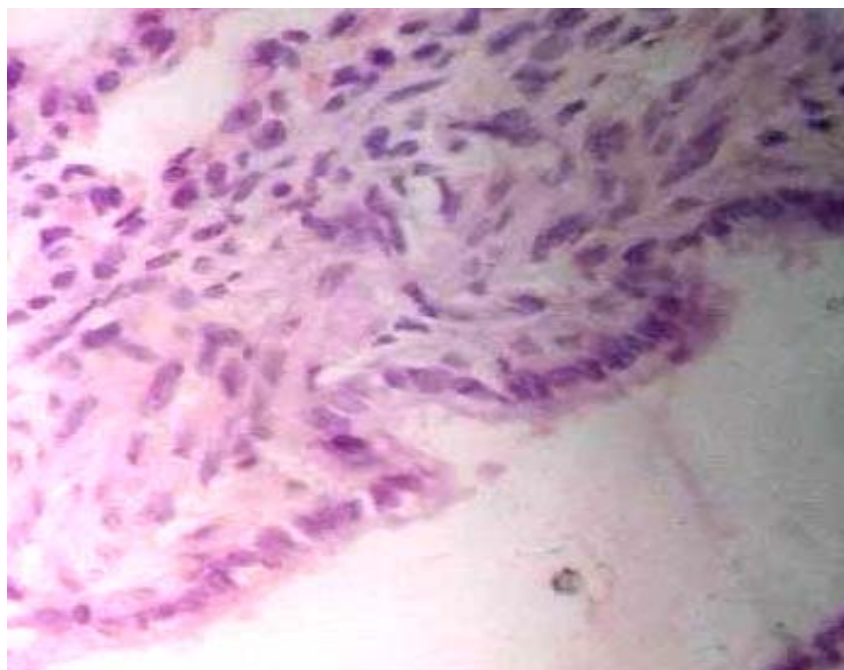


Рис. 15. Однорядное расположение эпителиоцитов в слизистой оболочке средних бронхов. Лёгкое кролика на 10 сутки после рождения. Окраска гематоксилином и эозином. Об.40, ок.10.

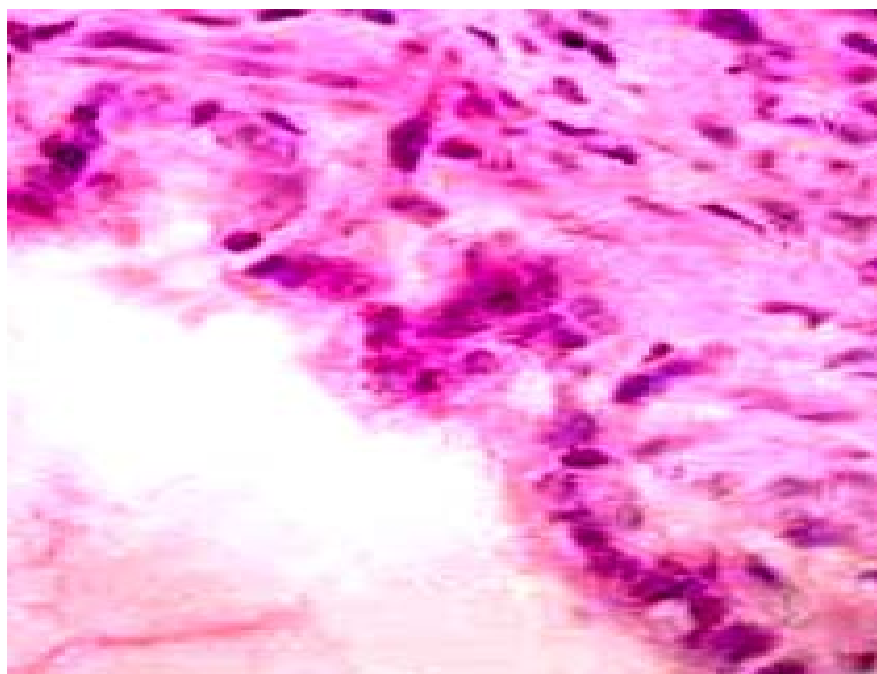


Рис. 16. Эпителиоциты кубической формы с округлыми ядрами в слизистой оболочке мелких бронхов. Лёгкое кролика на 15 сутки после рождения. Окраска гематоксилином и эозином. Об.40, ок.10.

Таблица 5.

Морфометрические показатели эпителиоцитов бронхов крольчат
на 15 сутки постнатального онтогенеза ($M \pm m$)

Диаметр бронхов	Малый диаметр ядра (В) мкм	Большой диаметр ядра (L) мкм	Объём ядра (V), мкм ²	Межъядерное расстояние, мкм
Крупные	3,6±0,24	3,75±0,25	24,7±2,04	1,28±0,1
Средние	3,6±0,24	3,6±0,24	24±2,28	1,2±0,12
Малые	3,45±0,23	3,6±0,24	23,1±3,48	1,05±0,12

При изучении гистологических препаратов лёгких крольчат **на 21 сутки** после рождения определяется утолщение слизистой оболочки и выраженная складчатость крупных и средних бронхов (рис.17). Слои бронхов чётко различаются, мышечная пластинка хорошо выражена. Просвет всех бронхов широкий, в нём содержится малое количество эозинофильной жидкости. В поле зрения микроскопа определяется большое число мелких бронхов и терминальных бронхиол. В мелких бронхах слизистая оболочка тонкая и выстлана однослойным кубическим эпителием. Среди эпителиоцитов в крупных и средних бронхах определяются единичные бокаловидные клетки.

Сопоставление кариометрических показателей эпителиоцитов на 21сутки с 1-дневными животными показало, что они различаются (табл.6). На 21сутки исследования отмечается, что малый диаметр ядер больше, чем на 1 сутки после рождения, а большой диаметр - меньше. Следовательно, эпителиоциты на 21 сутки после рождения имеют более округлую форму. По сравнению с предыдущим сроком исследования объём ядер также несколько увеличивается, особенно в крупных и средних бронхах. Межъядерное расстояние в эпителии всех бронхов на 21 сутки исследования больше, чем на 1 сутки после рождения, особенно в малых

бронхах, где оно больше в 1,5 раза. По сравнению с 15-дневными крольчатами оно больше в 1,1 раза.

Таблица 6

Морфометрические показатели эпителиоцитов бронхов крольчат на 21сутки постнатального онтогенеза ($M \pm m$)

Диаметр бронхов	Малый диаметр ядра (B), мкм	Большой диаметр ядра (L), мкм	Объём ядра (V), мкм ²	Межъядерное расстояние, мкм
Крупные	3,45±0,23	4,05±0,23	26,1±3,9	1,35±0,1
Средние	3,75±0,25	3,45±0,25	25,1±2,38	1,2±0,12
Малые	3,45±0,23	3,6±0,24	23,1±3,48	1,13±0,13

На 30 суток после рождения в лёгких крольчат продолжается дифференцировки стенки всех бронхов, которая выражается, как утолщением их стенок, так и в чётком разграничении слоёв.

Кариометрические исследования показали, что малые диаметры ядер в эпителиоцитах всех бронхов существенно не отличается от предыдущего срока исследования (табл.7).

