

ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКАЯ КАРТИНА ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ ПРИ ВОЗДЕЙСТВИИ РАЗЛИЧНЫХ ХИМИЧЕСКИХ ВЕЩЕСТВ И ИХ РОЛЬ В ПАТОГЕНЕЗЕ ХОБЛ (ОБЗОР)

М. Г. Федорова, Е. В. Комарова, Н. О. Цыплихин

ФГБОУ ВО «Пензенский государственный университет», Медицинский институт, Пенза, Россия

PATHOMORPHOLOGICAL PATTERN OF THE RESPIRATORIES UNDER EXPOSURE TO VARIOUS CHEMICALS AND THEIR ROLE IN THE PATHOGENESIS OF COPD (REVIEW)

M. G. Fedorova, E. V. Komarova, N. O. Tsyplikhin

Penza State University, Medical Institute, Penza, Russia

Для цитирования: Федорова М. Г., Комарова Е. В., Цыплихин Н. О. Патоморфологическая картина дыхательных путей при воздействии различных химических веществ и их роль в патогенезе ХОБЛ (обзор). Саратовский научно-медицинский журнал. 2022; 18 (4): 609–614. EDN: YNRJST.

Аннотация. Цель: анализ имеющихся в литературе данных о воздействии различных химических веществ на микроскопическое строение нижних дыхательных путей и сравнение полученных данных с морфологической картиной хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ). Для написания обзора осуществлялся поиск по базам данных: PubMed, MEDLINE, Cochrane Library, eLibrary, Scholar.google, Sciencedirect с использованием ключевых слов на русском и английском языках: «легкие», «морфология», «ХОБЛ», «эксперимент», «ингаляция», «химические вещества», «нижние дыхательные пути», «хроническое воспаление», «патоморфология», «микроскопия», «химическое воздействие», «аэрополлютанты», «пыль», «эндогенные воздействия». Глубина поиска — с 2005 по 2022 г. Количество проанализированных источников — 35. В данной статье отображены основные патоморфологические особенности строения дыхательной системы при ХОБЛ, некоторые отличия микроморфологии при заболевании, вызванном длительным курением, особенности течения острого воспалительного процесса при ХОБЛ, а также рассмотрены основные этиологические факторы, связанные с ингаляцией химических веществ на производстве, их влияние на здоровые легкие. В заключении отражены экспериментальные данные о морфологии нижних дыхательных путей в зависимости от вида химического воздействия.

Ключевые слова: ХОБЛ, аэрополлютанты, патоморфология

For citation: Fedorova MG, Komarova EV, Tsyplikhin NO. Pathomorphological pattern of the respiratories under exposure to various chemicals and their role in the pathogenesis of COPD (review). Saratov Journal of Medical Scientific Research. 2022; 18 (4): 609–614. EDN: YNRJST. (In Russ.)

Abstract. Objective: to analyze the data available in the literature on the microscopic structure of the upper and lower respiratory tract after exposure to various chemicals, as well as a possible role in the pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). The following databases were used to write the review: PubMed, MEDLINE, Cochrane Library, eLibrary, Scholar.google, Sciencedirect, using keywords in Russian and English: "morphology", "COPD", "experiment", "inhalation", "chemicals", "lower respiratory tract", "chronic inflammation", "pathomorphology", "microscopy", "chemical exposure", "air pollutants", "dust", "endogenous impacts". The search depth is from 2005 to 2022. The number of analyzed sources is 35. This article displays the main pathomorphological features of the structure of the respiratory system in COPD, some differences in micromorphology in the disease caused by prolonged smoking, the features of the course of an acute purulent process in COPD, and also considers the main etiological factors associated with the inhalation of chemicals at work, their impact on healthy lungs.

Keywords: COPD, air pollutants, pathomorphology

Введение. ХОБЛ — постоянно прогрессирующее заболевание, характеризующееся хроническим воспалением дыхательных путей с нарушением

нормальной проходимости на уровне дистальных бронхов и структурными изменениями в легочной ткани и сосудистом русле. Сегодня выделяют три основных этиологических фактора данной нозологии: курение, профессиональный фактор воздействия на дыхательную систему и наследственная предрасположенность.

Ответственный автор — Екатерина Валентиновна Комарова
Corresponding author — Ekaterina V. Komarova
Тел.: +7 (908) 5212556
E-mail: ekaterina-log@inbox.ru

Цель — анализ имеющихся в литературе данных о воздействии различных химических веществ на микроскопическое строение нижних дыхательных путей и сравнение полученных данных с морфологической картиной хронической обструктивной болезни легких.

Материал и методы. Анализировали данные 35 научных статей, поиск которых проведен в базах научных данных PubMed, MEDLINE, Cochrane Library, eLibrary Scholar. google, Sciencedirect. Глубина поиска — период с 2005 по 2022 г. При поиске материала использованы ключевые слова: «легкие», «морфология», «ХОБЛ», «эксперимент», «ингаляция», «химические вещества», «нижние дыхательные пути», «хроническое воспаление», «патоморфология», «микроскопия», «химическое воздействие», «аэро-поллютанты», «пыль», «эндогенные воздействия» (“morphology”, “COPD”, “experiment”, “inhalation”, “chemicals”, “lower respiratory tract”, “chronic inflammation”, “pathomorphology”, “microscopy”, “chemical exposure”, “air pollutants”, “dust”, “endogenous impacts”).

