

УДК 611.24-911.7

DOI 10.34014/2227-1848-2023-1-114-124

РЕМОДЕЛИРОВАНИЕ КОМПОНЕНТОВ АЭРОГЕМАТИЧЕСКОГО БАРЬЕРА ЛЕГКИХ В УСЛОВИЯХ ВЫСОКОГОРЬЯ

В.В. Матвиенко¹, И.А. Абдумаликова², Ю.Х.-М. Шидаков², А.В. Маргарян¹,
О.В. Захарчук¹, О.Ф. Истомина¹, В.А. Шидин¹, Т.М. Тулекеев³

¹ ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России,
г. Тюмень, Россия;

² ГОУ ВПО Кыргызско-Российский Славянский университет
им. первого Президента России Б.Н. Ельцина, г. Бишкек, Республика Кыргызстан;

³ Учреждение «Салымбеков Университет», г. Бишкек, Республика Кыргызстан

Цель. Изучить структурные и ультраструктурные изменения на уровне аэрогематического барьера (АГБ) у крыс в разные сроки адаптации к высокогорной гипоксии.

Материалы и методы. Эксперименты проведены на 60 половозрелых беспородных лабораторных крысах-самцах массой 140–160 г в условиях высокогорья (3200 м над ур. м.). Использованы гистологический метод окраски гематоксилин-эозином по Майеру, трансмиссионная и растровая электронная микроскопия на 7, 15 и 30-е сут пребывания животных в горах. Статистическая обработка материала проведена с помощью прикладных программ Statistica 6.0 (США) и StatTech v. 2.8.4 (Россия) с использованием критерия достоверности Стьюдента. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты. В ранние сроки адаптации к условиям высокогорья отмечены дистрофические изменения эпителиального слоя капилляров легких, гипертрофия и гиперплазия гистиоцитов, фибробластов и липофибробластов. Выявлены пролиферация альвеолоцитов II типа, утолщение межальвеолярных перегородок (МАП) и цитоплазматических отростков эндотелиоцитов, разрушение альвеолоцитов II типа по апокриновому способу с выходом сурфактанта в просвет альвеол, появление мультвезикулярных пластинчатых телец в цитоплазме альвеолоцитов II типа, явления интерстициального отека с поступлением транссудата в просвет альвеол. В более поздние сроки активность сурфактантной системы снижается за счет уменьшения выброса осмиофильных пластинчатых телец в просвет альвеол. Основные компоненты АГБ приближаются к контрольным данным, при этом толщина МАП превышает таковые. В стенке альвеол увеличивается количество фибробластов, что приводит к расширению и увеличению количества пор Кона, обеспечивая коллатеральное дыхание.

Выводы. Изучение компонентов АГБ у экспериментальных животных в разные сроки высокогорной адаптации выявило дистрофические процессы АГБ в МАП, компенсируемые за счет альвеолоцитов I типа и пролиферации альвеолоцитов II типа, подтверждающие адаптивные механизмы ультраструктурной перестройки всех звеньев эпителиального и эндотелиального компонентов легочных альвеол.

Ключевые слова: высокогорная гипоксия, сурфактант, аэрогематический барьер, межальвеолярная перегородка, базальная мембрана.

Введение. Ключевым фактором, оказывающим влияние на организм в течение всего периода пребывания человека и животных в высокогорье, является гипоксия, действующая на организм в комплексе с другими составляющими высокогорной среды обитания [1–3]. В процессе адаптации к условиям высокогорья на фоне гипоксии важную роль играет респираторный отдел легких [4, 5]. Вследствие это-

го вполне обоснован интерес к морфологическому и морфометрическому изучению органов дыхания на горных высотах, особенно роли аэрогематического барьера (АГБ) легких и неразрывному единству дыхания, кровообращения и нейрогуморального регулирования обеспечения организма кислородом [6, 7].

Результаты исследования АГБ в условиях экспериментальных моделей гипоксии далеки

от оригинальных данных, полученных в высокогорье. Экспериментальные данные порой несопоставимы с методами исследования, что не дает возможности составить единое представление о механизмах реакции АГБ на отдельные виды гипоксии [8–10]. При этом особого внимания заслуживает исследование характера этих реакций и структурных изменений АГБ в зависимости от длительности гипоксического воздействия [11, 12].

Цель исследования. Изучить структурные и ультраструктурные изменения в легких на уровне аэрогематического барьера у крыс в разные сроки адаптации к высокогорью.