Таблица 7

Морфометрические показатели эпителиоцитов бронхов крольчат на 30 сутки постнатального онтогенеза ($M \pm m$)

Диаметр бронхов	Малый диаметр ядра (B), мкм	Большой диаметр ядра (L), мкм	Объём ядра (V), мкм ²	Межъядерное расстояние, мкм
Крупные	3,6±0,24	4,05±0,23	27,9±3,69	1,5±0
Средние	3,6±0,24	3,75±0,25	25,6±3,24	1,28±0,11
Малые	3,45±0,23	3,9±0,24	23,7±1,9	1,2±0,12

Большой диаметр эпителиоцитов становится больше в средних и малых бронхах в 1,1 раза. Объём ядер становится несколько больше в крупных бронхах. Расстояние между ядрами эпителиоцитов возрастает, по сравнению с 21-дневными крольчатами в крупных и малых бронхах в 1,1 раза.

Изучение гистологических препаратов лёгких **взрослых кроликов** проведено с целью определения признаков строения и кариоцитометрических показателей, характерных для дифференцированных структур. В крупных, средних и малых бронхов отмечается широкий просвет. Слизистая оболочка крупных и средних бронхов складчатая, выстлана многорядным реснитчатым эпителием. В мелких и терминальных она выстлана однослойным кубическим эпителием (рис.18). Среди эпителиоцитов в крупных и средних бронхах определяются бокаловидные клетки.

По сравнению с 1-дневными крольчатами отмечены существенные различия кариоцитометрических показателей. Ядра эпителиоцитов крупных бронхов характеризуются выраженной элонгацией. При этом большой диаметр ядер в 2 раза больше, чем малый. В средних и малых бронхах наблюдается такая же картина, но это выражено несколько в меньшей степени. В средних бронхах и малых бронхах большой диаметр ядер больше малого соответственно в 1,8 и 1,9 раза. Во внутрилёгочных бронхах взрослых животных объём ядер эпителиоцитов достоверно больше, чем у новорожденных животных. Достоверно различается также межъядерное расстояние (табл.8).

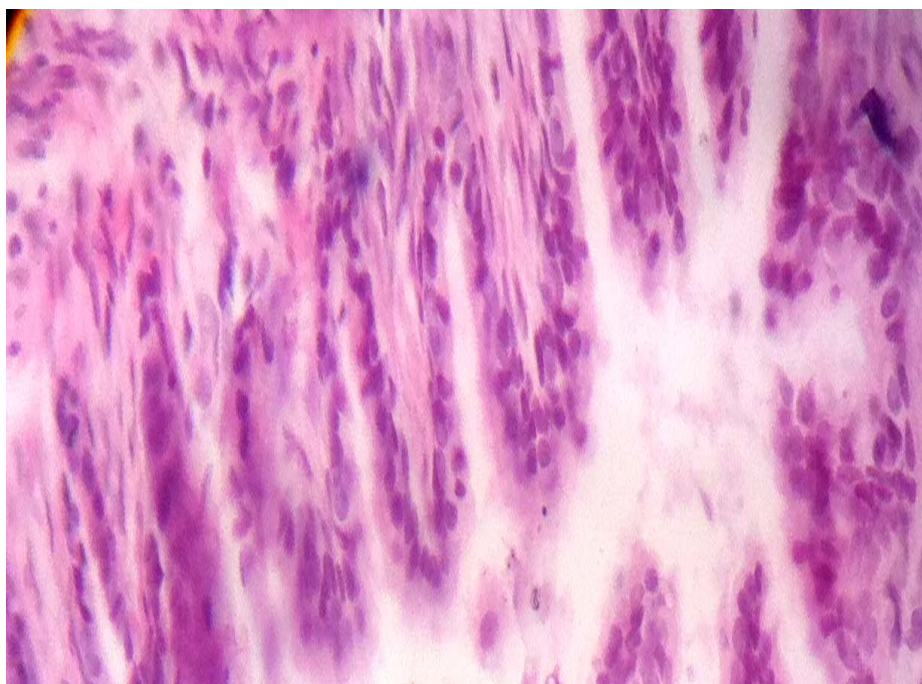


Рис. 17. Выраженная складчатость среднего бронха в лёгких кролика на 21 сутки после рождения. Окраска гематоксилином и эозином. Об.40, ок.10.

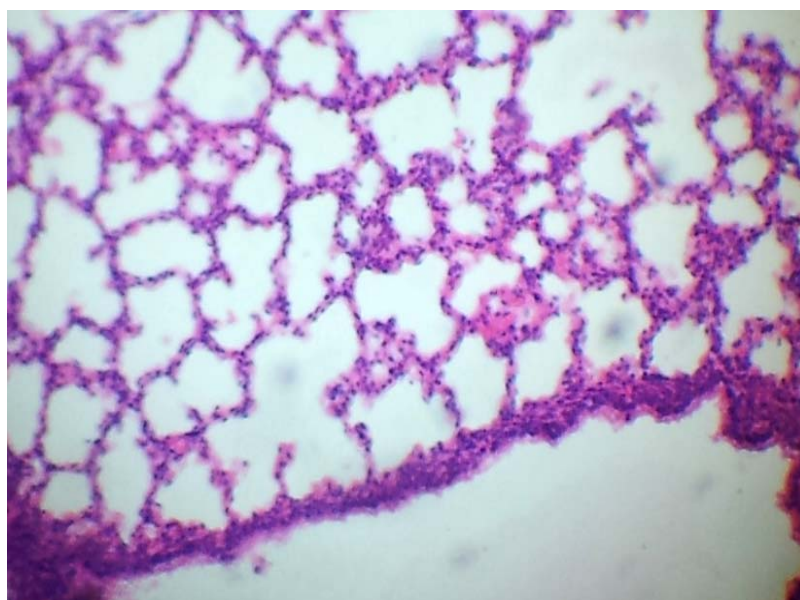


Рис. 18. Внутрелёгочный бронх взрослого кролика малого калибра с однослойным цилиндрическим эпителием. Окраска гематоксилином и эозином. Об.10, ок.10.

Морфометрические показатели эпителиоцитов бронхов
у взрослых кроликов ($M \pm m$)

Диаметр бронхов	Малый диаметр ядра (В) мкм	Большой диаметр ядра (L) мкм	Объём ядра (V), мкм ²	Межъядерное расстояние, мкм
Крупные	3±0	6±0	28,3±0	1,95±0,12
Средние	3±0	5,7±0,2	26,8±0,64	1,88±0,13
Малые	3±0	5,55±0,23	26,1±1,08	1,73±0,11

Таким образом, по мере усложнения взаимоотношений организма крольчат с внешней средой в раннем постнатальном онтогенезе наблюдается дифференцировка бронхиального эпителия. В результате этого в крупных, а затем и средних бронхах появляются реснитчатые клетки, позднее определяются также и бокаловидные клетки. Однако в малых бронхах в изученные сроки исследования ещё не сформированы такие структуры мукоцилиарного транспорта, как реснитчатые эпителиоциты и бокаловидные клетки. В течение 1-10 суток после рождения отмечается низкая степень дифференцировки эпителиоцитов бронхов, объём их ядер первоначально изменяется мало. Начиная с 10 суток после рождения объём ядер увеличивается, возрастает также межъядерное расстояние. Однако эти параметры у крольчат в возрасте 1-30 суток всё же меньше, чем у взрослых животных.

3.3. Морфология иммунных структур в легких у крольчат в возрасте 1-30 суток после рождения и у взрослых кроликов

В настоящем разделе приведены данные морфологии становления лимфоидного аппарата в легких у крольчат на 1-30 сутки после рождения и сравнение их с взрослыми кроликами.