Краткая патоморфологическая характеристика хронической обструктивной болезни легких. При ХОБЛ патологические изменения обнаруживаются во всех элементах бронхиального дерева и имеют разные спектр и выраженность. Макроскопически при ХОБЛ слизистая оболочка бронхов приобретает характерную усиленную складчатость, отмечается деформация просвета, характеризующееся наличием очаговых сужений и расширений. В просвете, кроме характерных наложений слизи, могут обнаруживаться сосочковидные образования, состоящие из соединительной ткани. При микроскопическом исследовании слизистой оболочки бронхов выявляются гиперплазия бокаловидных клеток и накопление ШИК-позитивных гранул в цитоплазме клеток эпителиальной выстилки бронхов. На некоторых участках эпителий подвергается очаговой плоскоклеточной метаплазии [1–4]. При присоединении острого гнойного воспаления эпителий слизистой оболочки бронхов усиленно десквамируется, в просвете могут встречаться слизистые пробки в большом количестве [5–9].

Собственная пластинка слизистой оболочки бронхов подвергается утолщению и диффузной инфильтрации лимфоцитами. В некоторых участках бронхиальной стенки инфильтрат может быть столь массивным, что происходит исчезновение визуальной границы между эпителием и мышечной пластинкой [1–4, 10, 11].

Характерными морфологическими изменениями при ХОБЛ, вызванной курением, являются неоплазия, утолщение и фрагментация базальной мембраны слизистой оболочки. Выраженность этих изменений напрямую зависит от стажа курения человека. Бронхиальные железы, как правило, подвергаются гипертрофии и гиперплазии [12–19].

Начальные изменения в стенке хрящевых бронхов при развитии ХОБЛ заключаются в усилении ШИК-реакции при окраске волокнистых структур, их утолщение. Происходит увеличение толщины бронхиальной стенки за счет отека и нейтрофильно-лимфоцитарной инфильтрации стромы. При длительном течении патологического процесса происходит полная атрофия мышечной пластинки с замещением ее соединительнотканью элементами, уменьшение толщины фиброзно-хрящевого слоя бронхов и частичная деструкция его стенки с формированием воздушной полости. В отдельных случаях отек

в стенке бронхов и бронхиол может быть выражен настолько, что приводит к их выраженному утолщению, деструкции, расслоению коллагеновых и эластических волокон и отслолке базальной мембраны вместе с подлежащим к ней эпителием.

Идентичным изменениям подвергаются и бронхиолы. В одних участках отмечается гипертрофия мышечного слоя и, как следствие, утолщение их стенок и сужение просвета, в других — выраженная дилатация бронхиол за счет дистрофических процессов в мышечном слое их стенок. Инфильтрат в стенке обычно полиморфноклеточный, при этом преимущественно выявляются нейтрофилы и лимфоциты. Длительно текущее хроническое воспаление приводит к замещению мышечной пластинки плотной волокнистой соединительной тканью [1–3, 6–11, 20]. При обострении хронического воспаления выявляются выраженная нейтрофильная инфильтрация и отек, сопровождающий увеличение толщины стенок бронхиол. Гладкие миоциты бронхов и бронхиол диффузно спазмируются. Перибронхиальная лимфоидная ткань подвергается гиперплазии [5, 6].

Стенки альвеол и альвеолярных ходов в начальных стадиях заболевания утолщаются из-за отека и лейкоцитарной инфильтрации. С течением времени в легочной ткани дифференцируются две зоны. Одна из них — участки ателектазов, дистелектазов и фиброателектазов, в которых стенка альвеол значительно утолщена за счет полиморфноклеточной инфильтрации и разрастания пучков коллагена. Иногда в таких участках можно наблюдать морфологическую картину облитерирующего бронхиолита и альвеолита по типу обычной интерстициальной пневмонии. Другая зона представляет собой участки эмфизематозного расширения легочной ткани, возникающие дистальнее склерозированных и суженных терминальных бронхиол. В этом случае изменения в стенках альвеол вызваны фрагментацией внутристеночных эластических волокон. В связи с тем, что альвеолы имеют прямые контакты с соседними респираторными бронхиолами, растяжение первых приводит к снижению тонуса гладкомышечных клеток и увеличению объема последних [1–3, 6–11].

Условно специфическим фактором повреждения тканей легких при ХОБЛ, вызванного преимущественно воздействием табачного дыма, связан с накоплением в макрофагах альвеол элементов смолы. Ферменты фаголизосом фагоцитов не имеют возможности полноценно лизировать вещества, входящие в состав гранул смолы, что ведет к возникновению несовершенного фагоцитоза. С течением времени фагоциты подвергаются разрушению, при этом гранулы табачной смолы без каких-либо изменений фагоцитируются другим макрофагом, после чего процесс может повторяться многократно. При этом ферменты, содержащиеся в фаголизосомах погибших макрофагов, воздействуют на окружающие структуры, вызывая их деструкцию, что в конечном счете ускоряет прогрессирование ХОБЛ [12–20].