Материалы и методы. Эксперименты проведены на половозрелых беспородных лабораторных крысах-самцах массой 140–160 г. Первая группа животных (20 крыс) – контрольная, вторая (60 крыс) – опытная. Вторая группа животных была транспортирована на высокогорную базу пер. Туя-Ашу (3200 м над ур. м.). Животные содержались в клетках по 20 крыс в условиях вивария при температуре 21–22 °С. Содержание животных и эвтаназия были реализованы в соответствии с принципами биоэтики, изложенными в Международных рекомендациях по проведению медико-биологических исследований с использованием животных (Хельсинки, 1985). Эксперименты на животных проведены в соответствии с принципами, изложенными в Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других целей (Страсбург, 1986), и Приказе Минздрава России № 199 от 01.04.2016 «Об утверждении правил надлежащей лабораторной практики».

На 7, 15 и 30-е сут адаптации к условиям высокогорья под общим внутривенным наркозом Thiopentalum-natrium животных выводили из эксперимента, извлекали кусочки легких и фиксировали в 10 % растворе нейтрального формалина на фосфатном буфере (рН 7,2). Далее проводили по спиртам возрастающей концентрации (50, 70, 80, 90, 96, 100 %), заливали в парафин и готовили срезы толщиной 7–8 мкм на микротоме «Биолам». Срезы окрашивали по общепринятой методике гематоксилин-эозином по Майеру и по Ван-Гизону и заключали в канадский баль-

зам под покровным стеклом. Для проведения обзорной световой микроскопии и морфометрического исследования производили микрофото съемку случайных полей зрения гистологических препаратов цифровой камерой OLYMPUS XC30 на базе микроскопа OLYMPUS CX41 (Япония) при увеличении окуляра SWH ×10 и объектива UPLanFL ×40 (не менее 10 полей зрения в каждом гистологическом срезе). Для морфометрического анализа данных использовали компьютерные программы анализа изображений Image Score Color и OLYMPUS Cell Sens (Япония). Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием пакета прикладных программ Statistica 6.0 (США).

Для электронно-микроскопического изучения структуры клетки кусочка легочной ткани 1×1 мм фиксировали в 2,5 % растворе глутарового альдегида, дофиксировали в 1 % растворе четырехоксида осмия, контрастировали в 1 % растворе уранилацетата и цитрата свинца по Рейнолду, заливали в эпоновые смеси из аралдитов 964 и 812. Электронно-микроскопические исследования биопрепаратов легочной ткани проводили в Тюменском научном центре Сибирского отделения Российской академии наук. Ультратонкие срезы толщиной 250 нм готовили на ультрамикротоме LEICA EM UC7 (США). Микрофото съемку производили на трансмиссионном электронном микроскопе JEM-1011 (Япония). Для сканирующей электронной микроскопии готовили сколы легочной ткани в жидком азоте и напыляли коллоидным золотом в вакуумной установке HI CUDE (ФРГ). Объекты изучали под растровым микроскопом HITACHI (Япония). Статистическую обработку осуществляли с помощью пакета MS Excel 2007 и пакета прикладных программ Statistica 6.0 с использованием критерия достоверности Стьюдента. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. В табл. 1 отражены сведения о количественных изменениях толщины цитоплазматических отростков (ЦО) альвеолоцитов 1-го типа (А I типа), эндотелиоцитов, базальных мембран (БМ), суммарной толщины АГБ и межальвеолярных перегородок (МАП).

Таблица 1
Table 1

**Морфометрия основных компонентов АГБ
в процессе адаптации к условиям высокогорья, мкм, М±m**

Morphometry of basic AHB components during high-altitude adaptation, mkm, M±m

Параметр Parameter	Контроль Control	Сроки эксперимента, сут Experiment duration, days		
		7-е	15-е	30-е
Толщина ЦО А I типа Thickness of A cytoplasmic processes, Type I	0,16±0,04	0,17±0,006	0,26±0,007**	0,18±0,003*
Толщина ЦО эндотелиоцита Thickness of endotheliocyte cytoplasmic processes	0,19±0,007	0,24±0,01*	0,08±0,003**	0,07±0,002**
Базальные мембраны Basal membranes	0,07±0,003	0,06±0,003	0,10±0,004**	0,06±0,004**
Суммарная толщина АГБ Total AHB thickness	0,42±0,05	0,47±0,019	0,44±0,014	0,31±0,009**
Толщина МАП IAS thickness	3,74±0,06	4,30±0,07*	4,28±0,03*	4,76±0,09**

Примечание. Различия достоверны ($p<0,05$) по сравнению с: * – контролем, * – предыдущим сроком.