Проведенное исследование позволило установить, что иммунные структуры легких у 1- и 3-дневных крольчат представлены малым числом одиночных лимфоцитов. Они располагаются в основном в перибронхиальной ткани. Лимфоциты, как правило, относятся к популяции малых, обладают гиперхромными ядрами с плотным расположением в них гранул хроматина. В стенке внутрилёгочных бронхов разного диаметра лимфоидные узелки не выявлены (рис.19). В малых бронхах и в респираторном отделе лимфоциты также находятся в малом количестве и расположены поодиночке (рис.20).

С 7-10 дней появляются небольшие скопления лимфоцитов. Их основная локализация – в непосредственной близости от бронхов. На 15 – 21 сутки определяются более крупные скопления лимфоцитов в виде агрегатов. Они также располагаются вблизи бронхов крупного диаметра (рис. 21). Небольшие скопления лимфоцитов находятся также около развивающихся выводных протоков бронхиальных желез. Лимфоидные скопления состоят из плотно расположенных лимфоцитов. Однако центров размножения наблюдаемые лимфоидные образования не содержат.

Лимфоидный аппарат легких наиболее полно представлен у взрослых кроликов. При этом в стенке бронхов определяются лимфатические узелки. Часто такие лимфатические узелки пронизывают все слои бронха и достигают эпителия. В некоторых лимфатических узелках имеются более светлые реактивные центры. Они имеют небольшие размеры, лимфоциты в этих центрах располагаются менее плотно. Все лимфоциты относятся к малым, имеют темные ядра. Обнаруженные нами иммунные структуры описаны в литературе как бронхоассоциированная лимфоидная ткань (БАЛТ). В легких взрослых кроликов БАЛТ представляет собой морфофункциональное единство сгруппированных в узелки лимфоцитов и эпителия. Причем лимфоциты проникают также в бронхиальный эпителий, клетки которого в области расположения лимфатических узелков приобретают уплощенную форму.

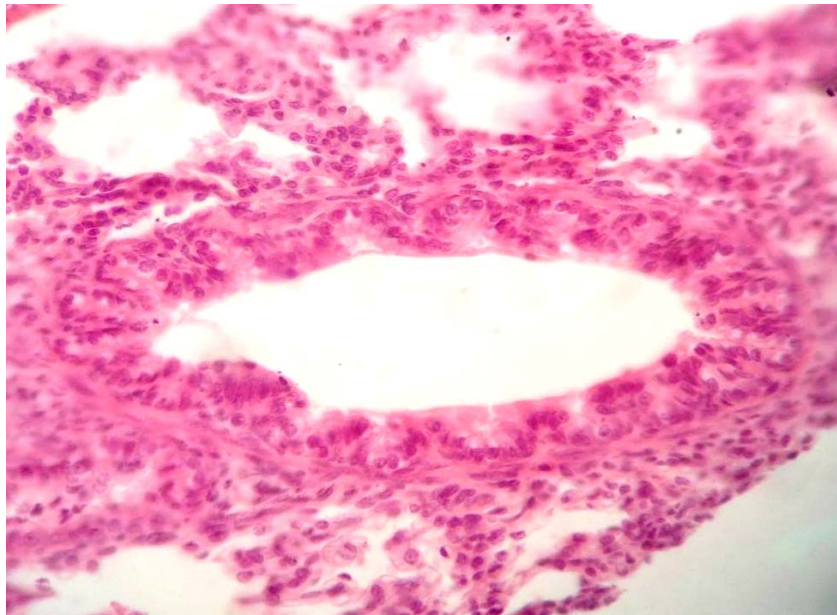
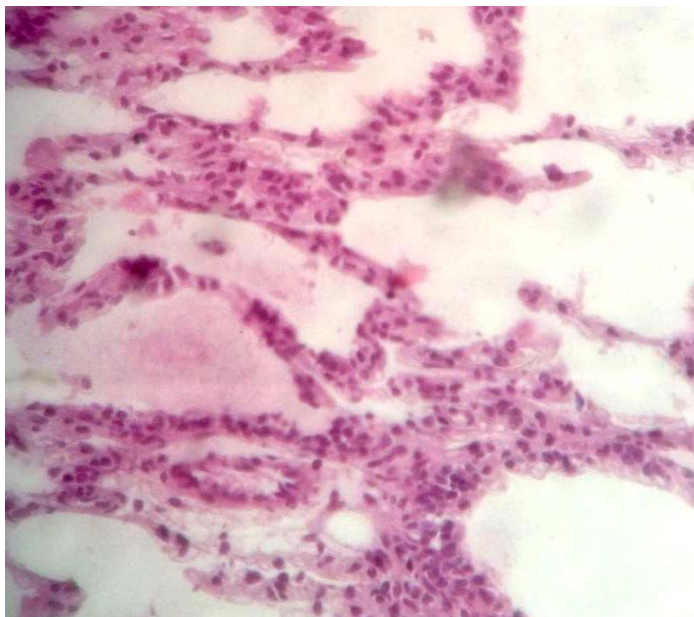
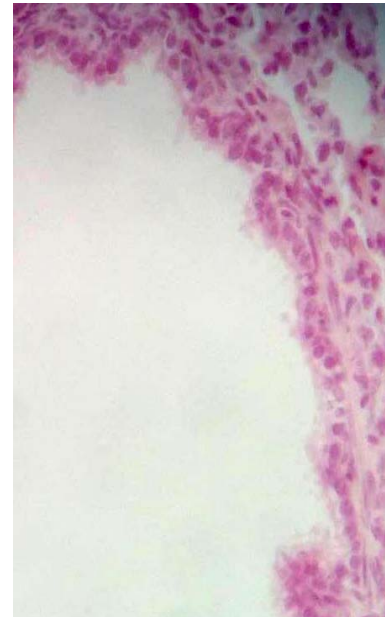


Рис.19. Единичные лимфоциты в стенке среднего бронха в лёгком крольчонка на 1 сутки после рождения. Окраска гематоксилином и эозином. Об.40, ок.10.