Альвеолы в случае присоединения острого гнойного воспаления подвергаются очаговому эмфизематозному расширению и инфильтрации нейтрофилами и лимфоцитами. Однако острое гнойное воспаление при ХОБЛ отличается от аналогичного процесса в интактных легких быстрым распространением воспаления вглубь стенок бронхов, бронхиол и альвеол, склонностью к образованию в большом количестве участков поствоспалительного пневмосклероза и составом лейкоцитарного инфильтрата — помимо

нейтрофилов, лимфоциты составляют основную его часть [5–12].

Воздушные полости являются наиболее частой морфологической находкой в легких при ХОБЛ. Небольшие полости, так называемые блебы, имеют размер от 4 до 7 мм. Более крупные, буллы, могут достигать в размерах более 10 см. Именно при буллезном типе эмфиземы микроскопически выявляют участки деструкции стенки альвеол. С внутренней стороны стенки булл чаще складчатые, в просвете могут встречаться полиповидные образования, состоящие из соединительной ткани. В некоторых случаях просвет блебов и булл может быть обтурирован фиброзной соединительной тканью. Стенки полостей инфильтрированы сегментоядерными нейтрофилами, встречаются очаги неоваскуляризации. Иногда в стенках булл и блебов происходит расслоение ткани, в результате чего сами стенки могут иметь в своем составе воздушные полости. Ткань легких вокруг полостных образований подвергается механическому сдавлению, деформации и атрофии с образованием рубцовой соединительной ткани. В случае субплеврального расположения блебов и булл между стенкой полости и плеврой происходит разрастание фиброзной соединительной ткани. Иногда наблюдается втяжение плевры в ткань легкого вокруг полости с образованием плевральных карманов. Сама плевра в этих участках подвергается гиалинозу, фибриноидному некрозу и склерозу [21].

Изменения в бронхах и альвеолах напрямую связаны с изменениями в малом круге кровообращения. Увеличение давления в сосудах приводит к возникновению периваскулярного отека с исходом в гиалиноз и склероз. Морфологически выявляется чередование запустевших сосудов с выраженными изменениями в их стенках и гиперемированных сосудов. В просвете некоторых сосудов выявляются тромботические массы. Специфические изменения обнаруживаются и в стенке легочной артерии. По сравнению с некурящими пациентами, больными ХОБЛ, у курильщиков выявляется повышенная экспрессия факторов роста соединительной ткани гладкими миоцитами мышечной оболочки легочной артерии. Результатом является пролиферация гладких миоцитов и усиленный синтез коллагена, что ведет к значительному сужению просвета сосуда [1–3, 6–12, 22–26].

В настоящее время выделяют три морфологических типа ХОБЛ:

1) бронхоинтерстициальный тип, при котором наиболее выражено сочетание склеротических изменений в хрящевых бронхах и легочной ткани с формированием обструктивной эмфиземы;

2) эмфизематозный тип, при котором обструкция возникает из-за коллапса сильно склерозированных бронхиол без соответствующего уровня поражений хрящевых бронхов;

3) истинно обструктивный тип, при котором развитие бронхиолита и коллапс бронхиол происходят без выраженного склероза их стенок [9, 25].

Морфологическая характеристика воздействия различных химических веществ на ткань легких и их возможная роль в патогенезе ХОБЛ

Ультрадисперсный металлический порошок. Гистологическое исследование бронхолегочной системы крыс после эксперимента по вдыханию ими ультрадисперсного металлического порошка позволило установить следующие изменения. В среднем и наружном слоях бронхов, в особенности крупных хрящевых бронхов, встречается диффузная

лимфоцитарная инфильтрация, имеющая тенденцию уменьшаться со временем. Межальвеолярные перегородки также подвергаются инфильтрации лимфоцитами, из-за чего увеличивается их толщина. Эмфизематозному расширению подвергаются только отдельные альвеолы. В просвете альвеол встречаются группы макрофагов с выраженной вакуолизацией цитоплазмы за счет содержания в ней гранул вдыхаемого металлического порошка. Наиболее выраженные изменения касаются стенки органных сосудов. Изначально выявляется лимфоцитарная инфильтрация вокруг капилляров, артериол, венул и небольших по диаметру артерий и вен легких. Затем инфильтрация становится менее интенсивной, однако в стенках тех же сосудов происходит образование большого количества разнонаправленных пучков коллагена, что приводит к утолщению стенки сосудов и облитерации их просвета [26].

Угольная пыль. При длительном вдыхании угольной пыли и развитии пневмокониоза происходит главным образом разрастание большого количества разнонаправленных плотных пучков коллагена. Увеличение доли коллагена IV типа наблюдается в базальной мембране слизистой бронхов и бронхиол, альвеол и сосудов легких. В бронхах склеротические процессы затрагивают все слои вплоть до адвентиции. В мелких бронхиолах может полностью закрываться просвет за счет полного замещения стенки соединительной тканью и ее утолщения, в результате чего в ткани легких образуются ателектазы и дистелектазы. Стенки альвеол тоже утолщаются за счет диффузного разрастания разнонаправленных пучков коллагена. Такую реакцию в дыхательных путях в настоящее время связывают с системной воспалительной реакцией, поскольку склеротические процессы не обязательно наблюдаются именно в местах контакта тканей с угольной пылью [27, 28].