Note. AHB – aero-hematic barrier, IAS – interalveolar septum; * – the differences are significant compared to the control ($p<0.05$); * – the differences are significant compared to the previous term ($p<0.05$).

Из табл. 1 видно, что толщина ЦО А I типа, эндотелиоцитов, БМ и АГБ достигает максимальных значений в аварийной стадии (7-е сут) адаптации животных в высокогорье. В стабильной фазе адаптации (30-е сут) показатели снижаются по сравнению не только с аварийной фазой, но и с данными контроля. Толщина МАП нарастает независимо от фазы адаптации животных в высокогорье. Следовательно, изменения компонентов АГБ и МАП в

процессе адаптации к высокогорью не совпадают по времени.

На 7-е сут адаптации за счет гипертрофии и гиперплазии пневмоцитов I–II типов происходит утолщение МАП. Одновременно в отдельных альвеолах отмечаются явления интерстициального отека стенок с поступлением трансудата в их просвет (рис. 1а, б) и образованием «кровяных рек» [13] (рис. 2а, б).

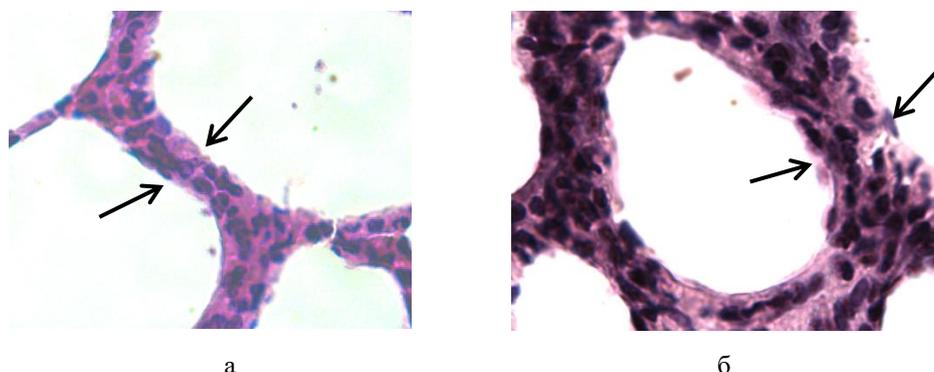


Рис. 1. Межальвеолярная перегородка (черные стрелки): а) контроль, б) на 7-е сут пребывания животных в высокогорье. Утолщение МАП. Окраска гематоксилин-эозином по Майеру. Об. $\times 40$, ок. $\times 10$

Fig. 1. Interalveolar septum (black arrows). a – control, b – Day 7 of animals' life in the highlands. Thickening of the interalveolar septum. Mayer's hematoxylin and eosin staining protocol. Lens $\times 40$, ocular $\times 10$