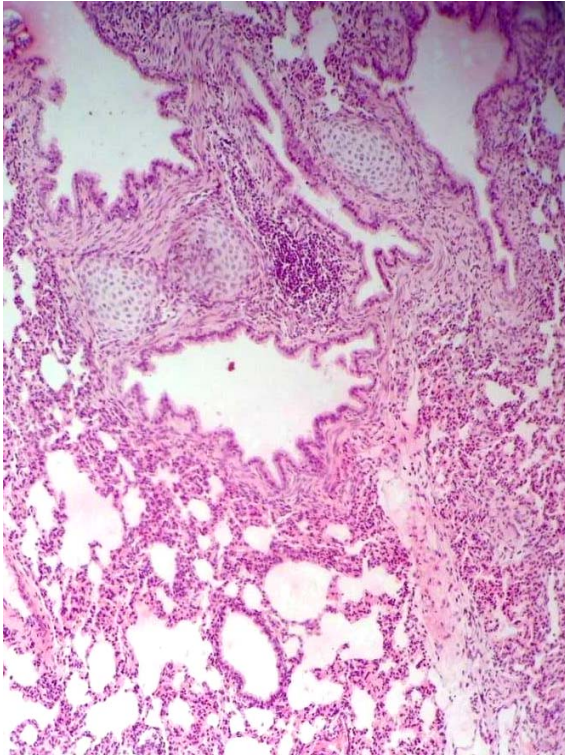


А

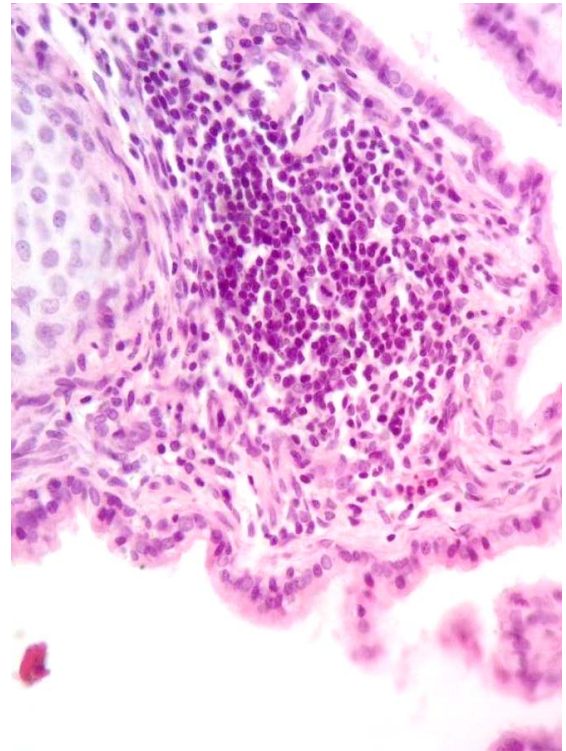


Б

Рис.20. А - единичные лимфоциты в перибронхиальной ткани и в респираторном отделе в лёгком у кролика на 1 сутки после рождения. Б- малое число лимфоцитов в среднем бронхе в лёгком крольчонка на 3 сутки после рождения. Окраска гематоксилином и эозином. Об.40, ок.10.



А



Б

Рис. 21. Скопление лимфоцитов в стенке крупного бронха в лёгком кролика на 21сутки после рождения. Окраска гематоксилином и эозином.

А - об.10, ок.10. Б – об.40,ок.10.

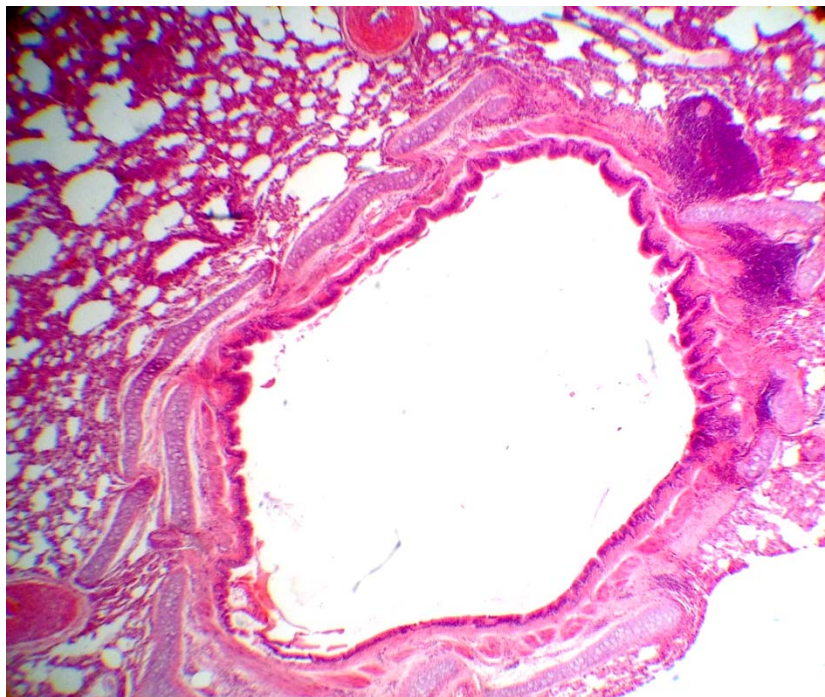


Рис. 22. Скопления лимфоцитов в стенке крупного внутрилёгочного бронха у взрослого кролика. Окраска гематоксилином и эозином. Об.10, ок.10.

В местах расположения БАЛТ лимфоциты располагаются также и между эпителиоцитами. Помимо БАЛТ в легких взрослых кроликов обнаруживаются скопления лимфоцитов. Причем они располагаются в перибронхиальной ткани, около кровеносных сосудов и в респираторном отделе (рис.23). Скопления лимфоцитов находятся также вокруг секреторных отделов и выводных протоков бронхиальных желез. Лимфоидные узелки у взрослых кроликов располагаются слизистой оболочке и в подслизистой основе, как на уровне хрящей, так и бесхрящевой ее части. Плотность расположения лимфоидных узелков невелика. У взрослых кроликов лимфоидные скопления, расположенные в стенках воздухоносных путей, нечетко структурированы, могут иметь различные размеры и неодинаковую плотность расположения лимфоцитов. Во многих средних и малых бронхах лимфатические узелки не встречаются (рис. 24).

Таким образом, лимфоидный аппарат в легких у кроликов формируется в течение длительного времени после рождения. Первоначально он представлен одиночными лимфоцитами, затем появляются их скопления и агрегаты. В первые дни после рождения лимфоциты располагаются вблизи бронхов, затем они появляются также и в других структурах легких: вблизи сосудов и в респираторном отделе. У взрослых кроликов помимо вышеописанных иммунных структур определяются также БАЛТ и межэпителиальные лимфоциты. По-видимому, БАЛТ представляет собой высокоорганизованные иммунные структуры легких, которые благодаря тесному контакту с эпителием, способны обеспечивать специфический ответ на антигены вдыхаемого воздуха. Сложно сформированный лимфоидный аппарат отражает видовые особенности организации защитных структур легких кроликов.

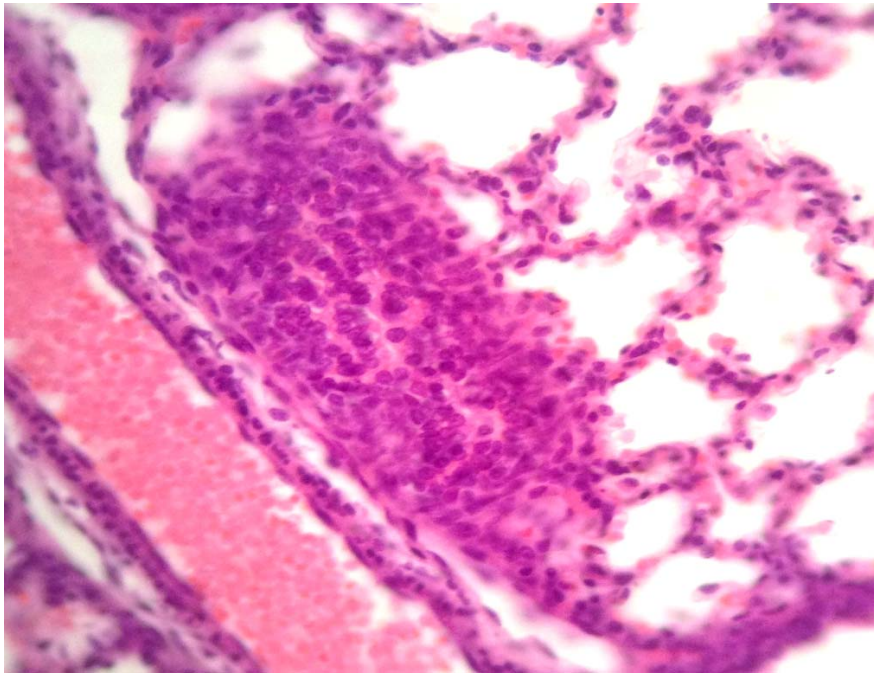


Рис. 23. Скопление лимфоцитов у взрослого кролика около кровеносного сосуда. Окраска гематоксилином и эозином. Об.40, ок.10.