Металлический хром. При хронической интоксикации хромом выявляются гиперсекреция слизи, бронхоспазм, развитие хронического бронхита с инфильтрацией слизистой оболочки мононуклеарным инфильтратом. В некоторых случаях процесс может осложняться острым бронхитом с лейкоцитарным инфильтратом, состоящим преимущественно из лимфоцитов и эозинофилов. На некоторых участках слизистой обнаруживаются признаки атрофии, гипертрофии и метаплазии эпителия. В стенках бронхов визуализируются отдельные пучки соединительной ткани. Более выраженные изменения обнаруживаются в ткани легких: происходит хроническое повреждение альвеолоцитов I и II порядков с нарушением их регенераторной способности, снижение количества образуемого сурфактанта, возникают отек и утолщение стенок альвеол, лимфоцитарная инфильтрация интерстиция и пролиферация в нем миофибробластов, синтезирующих разнонаправленные пучки коллагена. Вокруг капилляров и мелких сосудов обнаруживается инфильтрация нейтрофилами и лимфоцитами. Быстрое накопление и длительное воздействие лейкоцитов на стенки сосудов и альвеол являются характерной чертой при интоксикации хромом. За счет этого происходит развитие деструктивных процессов, образование участков эмфизематозного расширения альвеол. Усиленная пролиферация миофибробластов, наоборот, приводит к быстрому развитию участков пневмосклероза, ателектазов [29].

Асбест. Характер изменений в бронхолегочной системе, вызванных хроническим воздействием

белого асбеста, зависит от степени интоксикации и общего времени контакта с веществом. В бронхах обнаруживаются атрофия и плоскоклеточная метаплазия эпителия, небольшой отек и лимфоидная инфильтрация всех слоев стенки. Склеротические процессы в бронхах выражены не в такой степени, как это происходит непосредственно в ткани легких, однако в некоторых случаях разрастание соединительной ткани приводит к деформации бронха и возникновению бронхообструкции. В ткани легких обнаруживаются лейкоцитарные инфильтраты вокруг частичек осевшей пыли. Орган чаще всего диффузно уплотнен за счет обширного разрастания соединительной ткани [30].

Бериллий. При хронической интоксикации бериллием не обнаруживаются значительных изменений в слизистой оболочке и стенке крупных и средних бронхов. Только иногда в фиброзно-мышечном слое могут встречаться отдельные лейкоцитарные, преимущественно лимфоцитарные, инфильтраты. Основные морфологические изменения касаются непосредственно ткани легких: в интерстиции обнаруживаются многочисленные милиарные, склонные к слиянию, гранулемы размером до 1,5 см. Иногда данные гранулемы обнаруживаются в стенках альвеол и мелких бронхиол, а также в их просветах [31].

Ацетон, ацетальдегид, этанол. После длительного воздействия на организм гамма-излучения в дозе на человека 170 сГр и ингаляционной смеси, состоящей из ацетона, ацетальдегида и этанола, обнаруживаются следующие изменения: уплотнение и атрофия эпителия бронхов, диффузно-очаговая лимфоцитарная инфильтрация слизистой оболочки, очаговые разрастания плотной волокнистой соединительной ткани вокруг хрящей и стенок сосудов. Характерной особенностью является увеличение количества перибронхиальной лимфоидной ткани более чем в 2 раза. В собственно ткани легких возникают отек и лейкоцитарная инфильтрация стенок альвеол, что говорит о развитии пострадиационной пневмонии, усугубляющейся влиянием химической смеси [32, 33].

Мочевина, мочевая кислота. Патоморфологические изменения в легких при длительном воздействии продуктов распада организма (мочевина, мочевая кислота и т.д.) включают гипертрофию и отек гладких миоцитов субсегментарных и внутрисегментарных бронхов, увеличение размера и числа адипоцитов в адвентиции. Часть сосудов легких расширена, в то время как другие сосуды подвергаются запустению и спадаются. Вокруг спавшихся сосудов происходит разрастание соединительной ткани с повышенным содержанием гликозаминогликанов. Цитоплазма образующих их фибробластов сильно вакуолизована. Образование пучков коллагена обнаруживается и в стенках альвеол, причем волокна не имеют определенной направленности и расположены вокруг капилляров. В этих капиллярах иногда наблюдается выраженное увеличение размеров эндотелиоцитов вплоть до обтурации просвета их ядросодержащей частью [34].

Оксид азота. При длительном воздействии оксида азота выявляются изменения, характерные для панацинарной эмфиземы. Эпителий хрящевых бронхов подвергается очаговой атрофии и в некоторых случаях — гипертрофии с увеличением доли бокаловидных клеток. В стенке бронхов обнаруживаются неравномерно распределенные очаги разрастания плотной неоформленной соединительной ткани.