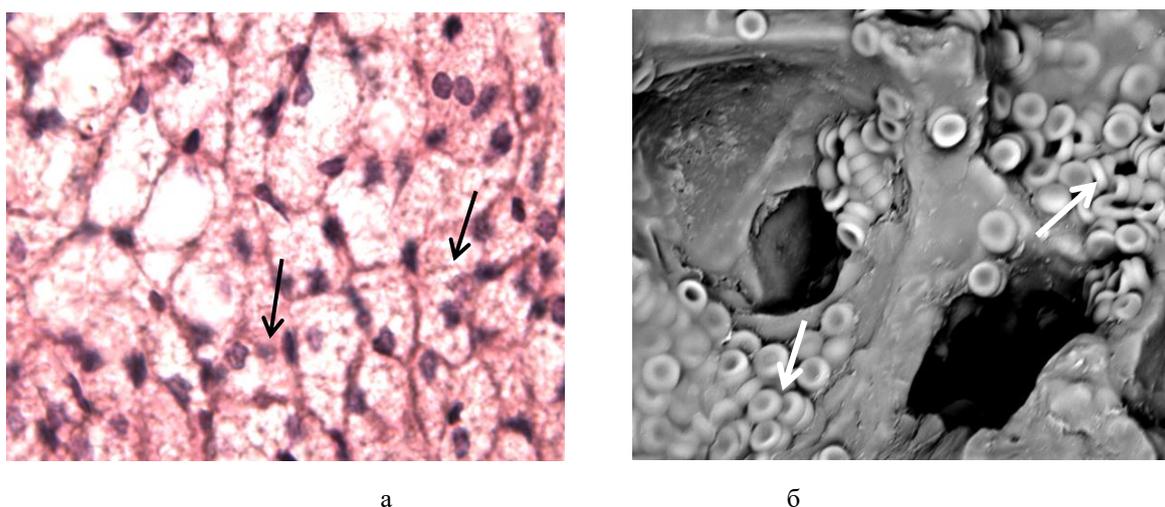


Рис. 2. а) Транссудат в просвете альвеолы (черные стрелки). Окраска гематоксилин-эозином по Майеру. Об. $\times 40$, ок. $\times 10$; б) многорядное расположение эритроцитов в просвете сосуда (белые стрелки). Сканирующая электронная микроскопия на 7-е сут адаптации животных к условиям высокогорья. СЭМ $\times 12\ 000$

Fig. 2. a) Transudate in the alveoli lumen (black arrows). Mayer's hematoxylin and eosin staining protocol. Lens $\times 40$, ocular $\times 10$; b) multi-row red blood cell arrangement in the vessel lumen (white arrows). Scanning electron microscopy, Day 7 of animals' adaptation to high-altitudes. SEM $\times 12\ 000$

В аварийной фазе адаптации (7-е сут) на электроннограмме отражается разрушение альвеолоцитов II типа по апокриновому способу

с выходом осмиофильных пластинчатых телец (ОПТ) в просвет альвеол (рис. 3а, б).

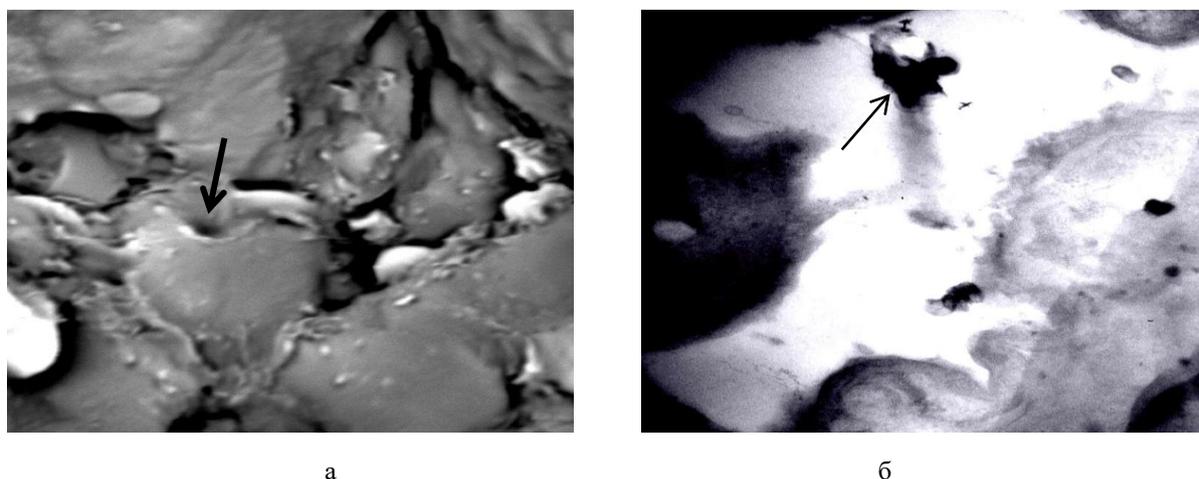


Рис. 3. а) Альвеолоцит II типа на 7-е сут адаптации к высокогорью. Разрушение клетки по апокриновому способу. СЭМ $\times 12\ 000$;

б) выход осмиофильных пластинчатых телец в просвет альвеолы (черные стрелки). ТЭМ $\times 25\ 000$

Fig. 3. a) Type II alveolocyte, Day 7 of adaptation to high-altitudes. Apocrine secretion. SEM $\times 12\ 000$;
b) output of osmiophilic lamellar bodies into alveoli lumen (black arrows). TEM $\times 25\ 000$

В цитоплазме альвеолоцитов II типа снижается количество молодых осмиофильных пластинчатых и ламеллярных телец с фосфолипидами, что свидетельствует о нарушении

(дистрофии) легочного эпителия [14]. Цистерны гранулярной эндоплазматической сети расширяются, лишаются части рибосом.