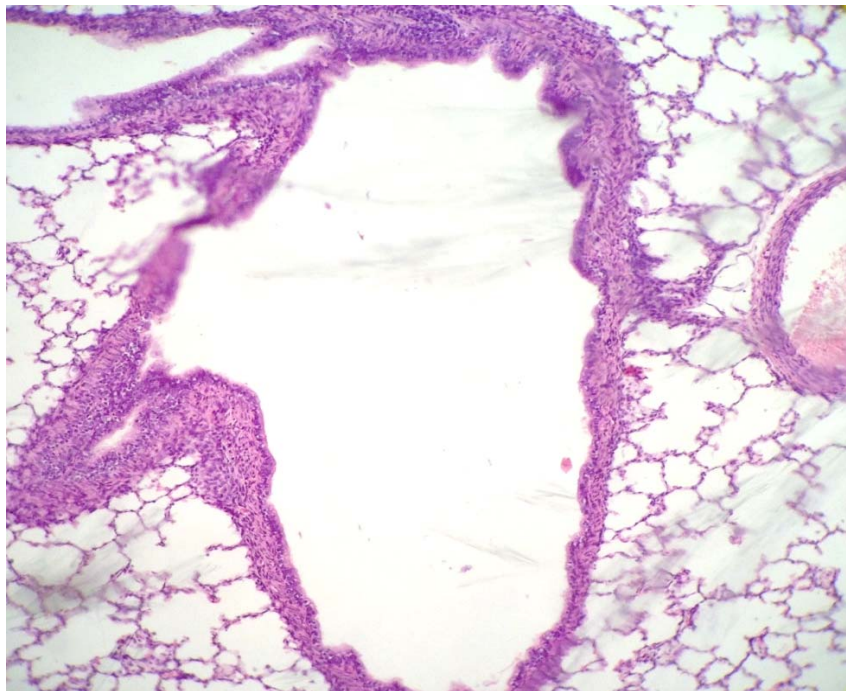


Рис. 24. Средний бронх в лёгком у взрослого кролика. Окраска гематоксилином и эозином. Об.10, ок.10.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Частые респираторные заболевания у детей является актуальной медицинской проблемой. Повторные острые респираторные заболевания нередко приводят к нарушению физического и нервно-психического развития детей, формированию хронических воспалительных очагов инфекции, усугубляют функциональную незрелость иммунитета (Альбицкий В.Ю., Баранов А.А. 1986; Альбицкий В.Ю., Баранов А.А., Камаев И.А.2003). Возникновение воспалительные заболевания органов дыхания у детей во многом обусловлено наличием возрастных морфофункциональных особенностей лёгких. В профилактике и лечении воспалительных заболеваний лёгких у детей до настоящего времени большое значение придаётся всестороннему изучению различных аспектов строения и функции лёгких. Немало работ посвящено исследованию защитных структур легких. У взрослых людей в ответ на какой-либо чужеродный фактор в слизистой оболочке дыхательных путей защитная реакция проявляется в гиперсекреции и изменении физико-химических свойств слизи, скорости её движения, направленных на удаление повреждающего агента (Cherepenin V.A., Korjenevsky A.V., Kornienko V. 1995; Анаев Э.Х. 1996). Между тем наличие структур мукоцилиарного клиренса, а также иммунных структур у новорожденных и развитие их после рождения изучено недостаточно полно. Становление защитных структур в лёгких позволит выявить их значение в раннем постнатальном онтогенезе. Указанные выше вопросы исследованы в настоящей работе. Для этого гистологическими и морфометрическими методами изучены лёгкие кроликов на 1-30 сутки после рождения. Полученные результаты были сопоставлены с аналогичными данными при изучении лёгких взрослых кроликов.

Наши исследования показали, что в течение первых 10 суток после рождения в лёгких у крольчат определяется хорошо развитая

воздухопроводящая система. Большую часть препарата составляют бронхи разного калибра. Бронхи крупного и среднего диаметра выстланы однослойным цилиндрическим эпителием, а мелкие бронхи – кубическим. По мере увеличения возраста (1-30 дней) отмечается утолщение собственного слоя слизистой оболочки и адвентиции бронхов. Число гладких мышечных клеток в слизистой оболочке бронхов невелико, даже у взрослых животных.

Ацинусы легкого у 1-и 10-дневных крольчат имеет несложное строение. При этом терминальные бронхиолы непосредственно переходят в первичные альвеолярные мешки с гладкими стенками и единичными альвеолами. С 15 дня происходит расширение ацинусов, формирование альвеолярных ходов и альвеол. У 30-дневных животных структура ацинуса становится почти такой же, как у взрослых животных. Таким образом, на протяжении постнатального онтогенеза легких кроликов наблюдается дифференцировка бронхов разного диаметра. Кроме того, большие изменения претерпевает респираторный отдел, в нем происходит значительное усложнение строения легочных ацинусов. Такое строение свидетельствует, что лёгкие крольчат в момент рождения оказываются незрелыми и в раннем постнатальном онтогенезе претерпевают существенные изменения. Лёгкие у детей также отличаются незрелостью строения. Анатомо-физиологические особенности респираторного тракта детей дошкольного возраста (мукоцилиарной и сурфактантной системы, строения бронхов), расширение социальных контактов, транзиторные возрастные особенности иммунной системы в условиях частого воздействия микроорганизмов обуславливают высокую восприимчивость к острым респираторным инфекциям (Barlett J.C. 2001).

Развитие лёгких происходит под влиянием регуляции со стороны местного эндокринного аппарата АПУД-системы. Содержание эндокринных структур связано с особенностями роста и развития легких в разные возрастные периоды (Блинова С.А. 2000).

Покровный эпителий воздухоносных путей является одним из важнейших барьеров, состоящих на пути микробной интервенции в организм (Вахитов Э.М., Лабутин И.В. 2012). По нашим данным по мере усложнения взаимоотношений организма крольчат с внешней средой в раннем постнатальном онтогенезе наблюдается дифференцировка бронхиального эпителия. В результате этого в крупных, а затем и средних бронхах появляются реснитчатые клетки, позднее определяются также и бокаловидные клетки. Однако в малых бронхах в изученные сроки исследования ещё не сформированы такие структуры мукоцилиарного транспорта, как реснитчатые эпителиоциты и бокаловидные клетки. Сходная динамика количественных показателей клеток эпителиальной выстилки трахеи и главных бронхов происходит у крыс на протяжении 1-го месяца жизни (Гусейнов Б.М., 2012). Установлено, что 3-я и 4-я неделя постнатального развития являются периодом наиболее отчетливых количественных перестроек эпителиальной выстилки воздухоносных путей у крыс и, следовательно, структур мукоцилиарного клиренса (Есеев Л.И., 2010).