Все слои стенки бронха диффузно инфильтрированы лимфоцитами, а объем перибронхиальной ткани и лимфоидных образований увеличивается. Мышечная пластинка бронхиол подвергается атрофии и замещается фиброзной тканью. В собственно ткани легкого уменьшается удельная площадь и толщина альвеол, результатом чего является развитие панацинарной эмфиземы. Причем в межлуночной ткани, стенках сосудов и стенках некоторых альвеол происходит увеличение доли коллагена с образованием плотной волокнистой соединительной ткани, что приводит к сдавливанию и запустению кровеносных сосудов, а также возникновению очагов пневмосклероза [35].

Заключение. Таким образом, можно сделать следующие выводы:

1. Эпителиальная выстилка слизистой оболочки бронхов и бронхиол подвергается изменениям при воздействии на нее хрома, асбеста, газовой смеси и оксида азота. Основными формами патологических процессов являются атрофия, гипертрофия и метаплазия.

2. Выраженная лимфоцитарная инфильтрация стенок бронхов и ткани легкого характерна для большинства описанных химических веществ, исключая мочевины, мочевую кислоту и угольную пыль. При этом практически всегда инфильтрация наиболее выражена в слизистой оболочке и может захватывать остальные слои стенки бронхов. Между тем при воздействии ультрадисперсного металлического порошка инфильтрация затрагивает лишь наружный и средний слои, не касаясь слизистой, что выделяет этот вид раздражителя от остальных.

3. Образование гранул характерно только для воздействия на дыхательную систему бериллия. Гранулематозное воспаление обнаруживается в интерстиции легких и не касается стенок бронхов и бронхиол.

4. Склеротические изменения тканей бронхов, бронхиол, альвеол и интерстиция легких характерны для всех описанных видов химического воздействия, однако у некоторых видов раздражителей наблюдаются специфические черты и особенности этого процесса. В большинстве случаев склероз развивается в исходе длительно персистирующего хронического лимфоцитарного воспаления, но при воздействии угольной пыли разрастание плотной волокнистой соединительной ткани в стенках бронхов происходит при наличии минимального количества лимфоцитов и не зависит от их присутствия. Угольная пыль, ингаляционная смесь ацетона, ацетальдегида и этанола, а также оксид азота вызывают склеротические процессы в стенках бронхов, в то время как другие виды химических веществ приводят к деструкции и склерозу тканей и сосудов легких.

5. Ультрадисперсный металлический порошок и оксид азота при изолированном воздействии на нижние дыхательные пути могут вызывать изменения, характерные для ХОБЛ. Воздействие других описанных ранее химических веществ вызывают изолированные поражения тех или иных отделов органов дыхательной системы.

Конфликт интересов отсутствует. Работа не имеет коммерческой заинтересованности, а также заинтересованности иных юридических или физических лиц.

References (Список источников)