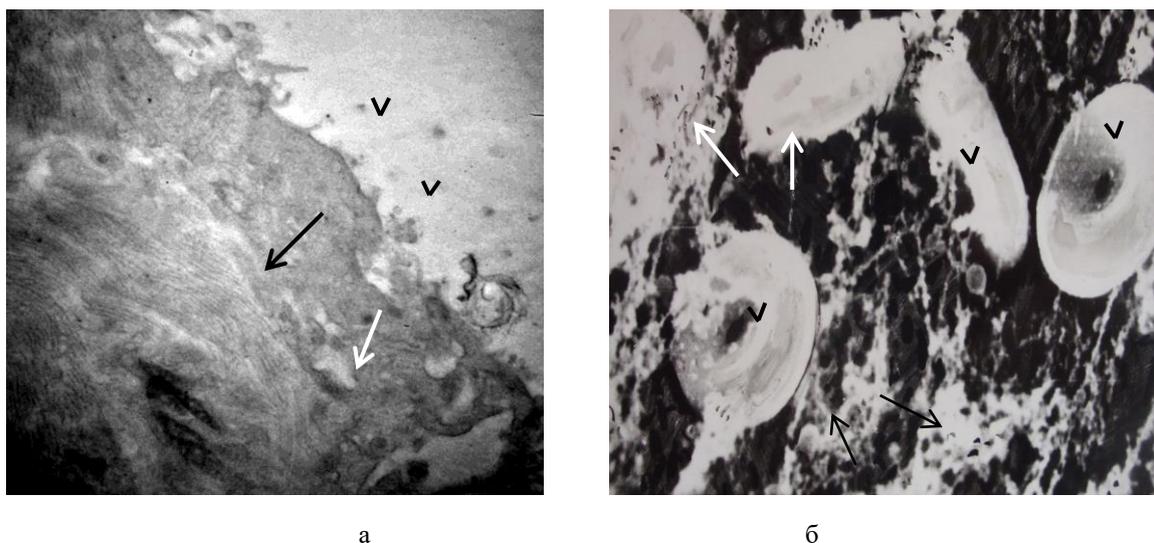


Рис. 4. а) Альвеолоцит II типа на 7-е сут адаптации к высокогорью. В цитоплазме – расширенная зернистая эндоплазматическая сеть (черная стрелка), мультвезикулярные тельца (белая стрелка), комплекс Гольджи, в просвете альвеолы – микроворсинки (v). ТЭМ $\times 25\ 000$; б) альвеола на 7-е сут адаптации. Видны нитевидные структуры сурфактанта (черная стрелка), макрофаги (белые стрелки) и эритроциты в просвете альвеол (v). СЭМ $\times 20\ 000$

Fig. 4. a) Type 2 alveolocyte, Day 7 of adaptations to high-altitudes. In the cytoplasm; expanded granular endoplasmic reticulum (black arrow), multivesicular corpusecles (white arrow), Golgi complex, in the alveoli lumen: microvilli (v). TEM $\times 25\ 000$; b) alveolus, Day 7 of adaptation. Surfactant threadlike structure (black arrow), macrophages (white arrows) and erythrocytes are visible in the alveoli lumen (v). SEM $\times 20\ 000$

Отдельные альвеолоциты II типа находятся в состоянии повышенной секреторной активности, другие теряют сурфактант за счет выхода ОПТ, встречаются одиночные эритроциты и макрофаги в просвете альвеол (рис. 4а, б).

В более поздние сроки пребывания животных в высокогорье в стенке МАП отмечается выбухание альвеолоцитов II типа с многочисленными «отверстиями» – порами Кона (рис. 5а). Апикальная поверхность пневмоцитов I типа содержит многочисленные цитоплазматические отростки различной длины. В просвете альвеол – разрушенные остатки сурфактанта (рис. 5б).

В контексте проводимого исследования можно выделить факторы взаимодействия: вдыхаемый воздух – легкие – сердце и бронхиальное дерево – кровеносные сосуды – аэрогематический барьер. Развивается прекапиллярная легочная гипертензия, отражающаяся на функции АГБ, заключающейся в обеспечении нутриентами клеточной популяции МАП [15, 16].