Строение лимфатических структур различных органов изменяется при различных физиологических и патологических состояниях (Гильязова Л.Б. 2008; Кудияров Б.У., Досназарова Б.А. 2007; Корнеев М.Г. 2008; Гусейнова С.Б. 2008; Иванов В.С. Сулейманов Ф.И., Яковлев А.Н. 2012; Куликова Е.В., Гордиенко Л.Н. 2010; Козлова А.Н., Вальшева И.В. 2008 Бакаева Н.Р., Корнеев М.Г., Кабанов В.В. 2008; Давронов Р.Д., Давронова Ш.Р. 2008; Кузьмичева Л.В., Киселева Р.Е. 2004; Ломакин В.Ю. 2008; Мамоян Ж.К., Ясакова Н.Т., 2008)

Как установлено в наших исследованиях лимфоидный аппарат в легких у кроликов также формируется в течение длительного времени после рождения. Первоначально он представлен одиночными лимфоцитами, затем появляются их скопления и агрегаты. В первые дни после рождения лимфоциты располагаются вблизи бронхов, затем они

появляются также и в других структурах легких: вблизи сосудов и в респираторном отделе. У взрослых кроликов помимо вышеописанных иммунных структур определяются также БАЛТ и межэпителиальные лимфоциты. Сложно сформированный лимфоидный аппарат отражает видовые особенности организации защитных структур легких кроликов.

Таким образом, во время морфофункционального становления легких в постнатальном периоде происходит дифференцировка всех их защитных структур. Наблюдается развитие структур мукоцилиарного клиренса, формирование лимфоидного аппарата. Однако на 30 сутки после рождения степень морфологической зрелости всех защитных структур легких всё же выражена меньше по сравнению с взрослыми животными.

ВЫВОДЫ

1. На протяжении постнатального онтогенеза в лёгких кроликов происходит дифференцировка тканевых структур бронхов разного диаметра, удлинение и усложнение строения ацинусов респираторного отдела. Структуры респираторного отдела у 30-дневных крольчат соответствуют таковым у взрослых животных.
2. Во время морфофункционального становления легких в постнатальном периоде происходит дифференцировка бронхиального эпителия:
 - в течение 1-10 суток после рождения отмечается низкая степень дифференцировки эпителиоцитов бронхов, объем их ядер первоначально изменяется мало. Начиная с 10 сутки после рождения объем ядер увеличивается, возрастает также межъядерное расстояние. Однако эти параметры у крольчат в возрасте 1-30 суток всё же меньше, чем у взрослых животных.
 - на протяжении 7 суток после рождения структуры мукоцилиарного клиренса в эпителии бронхов не сформированы. По мере усложнения взаимоотношений организма крольчат с внешней средой в крупных, а затем и средних бронхах появляются реснитчатые клетки, позднее определяются также и бокаловидные клетки. Однако в малых бронхах на протяжении 30 суток исследования ещё не сформированы такие структуры мукоцилиарного транспорта, как реснитчатые эпителиоциты и бокаловидные клетки.
3. Лимфоидный аппарат в легких у кроликов формируется в течение длительного времени после рождения. Первоначально он представлен одиночными лимфоцитами, затем появляются их скопления и агрегаты. В первые дни после рождения лимфоциты располагаются вблизи бронхов, затем они появляются также и в других структурах легких: вблизи сосудов и в респираторном отделе. У взрослых кроликов помимо вышеописанных иммунных структур определяются также БАЛТ и межэпителиальные лимфоциты.

Практические рекомендации. Полученные результаты исследования степени дифференцировки бронхиального эпителия, структур мукоцилиарного клиренса и лимфоидного аппарата лёгких в раннем постнатальном онтогенезе рекомендуется использовать при разработке новых методов профилактики и лечения воспалительных заболеваний органов дыхания у детей.

Список использованной литературы

- 1.Абдуллаева М.Н., Мардыева Г.М. Значение морфологической и биохимической незрелости легких у новорожденных в генезе дыхательных расстройств// Мед.жур. Узб-на 2011№3,С77-86.
- 2.Альбицкий В.Ю., Баранов А.А. Зональные строение легких у детей . // Жур. Архив Патологии.1986. №3 С.53 - 59.
- 3.Альбицкий В.Ю., Баранов А.А, Камаев И.А. Часто болеющие дети Н. Новгород: НГМА; 2003. С.115 – 123.
- 4.Аллахвердиева Л.И., Эюбова А.А., Ахмедова Г.П. Влияние иммуномоделирующей терапии на показатели иммунитета и апоптоз с атопической бронхиальной астмой.//Жур.Иммунология 2011№3.С.160-162
- 5.Альбицкий В.Ю., Баранов А.А, Часто болеющие дети. Клинико – социальные аспекты. Пути оздоровления. Саратов СГМИ, 1986 52-60
- 6.Алланазарова З.Х. Этиологическая структура и патологическая анатомия острых пневмоний у детей.// Мед.жур. Узб-на 2007 №5,С.19-21
- 7.Анаев Э.Х. Эозинофилы и их морфологические и функциональные свойства при лечении бронхиальной астмы// Жур. Пульмонология 1996 №3.С.54-57
- 8.Атакулов Б.М., Ашуров А.А., Габченко А.К. Морфологические изменения соединительной ткани в сосудах легких при пневмонии пециломикозной этиологии у детей до года//Жур. Морфология №2-3,С.14
- 9.Авакимян С.Б., Шульженко Л.В., Набатчиков Ю.А. Методы влияния о локализации тканевых базофилов в структурах иммунной системы.// Жур. Морфология 2002 №2-3,С.6
- 10.Авдеева С.Н Роль малых дыхательных путей при бронхиальной астме //Жур. Пульмонология 2010 №6.С.87
- 11.Бакаева Н.Р., Корнеев М.Г., Кабанов В.В. Клеточный состав лимфоидной ткани трахеи и бронхов у плодов 27-40 недель// Жур. Морфология 2008 №3.С.21
- 12.Барахина Т.Г., Голованова В.Е., Гушин М.Ю., Кондратьев В.Е. Экологическая морфология органов дыхания и пищеварительной системы в норме и при патологии // Жур. Морфология 2009 №3 С.18
- 13.Баскаков М.Б., Капилеевич Г.В. и др., Внутриклеточные сигнальные системы эпителии и гладких мышцах воздухоносных путей.//Жур Пульмонология 1997 №2 С.72-76