1. Chekunova IYu, Shishkin TA, Naumova AV, et al. Results of a morphological study of the lungs during the development of chronic bronchitis. In: Topical issues of modern medicine: Proceedings of the IV International Conference of the Caspian States, Astrakhan, October 24–26, 2019. Astrakhan: Astrakhan State Medical University, 2017; p. 238. (In Russ.) Чекунова И. Ю., Шишкин Т. А., Наумова А. В. и др. Результаты морфологического исследования легких в процессе развития хронического бронхита. В кн.: Актуальные вопросы современной медицины: материалы IV Междунар. конф. Прикаспийских государств, Астрахань, 24–26 октября 2019 г. Астрахань: Астрахан. гос. мед. ун-т, 2017; с. 238.
2. Dvorakovskaya IV, Zolotnitskaya VP, Nutfullina GM. Influence of angioprotectors on morphological changes in the lungs in a model of chronic obstructive pulmonary disease. *Pulmonology*. 2015; 25 (2): 157–62. (In Russ.) Двораковская И. В., Золотницкая В. П., Нутфуллина Г. М. и др. Влияние ангиопротекторов на морфологические изменения в легких на модели хронической обструктивной болезни легких. *Пульмонология*. 2015; 25 (2): 157–62.
3. Kruglikov GG, Suslov VB, Likhacheva LM, et al. Structural features of chronic inflammatory reactions in the lungs. *Bulletin of the Russian State Medical University*. 2012; (6): 58–62. (In Russ.) Кругликов Г. Г., Суслов В. Б., Лихачева Л. М. и др. Структурные особенности хронических воспалительных реакций в легких. *Вестник Российского государственного медицинского университета*. 2012; (6): 58–62.
4. Avdeev SN. Chronic obstructive pulmonary disease as a systemic disease. *Pulmonology*. 2007; (2): 27–30. (In Russ.) Авдеев С. Н. Хроническая обструктивная болезнь легких как системное заболевание. *Пульмонология*. 2007; (2): 27–30.
5. Sadykova GA, Rakhmatullaev KhU, Zalyalova ZS. Morphological changes in lung tissue in experimental chronic purulent inflammation of the lungs under the action of pulsed currents. In: University science: a look into the future. Kursk: Kursk State Medical University, 2020; p. 646–50. (In Russ.) Садыкова Г. А., Рахматуллаев Х. У., Залыалова З. С. Морфологические изменения ткани легких при экспериментальном хроническом гнойном воспалении легких при действии импульсных токов. В кн.: Университетская наука: взгляд в будущее. Курск: Курск. гос. мед. ун-т, 2020; с. 646–50.
6. Smirnova OE. Detection of autoantibodies to elastin, type I collagen, type IV collagen in chronic obstructive pulmonary disease and emphysema. *Immunology, allergology, infectious disease* 2015; (2): 84–93. (In Russ.) Смирнова О. Е. Выявление аутоантител к эластину, коллагену I типа, коллагену IV типа при хронической обструктивной болезни легких и эмфиземе. *Иммунология, аллергология, инфектология*. 2015; (2): 84–93.
7. Rao W, Wang S, Duleba M, et al. Regenerative metaplastic clones in COPD lung drive inflammation and fibrosis. *Cell*. 2020; 181 (4): 848–64.
8. Clarke S, Barnes P. Inflammatory and immune mechanisms in COPD. In: *Encyclopedia of respiratory medicine* (second edition). Academic Press, 2021; p. 549–58.
9. Kitaguchi Y, Fujimoto K, Kubo K, Honda T. Characteristics of COPD phenotypes classified according to the findings of HRCT. *Respiratory Medicine*. 2006; 100 (10): 1742–52.
10. Kotelnikov VN, Slabenko EV, Zayats YuV, Geltser Bl. Experimental models of chronic obstructive pulmonary disease: methodical approaches and rationale of selection. *Russian Physiological Journal*. 2018; 104 (4): 396–411. (In Russ.) Котельников В. Н., Слабенко Э. В., Заяц Ю. В., Гельцер Б. И. Экспериментальные модели хронической обструктивной болезни легких: методические подходы и обоснование выбора. *Российский физиологический журнал им. И. М. Сеченова*. 2018; 104 (4): 396–411.
11. Kytikova OYu. Comorbidity in chronic obstructive pulmonary disease. *New Science: Problems and Prospects*. 2017; 2 (2): 50–2. (In Russ.) Кытикова О. Ю. Коморбидность при хронической обструктивной болезни легких. *Новая наука: проблемы и перспективы*. 2017; 2 (2): 50–2.
12. Ibishcheva LK, Muratkhanova MA, Akhmedzhanova KR. Influence of tobacco smoke on lung morphology. In: Youth — practical health care: Proceedings of the XII International Scientific and Practical Conference of Students and Young Medical Scientists. Tver: Tver State Medical Academy, 2018; p. 427–9. (In Russ.) Ибищева Л. К., Муратханова М. А., Ахмеджанова К. Р. Влияние табачного дыма на морфологию легких. В кн.: Молодежь — практическому здравоохранению: материалы XII Междунар. науч.-практ. конф. студентов и молодых ученых-медиков. Тверь: Тверская государственная медицинская академия, 2018; с. 427–9.
13. Ostrovskaya SS, Shatornaya VF. Morphological changes in the lungs of smokers (literature review). *World Science*. 2016; 3 (10): 30–3. (In Russ.) Островская С. С., Шаторная В. Ф. Морфологические изменения в легких курильщиков (обзор литературы). *World Science*. 2016; 3 (10): 30–3.
14. Zenger GV. Morphological factors of resistance to the development of chronic obstructive pulmonary disease with prolonged exposure to tobacco smoke. In: Topical issues of modern medical science and health care: collection of articles of the IV International Scientific and Practical Conference of Young Scientists and Students, IV All-Russian Forum of Medical and Pharmaceutical Universities “For quality education”. Yekaterinburg, 2019; p. 1124–6. (In Russ.) Зенгер Г. В. Морфологические факторы резистентности к развитию хронической обструктивной болезни легких при затяжном воздействии табачного дыма. Актуальные вопросы современной медицинской науки и здравоохранения: сб. ст. IV Междунар. науч.-практ. конф. молодых ученых и студентов, IV Всерос. форума мед. и фарм. вузов «За качественное образование». Екатеринбург, 2019; с. 1124–6.
15. Kremis IS, Bukreeva EB, Gereng EA. Morphometric characteristics of the bronchial tree in smokers with and without chronic obstructive pulmonary disease. *Therapeutic Archive*. 2016; 88 (3): 18–23. (In Russ.) Кремис И. С., Букреева Е. Б., Геренг Е. А. Морфометрическая характеристика бронхиального дерева у курильщиков, страдающих и не страдающих хронической обструктивной болезнью легких. *Терапевтический архив*. 2016; 88 (3): 18–23.
16. Gereng EA, Sukhodolo VI, Pleshko RI, et al. Some morphological factors of resistance of the bronchial wall to the development of chronic obstructive lung disease in smoking individuals. *Siberian Scientific Medical Journal*. 2020; 40 (6): 80–8. (In Russ.) Геренг Е. А., Суходоло В. И., Пleshko Р. И. и др. Некоторые морфологические факторы резистентности бронхиальной стенки к развитию хронической обструктивной болезни легких при курении. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2020; 40 (6): 80–8.
17. Chuchalin AG. Tobacco smoking and respiratory diseases. *Russian Medical Journal*. 2008; 16 (22): 1477–82. (In Russ.) Чучалин А. Г. Табакокурение и болезни органов дыхания. *РМЖ*. 2008; 16 (22): 1477–82.
18. Madumarov DN, Akhmedzhanova KR, Umarov DI, et al. Structural changes in the lungs of rats under the influence of tobacco smoke. In: *AVICENNA-2018: Materials of the IX Russian (final) scientific and practical conference with international participation of students and young scientists, dedicated to the 100th anniversary of the birth of Corresponding Member. USSR Academy of Medical Sciences, Professor A.A. Demina (1918–1977)*: 2 vol. Novosibirsk, April 12, 2018. Novosibirsk: Novosibirsk State Medical University, 2018; p. 224. (In Russ.) Мадумаров Д. Н., Ахмеджанова К. Р., Умаров Д. И. и др. Структурные изменения легких крыс под действием табачного дыма. В кн.: *АВИЦЕННА-2018: материалы IX Рос. (итоговой) науч.-практ. конф. с междунар. участием студентов и молодых ученых, посвященной 100-летию со дня рождения чл.-корр. АМН СССР, проф. А. А. Демина (1918–1977)*: в 2 т. Новосибирск, 12 апреля 2018 года. Новосибирск: Новосибирский государственный медицинский университет, 2018; с. 224.
19. Chernyaev AL, Samsonova MV. Different types of chronic obstructive pulmonary disease in term of pathologist's view. *Pulmonology*. 2013; (3): 93–6. (In Russ.) Черняев А. Л., Самсонова М. В. Варианты хронической обструктивной болезни легких с позиции патологоанатома. *Пульмонология*. 2013; (3): 93–6.
20. Alyavi AL, Rakhimova DA, Nasirova MKh, et al. Remodeling of the right ventricle and the state of the autonomic nervous system in patients with chronic obstructive pulmonary disease and methods. In: *Proceedings of the VII Congress of Pulmonologists of Siberia and the Far East (with international participation)*, Blagoveshchensk, May 30–31, 2017. Blagoveshchensk: Far Eastern Research Center for Physiology and Pathology of Respiration, 2017; p. 12–4. (In Russ.) Аляви А. Л., Рахимова Д. А., Насирова М. Х. и др. Ремоделирование правого желудочка и состояние вегетативной нервной системы у больных хронической обструктивной болезнью легких и методы. В кн.:

Материалы VII съезда врачей-пульмонологов Сибири и Дальнего Востока (с международным участием), Благовещенск, 30–31 мая 2017 г. Благовещенск: Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания, 2017; с. 12–4.

21. Goryainova GN, Ivanov IS, Kletkin ME. Morphological changes in the structural elements of lung tissue in bullous emphysema in patients with spontaneous pneumothorax. In: Achievements of modern morphology — practical medicine and education: Collection of scientific articles based on the materials of the All-Russian scientific and practical conference with international participation, dedicated to the 85th anniversary of the Kursk State Medical University, the 120th anniversary of birthday of Professor K.S. Bogoyavlensky, the 100th anniversary of the birth of Professor D.A. Sigalevich, the 100th anniversary of the birth of Professor Z.N. Gorbachevich. Kursk: Kursk State Medical University, 2020; p. 135–42. (In Russ.) Горяинова Г.Н., Иванов И.С., Клеткин М.Е. Морфологические изменения структурных элементов ткани легких при буллезной эмфиземе у пациентов со спонтанным пневмотораксом. В кн.: Достижения современной морфологии — практической медицине и образованию: сб. науч. ст. по материалам Всерос. науч.-практ. конф. с междунар. участием, посвященной 85-летию Курского государственного медицинского университета, 120-летию со дня рождения проф. К.С. Богоявленского, 100-летию со дня рождения проф. Д.А. Сигалевича, 100-летию со дня рождения проф. З.Н. Горбачевича. Курск: Курск. гос. мед. ун-т, 2020; с. 135–42.

22. Skotnikov AS, Dokhova OM, Shulgina ES. Systemic inflammation and complications of “vascular” comorbidity in patients with COPD. *Archive of Internal Medicine*. 2015; 5 (25): 49–54. (In Russ.) Скотников А.С., Дохова О.М., Шульгина Е.С. Системное воспаление и осложнения «сосудистой» коморбидности у больных ХОБЛ. Архив внутренней медицины. 2015; 5 (25): 49–54.

23. Wilgus ML, Abtin F, Markovic D, et al. Panlobular emphysema is associated with COPD disease severity: A study of emphysema subtype by computed tomography. *Respiratory Medicine*. 2022; (192): 106717.

24. Arram EO, Elrahawy MM. Bronchiectasis in COPD patients. *Egyptian Journal of Chest Diseases and Tuberculosis*. 2012; 61 (4): 307–12.

25. Chernyaev AL, Samsonova MV. Morphological types of chronic obstructive pulmonary disease. *Clinical and Experimental Morphology*. 2013; 1: 4–8. (In Russ.) Черняев А.Л., Самсонова М.В. Хроническая обструктивная болезнь легких: морфологические варианты. Клиническая и экспериментальная морфология. 2013; (1): 4–8.

26. Shevtsova NM, Paderov YuM, Stepovaya EA. Influence of ultrafine polymetallic powder on the morphological state of the lungs in experimental animals. *Bulletin of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences*. 2005; 1184 (4): 90–2. (In Russ.) Шевцова Н.М., Падеров Ю.М., Степовая Е.А. и др. Влияние ультрадисперсного полиметаллического порошка на морфологическое состояние легких у экспериментальных животных. Бюллетень сибирского отделения Российской академии наук. 2005; 118 (4): 90–2.