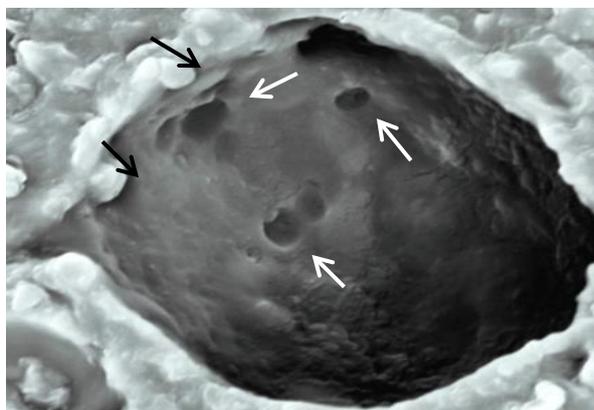
Таким образом, в аварийной фазе (7-е сут) адаптации к высокогорью цитоплазматиче-

ские отростки эндотелиоцитов имеют тенденцию к утолщению, их нутритивная и газообменная функции нарушаются. В стабильной фазе адаптации формируются приспособительные структуры в виде артериол замыкающего типа, артериоло-венулярных анастомозов, регулирующих артериальное давление, наблюдаются дилатация микрососудов в МАП, истончение ЦО эндотелиоцитов по сравнению с контролем (табл. 1).

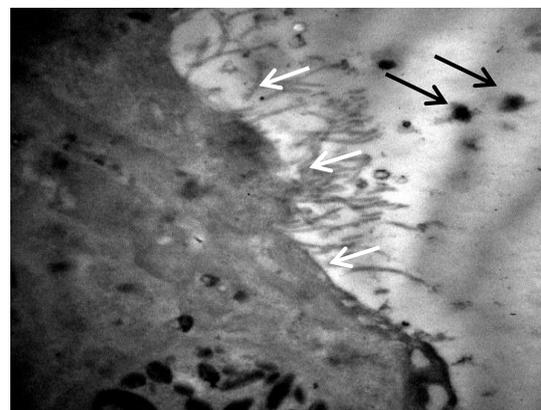
Мелкие ветви и артериолы легочной артерии в аварийной фазе адаптации к высокогорью повышают сопротивление току крови, при этом наполнение альвеол воздухом с низким парциальным давлением кислорода снижается. Так как строма с залегающими в ней терминальными бронхиолами представлена главным образом ретикулярными и частично коллагеновыми волокнами, менее влияющими на респираторный отдел легких, МАП и ЦО А I типа утолщаются. В этой ситуации нарастает гиперфункция и пролиферация альвеолоцитов II типа, продуцирующих поверхностно-активные вещества. Структурным суб-

стратом гиперфункции альвеолоцитов II типа выступает снижение числа молодых ОПТ, расширение зернистой эндоплазматической сети, что отражает компенсаторно-приспособительные реакции в ответ на гипоксию. В от-

дельных альвеолах отмечаются зернистая дистрофия эпителия, нарушающая мукоцилиарный транспорт, активация сурфактантной системы легких с последующим развитием респираторного дистресс-синдрома.



а



б

Рис. 5. а) Межальвеолярная перегородка на 15–30-е сут.

В стенке перегородки – выбухание альвеолоцитов II типа в просвет альвеолы (черные стрелки), многочисленные поры Кона (белые стрелки). СЭМ $\times 20\,000$; б) альвеолоцит I типа на 15–30-е сут.

Цитоплазматические отростки различной длины с утолщением (белые стрелки).

В просвете альвеол – разрушенный сурфактант (черные стрелки). ТЭМ $\times 30\,000$

Fig. 5. а) Inter-alveolar septum, Day 15–30.

In the septum wall: bulging of type II alveolocyttes into the alveoli lumen (black arrows), numerous pores of Kohn (white arrows). SEM $\times 20\,000$; б) type I alveolocyte, Day 15–30.

Cytoplasmic processes of various lengths and thickness (white arrows).

In the alveoli lumen: destroyed surfactant (black arrows) TEM $\times 30\,000$

В последующие сроки адаптации к высокогорью толщина ЦО А I типа не отличается от толщины ЦО эндотелиоцитов, БМ и АГБ, при этом толщина МАП превышает контрольные данные. В стенке альвеол увеличивается количество фибробластов, что в условиях гипоксии приводит к расширению и увеличению количества пор Кона, обеспечивая коллатеральное дыхание [2].