14. Блинова С.А. Нейроэндокринная система органов дыхания.//Руководство для врачей: //Клеточная биология легких в норме и при патологии. Москва 2000 С.221-224
15. Бубнова Н.И. Морфофункциональные особенности легких у детей, предрасполагающие к развитию пневмонии. Руководство для врачей: //Клеточная биология легких в норме и при патологии. Москва 2000 С.318-320
16. Бубнова Н.И. Острая пневмония у детей. Руководство для врачей: //Клеточная биология легких в норме и при патологии. Москва 2000 С.318-328.
17. Бубнова Н.И. Хронические неспецифические воспаления заболевания легких у детей. Руководство для врачей: //Клеточная биология легких в норме и при патологии. Москва 2000 С.351-357
18. Богорад О.Е., Костюченко М.В., Сорокина Е.В. и др. Острый гиперсенситивный пневмонит у детей.//Российский вестник Перинатологии и педиатрии 2002, том 47, №6 С.43-46
19. Будневский А.В., Бурлачук В.Т., Олышева И.А. Возможности контроля над бронхиальной астмой; роль малых дыхательных путей.//Жур. Пульмонология 2011 №2, С.101
20. Вахитов Э. М., Лабутин И. В. Особенности структурно-функциональной реорганизации эпителия внутрилегочных бронхов и ацинусов крыс при действии бактериальных патогенов с различными персистентными свойствами.// Жур. Морфология 2012 №3 С.35
21. Воронкова О.В., Юрьева Е.А. и др. Иммунологическая реактивность организма при туберкулезном экссудативном плеврите.// Жур. Иммунология 2012 №1 С.50 -53
22. Геренг Е.А., Суходоло И.В., Плешко Р.И. и др. Морфологические маркеры ремоделирования слизистой оболочки бронхов при тяжелой форме бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких.// Жур. Пульмонология 2009 №4 С.143-147
23. Гильязова Л.Б. Изменения структуры и микроциркуляторного русла печеночного лимфатического узла у крыс на 7-е сутки после экспериментального гепоррагического инсульта.// Жур. Морфология 2008 №3 С.33
24. Григорьева М.В., Федорова Н.П., Либо Ю. М. Метаболические особенности соединительной ткани и роль макрофагов защитно - приспособительных реакциях организма при экспериментальных воздействиях.//Жур. Морфология 2008 №4 С.43

25. Гусейнова С.Т. факторы дегидратации и морфогенез иммунных органов.//Жур Морфология 2008 №2 С.38
26. Гусейнов Б. М. Форма и топография желез в разных участках стенки трахеи и главных бронхов.//Жур. Морфология 2012 №3 С.50
27. Давронов Р.Д., Давронов Ш.Р. Структурно- функциональные особенности адаптивных изменений органов системы иммунитета при антигенном воздействии. Жур. Морфология 2008 №2 С-38
28. Есеев Л.И. Морфометрическая и функциональная характеристика эпителия воздухоносных путей крыс первый месяц жизни. // Жур. Морфология 2010 №4 С.74
29. Зоирова Н.И., Арифханова М.К. и др. Морфофункциональные состояния Апуд-системы легких при экспериментальной папаиновой эмфиземе.// Мед. Жур. Узб-на 2006 №1 С.63-64
30. Иванов В.С., Сулейманов Ф.И., Яковлев А.Н. Гистологические изменения легких у овец при мюллерииозе.// Жур. Морфология 2012 №3 С.64
31. Иванова И.А., Васильева Г.И., Беспалова И.А. Способ оценки иммунорегуляторной активности фракций нейтрофилокинов на модели макрофагов. // Жур. Иммунология 2009 №10.С.39
32. Илькович М.М., Гембицкая Т.Е., Панина Н.Г. Фармакологическая коррекция нарушения мукоцилиарного клиренса у больных с острыми и хроническими болезнями органов дыхания.// Жур. Пульмонология 2009 №6. С.101-104
33. Кащенко С. А., Ткачева Е.Н. Морфометрические параметры лимфоидных образований тонкой кишки у крыс в возрастном аспекте.// Жур. Морфология N4/2009 С.25-28
34. Козлова А.Н., Вальшева И.В. Влияние окситоцина на структурно-функциональные изменения легких.// Жур. Морфология 2008 №3 С.64
35. Комчаров Д.В., Корнеев М.Г., Плотвицкая Л.В. Роль местной иммунной системы органов дыхания в формировании бронхолегочной дисплазии.// Приложение к журналу Архив Патологии 2010 С.29 - 34
36. Корнеев М.Г. Формирование местной иммунной системы слизистых оболочек бронхов у плодов 27-40 недель гестации.//Жур. Морфология 2008.№3. С.55
37. Кузьмичева Л.В., Киселева Р.Е. Изменения активности ферментов в лимфоцитах при острой пневмонии.// Жур. Морфологии 2004, №4, С.66.
38. Куликова Е.В., Гордиенко Л.Н., Семеченко В.В. Реактивные изменения лимфоидных узелков лимфатических узлов морских свинок при введении разных форм бруцелл.//Жур. Морфология 2010 №4, С.108

39. Лепеха Л.Н. Макрофаги легких. Руководство для врачей: //Клеточная биология легких в норме и при патологии. Москва 2000.С. 234-250
40. Ломакин В.Ю. Состояние местной иммунной системы бронхов при обструктивном бронхите.// Жур. Морфология 2008, №3. С.65.
41. Любимова О.И. Иммунологические маркеры аллергического воспаления при бронхиальной астме у детей.// Российский вестник Перинатологии и Педиатрии 2002. Том 47. №2. С.63 - 67
42. Малышев И.Ю., Лямин С.В., Шимшелашвили Ш.Л. Функциональные ответы альвеолярных макрофагов, сурфактантный белок Д и заболевание легких.// Жур. Пульмонология 2011. №3. С.78 - 81
43. Мамоян Ж.К., Ясакова Н.Т., Машак С.В. Сравнительный анализ хроматиновой конституции лимфоцитов человека в норме и при бронхиальной астме.// Жур. Морфология 2008. №2. С.70.
44. Маргарян А.В. Динамика величины сосудов правого легкого человека в эмбриональном периоде. // Жур. Морфология 2008. №2. С.70.
45. Маркова Т.П., Чувирев Д.Г. Тяжелые формы бронхиальной астмы. Терапевтический архив 2002; №5 С. 95 – 109.
46. Миррахакимова М.Х., Низаметдинов И.И. Изменение клинико – иммунологических показателей при комплексном лечении бронхообструктивного синдрома у детей.//Мед. Жур. Узб-на 2002. №1. С.13-14.
47. Мухсинова М.Х., Маматкулова Х.М., Лысенко Т.Е. Взаимосвязь цитохимической, метаболической и фагоцитарной активности лейкоцитов при лечении детей раннего возраста с обструктивным синдромом.// Мед. Жур. Узб-на 2000. №3. С.125 -127
48. Невзорова В.А., Протопова М.Ю., Елисеева Е.В. НадФН диафоразная активность эпителия дыхательных путей при бронхиальной астме.// Жур. Пульмонология 1997. №2 С.68 -71
49. Непомнящих Г.И., Непомнящих Л.М. Хронические воспалительные процессы в легких: прижизненная патологоанатомическая диагностика и прогноз.//Жур. Архив патологии 1990. №6. С.16-20
50. Непомнящих Г.И., Непомнящих Л.М. Морфогенез и прижизненная патоморфологическая диагностика хронических патологических процессов в легких.//Жур. Пульмонология.1997. №2. С.7-16
51. Новиков В.Д., Правоторов Л.В., Труфакин В.А. Макрофаги и лимфоциты – клетки гематогенного происхождения в соединительной ткани.// Жур. Морфология 2004. №2-3. С. 92.