27. Bondarev OI, Bugaeva MS, Mikhailova NN, Filimonov SN. Peculiarities of the structural collagen disorganization as a trigger mechanism of pneumosclerosis in miners. *Russian Journal of Occupational Health and Industrial Ecology*. 2018; (6): 7–11.

(In Russ.) Бондарев О.И., Бугаева М.С., Михайлова Н.Н., Филимонов С.Н. Особенности структурной дезорганизации коллагена как пускового механизма пневмосклероза у шахтеров. *Медицина труда и промышленная экология*. 2018; (6): 7–11.

28. Bugaeva MS, Mikhailova NN, Bondarev OI, et al. Pathogenesis of morphological changes in pneumoconiosis in coal and mining industry workers. *Occupational medicine and industrial ecology*. 2018; (6): 43–8. (In Russ.) Бугаева М.С., Михайлова Н.Н., Бондарев О.И. и др. Патогенез морфологических изменений при пневмокопозе у работников угольной и горнорудной промышленности. *Медицина труда и промышленная экология*. 2018; (6): 43–8.

29. Krivenko LE, Polushin OG, Wood TG, et al. Morphological changes in the lungs in chronic chromium intoxication. *Pacific Medical Journal*. 2014; (1): 62–5. (In Russ.) Кривенко Л.Е., Полушин О.Г., Вуд Т.Г. и др. Морфологические изменения в легких при хронической интоксикации хромом. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2014; (1): 62–5.

30. Ibraev SA, Otarov EZh, Esimova RZh, et al. Morphological changes in the lungs under the influence of industrial chrysolite-containing dust. *Science & Healthcare*. 2015; (2): 30–8. (In Russ.) Ибраев С.А., Отаров Е.Ж., Есимова Р.Ж. и др. Морфологические изменения легких при воздействии промышленной хризотилсодержащей пыли. *Science & Healthcare*. 2015; (2): 30–8.

31. Artamonova VG, Mukhin NA. Berillioz. *Occupational diseases*. Moscow, 2009; p. 111–26. (In Russ.) Артамонова В.Г., Мухин Н.А. Бериллиоз. *Профессиональные болезни*. М., 2009; с. 111–26.

32. Oganessian MV, Ponomarenko EA. Morphological changes of the trachea, bronchi and lungs of mice under chronic radiation-chemical action. *Morphological Records*. 2012; (2): 51–5. (In Russ.) Оганесян М.В., Пономаренко Е.А. Морфологические изменения трахеи, бронхов и легких мышей при хроническом радиационно-химическом воздействии. *Морфологические ведомости*. 2012; (2): 51–5.

33. Oganessian MV, Ponomarenko EA. Morphological changes of the trachea, bronchi and lungs of mice with long exposure of chemicals present in the airspace of manned spacecraft. *Russian Medical and Biological Bulletin n. a. Academician I.P. Pavlov*. 2013; (3): 23–7. (In Russ.) Оганесян М.В., Пономаренко Е.А. Морфологические изменения трахеи, бронхов и легких у мышей при длительном воздействии химических веществ, присутствующих в воздушной среде пилотируемых космических аппаратов. *Российский медико-биологический вестник имени акад. И.П. Павлова*. 2013; (3): 23–7.

34. Landyshev YuS, Tseluiko SS, Shcherban NA. Morphological features of the respiratory system in chronic renal failure (experimental study). *Far Eastern Medical Journal*. 2011; 2 (6): 43–8. (In Russ.) Ландышев Ю.С., Целуйко С.С., Щербань Н.А. Морфологические особенности поражения респираторной системы при хронической почечной недостаточности (экспериментальное исследование). *Дальневосточный медицинский журнал*. 2011; 2 (6): 43–8.

35. Dvorakovskaya IV. Pathological anatomy of the bronchi and respiratory tissue of rats under the influence of nitrogen dioxide. *Pulmonology*. 2009; (1): 78–82. (In Russ.) Двораковская И.В. Патологическая анатомия бронхов и респираторной ткани крыс при воздействии диоксида азота. *Пульмонология*. 2009; (1): 78–82.

Статья поступила в редакцию 16.05.2022; одобрена после рецензирования 19.10.2022; принята к публикации 18.11.2022. The article was submitted 16.05.2022; approved after reviewing 19.10.2022; accepted for publication 18.11.2022.

Информация об авторах:

Мария Геннадьевна Федорова — заведующая кафедрой «Морфология», доцент, кандидат медицинских наук; **Екатерина Валентиновна Комарова** — доцент кафедры «Морфология», кандидат биологических наук; **Никита Олегович Цыплихин** — ординатор кафедры «Морфология».

Information about the authors:

Maria G. Fedorova — Head of the Department of “Morphology”, Associate Professor, PhD; **Ekaterina V. Komarova** — Assistant Professor of the Department of “Morphology”, PhD; **Nikita O. Tsyplikhin** — Resident of the Department of “Morphology”.