- 52.Новикова А.В., Климанская Е.В., Шершевская А.Я. Иммуноморфология слизистой оболочки бронхов и гастродуоденальной зоны у детей при сочетанном заболевании бронхов и желудочно кишечного тракта. // Жур. Архив патологии 1996.№6. С.12 -16
- 53.Оганесян М.В. Хроническое воздействие радиационных факторов низкой интенсивности на иммунные образования трахеобронхиального дерева и легких.// Жур. Морфология 2010. №4.С.146
- 54.Оганесян М.В., Чава С.В., Кудряшева В.А. и др. Нарушение защитных структур органов дыхания при сочетанном радиационно химическом воздействии в эксперименте. // Жур. Морфология 2010. №4.С.146.
- 55.Одиреева А.Н., Колосов В.П., Луценко М.Т. Роль мукоцилиарной недостаточности в контроле.// Жур. Пульмонология 2010.№5. С.74 -76
- 56.Петренко В.М., Петренко Е.В. Иннервация капсул брыжеечных лимфатических узлов и связанных с ними лимфатических сосудов.// Жур. Морфология 2010.№4. С.153.
- 57.Пискарева Е.И., Радуева Г.Л., Здорнова О.В. Ткани легкого в условиях токсического воздействия люминофора, содержащего лантан. //Жур. Морфология 2009. №3.С. 114.
- 58.Пугач П.В., Бреусенко Д.В., Свирина С.В., Надъярная Т.Н.Структурные изменения брыжеечных лимфатических узлов и лимфоидной ткани, ассоциированной со слизистыми оболочками, как результат пренатального воздействия этанола. //Жур. Морфология 2011. №4.С.159.
- 59.Романова Л.К. Легкие иммунный орган// Руководство для врачей: Клеточная биология легких в норме и при патологии. Москва 2000 С.253.
- 60.Романова Л.К.Респираторный отдел легких. // Руководство для врачей: Клеточная биология легких в норме и при патологии. Москва 2000 С.113.
- 61.Романова Л.К. Пренатальный и постнатальный рост и развития легких. // Руководство для врачей: //Клеточная биология легких в норме и при патологии. Москва 2000 С.72
- 62.Романова Л.К. Воздухоносные пути. // Руководство для врачей: Клеточная биология легких в норме и при патологии. Москва 2000 С.95-112.
- 63.Романцев М.Г., Ершов Ф.И. Развитие легких в пренатальном онтогенезе. Жур. Пульмонологии 2006. №3 С.32 – 37.
- 64.Рудяк А.М. Патоморфология иммунокомпетентных клеток местной иммунной системы органов дыхания у недоношенных детей на фоне некоторых компонентов метаболического синдрома у матери.// Жур. Морфология 2011.№2.С.61

65. Самсыгина Г.А. Острые респираторные заболевания в раннем детском возрасте. // Жур. Пульмонология 2005 №4. С.74 -76
66. Сапин М.Р., Никитюк Д.Б. Лимфатическая система легких. // Жур Морфология 1998. №5. С.78 -84.
67. Сидаш Ю.В. Иммуногистохимическая оценка местного иммунитета при ряде заболеваний. // Жур Морфология 2010. №4. С.128
68. Смирнова М.О., Розиюва Н.Н., Котюченко М.В. и др. Клинические и патогенетические особенности разных вариантов хронического бронхита у детей. // Российский вестник Перинатологии и Педиатрии 2007. Том 52. №3. С.114
69. Соодаева С.К. Свободнорадикальные механизмы повреждения при болезни органов дыхания. // Жур. Пульмонология 2012. №1 С.48 - 54
70. Султанова Т.С., Гогашвили Л.Е. Гисто-ультраструктура аэрогематического барьера легких при гипоксии. // Жур. Морфология 2010. №4. С.183.
71. Труфакин В.А., Шурлыкина А.В., Робинсон М.В. Функциональная морфология клеток иммунной системы в эксперименте и в клинике. // Жур. Морфология 2005. №4 С.20
72. Федосеев Г.Б. Критические периоды формирования респираторных отделов легких у детей. // Жур. Морфология 1996. №2 С.66 -69
73. Федосенко С.В., Черногорюк Г.Э., Раслякова Е.П. Влияние тиотропина бромида на морфофункциональные свойства нейтрофилов и макрофагов бронхиального дерева при хронической обструктивной болезни легких стабильного течения. // Пульмонология 2010. №5. С.49
74. Хаптахаева Г.Е., Чучалин А.Г. Респираторная инфекция и бронхиальная астма. // Жур. Пульмонология 2008. №5. С.75
75. Хлыстова З.С. Критические периоды формирования респираторных отделов легких у детей. // Жур. Морфология 1998 №4. С.46 – 50.
76. Шамирзаев Н.Х., Усманов Р.Д., Назаров С.Х. Морфофункциональные особенности компенсаторно – адаптивных перестроек в легких после пневмоэктомии на фоне медикаментозной коррекции. // Жур. Морфология 2002. №2-3. С.176.
77. Шишкин Т.А., Наумова Л.И., Искунова И.Ю. Особенности метаболических процессов в структурах легких при действии токсических веществ. // Жур. Морфология 2010. №4. С.222.
78. Яковлев М.Ю., Зубаирова Л.Д., Крупник А.Н. Альвеолярные макрофаги в физиологии патологии легких. // Жур. Архив патологии 1991 №4. С.3.

79. Adamson I.Y.R. Development of lung structure // *The Lung: Scientific foundations*/Eds. R.G. Crystal et. al. N.Y.,1991.- Vol.1.- P. 663-670.
80. Alverson D.S. Effect of patent ductus arteriosus on left ventricular output in premature infants // *J. Pediatr.* 1983. - Vol.102. - P. 754-758.
81. Avery M.E., Fletcher B.D., Williams R.G. *The lung and its disorders in the newborn infants.* Philadelphia, 1981.
82. Bancalari E. Pulmonary function testing and other diagnostic laboratory procedures // In.: *Neonatal pulmonary care* / Eds. D.W. Thibeault, G.A. Gregory Addison-Wesley. 1979.-P. 99-104.
83. Barber D.C., Brown B.H. // *J. Phys. E. Sci. Instrum.* 1984. -Vol. 17. - P.723-733.
84. Bardin V., Cherepenin V., Karpov A. et al. Static EIT images of newborns' lungs: preliminary results // *Proceedings XII International Conference on Electrical Bio-Impedance.* Oslo, 2001. - P. 351-353
85. Barlett J.C. *Management of respiratory tract infection.* Philadelphia; 2001. P.178-182
86. (Becher G.,Winsel K.,Besk E. Breath condensate as a method of noninvasive assessment of inflammation mediators from the lower airways. In: *ERS. Annual congress/ Stockholm; 2002.* 163 – 169.
87. Brown R., Pickering D. Persistent Transitional Circulation // *Arch. Dis. Child.* -1974. Vol. 49, № 11. p. 883-885.
88. Brown B.H., Barber D.C., Seagar A.D. // *Clin. Phys. Physiol. Meas.* 1985. - Vol. 6. - P.109-121.
89. Burrus D.R., Shea T.M.J., Veill J.C. et. al. The predictive value of intrapartum fetal heart rate abnormalities in the extremely premature infant // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1994.-Vol.171, №4.-P. 1128-1132.
90. Cotton R. B., Stahlman M.T., Kovar H. et. al. Medical Management of Small Preterm Infants with Symptomatic Patent Ductus Arteriosus // *J. Pediatr.* 1978. -Vol. 92, №3.-P. 467-473.
91. Cherepenin V.A., Korjenevsky A.V., Kornienko V. et al. // *International Conference on Electrical Bio-Impedance.* Heidelberg, 1995. - P. 430-433.
92. Cherepenin V., Bardin V., Karpov A. et al. Static impedance tomography in diagnostics of respiratory disorders of newborn infants // *International Conference on Electrical Bio-Impedance and Electrical Impedance Tomography.* Gdansk,t2004. P. 394-398.
93. Cook C.D., Barrie H., Avery M.E. Respiration and respiratory problems of the newborn infants // *Advances in pediatrics.* 1960. - Vol. 11. - P. 11-80.