Структурные основы адаптации и компенсации изменений функционирования легких в высокогорье охватывают богатый клеточный состав МАП. В альвеолоцитах I типа нарастает внутриклеточная регенерация, альвеолоциты II типа не только активно секретуют, но и пролиферируют совместно с эндотелиоцитами и альвеолярными макрофагами. В эти сроки активизируется сурфактантная система за счет клеточной популяции, продуцирующей поверхностно-активное вещество

альвеолоцитами II типа, клетками Клара и альвеолярными макрофагами [17, 18].

Заключение. В результате проведенных исследований установлено, что в ранние сроки адаптации животных к условиям высокогорья отмечается выраженное увеличение основных компонентов АГБ легких (толщины МАП, БМ, ЦО А I типа и эндотелиоцитов капилляров). В просвете альвеол наблюдаются явления транссудата, локальные разрушения альвеолоцитов II типа в апикальной части по апокриновому способу, вымывание мембран сурфактанта, скопление эритроцитов в стенке альвеол. Активность сурфактантной системы в этот период заключается в гиперплазии и увеличении объема ОПТ, появлении мультвезикулярных пластинчатых телец в цитоплазме альвеолоцитов II типа и альвеолярных макрофагов, участвующих в поглощении избыточного сурфактанта. В более поздние сроки пребывания жи-

вотных в высокогорье морфометрические показатели АГБ приближаются к конт-рольным величинам, кроме толщины МАП (табл. 1). Активность сурфактантной системы в эти сроки снижается за счет уменьшения выброса ОПТ структур сурфактанта. В стенке альвеол увеличивается количество фибробластов, что в условиях гипоксии приводит к расширению и увеличению количества пор Кона, обеспечивая коллатеральное дыхание [2].

Таким образом, изучение компонентов АГБ у экспериментальных животных (крыс) в разные сроки высокогорной адаптации выявило дистрофические процессы АГБ в МАП, компенсируемые за счет альвеолоцитов I типа, пролиферации альвеолоцитов II типа, что подтверждает адаптивные механизмы ультраструктурной перестройки всех звеньев эпителиального и эндотелиального компонентов легочных альвеол.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов

Концепция и дизайн исследования: Матвиенко В.В., Захарчук О.В.

Сбор и обработка материала: Матвиенко В.В., Абдумаликова И.А., Шидин В.А.

Статистическая обработка данных: Захарчук О.В., Маргарян А.В., Истомина О.Ф., Тулекеев Т.М.

Анализ и интерпретация данных: Шидаков Ю.Х.-М., Матвиенко В.В. Написание и редактирование текста: Шидаков Ю.Х.-М., Матвиенко В.В.

Литература

1. Айдаралиев А.А., Арабаева А.И., Шатманова Э.К. Устойчивое развитие горных регионов Кыргызстана. Здравоохранение Кыргызстана. 2021; 1: 3–12.
2. Шидаков Ю.Х.-М., Балыкин М.В., Каркобатов Х.Д. Горная микроангиология. Бишкек; 2019. 172.
3. Матвиенко В.В., Тулекеев Т.М., Матвиенко О.В., Шведский М.С. Морфофункциональные изменения сосудистого русла легких в условиях высокогорья. Вестник физической культуры и спорта. Бишкек. 2019; 2: 99–102.
4. Иванов К.П. Современные медицинские проблемы микроциркуляции и гипоксического синдрома. Вестник РАМН. 2014; 1-2: 57–63.
5. Белов Г.В. Сурфактантная система легких в условиях горного климата. Медицина Кыргызстана. 2014; 5: 19–23.
6. Бриль Г.Е., Чеснокова Н.П., Понукалина Е.В. Механизмы компенсации и адаптации к гипоксии. Научное обозрение. Медицинские науки. 2017; 2: 55–57.
7. Низамутдинова Р.Р. Влияние неблагоприятных факторов окружающей среды на сурфактантную систему легких и возможности ее спонтанного восстановления. Вестник новых медицинских технологий. 2008; 1: 133–136.
8. Lopez-Rodriguez E. Structure-function relationships in pulmonary surfactant membranes: from biophysics to therapy. Biochim. Biophys. Acta. 2014; 6 (6): 1568–1585.
9. Nematova R.I. The Introduction of the Laryngeal Mask Airway for Surfactant Administration in Neonates with Respiratory Distress in Azerbaijan. Eurasian Journal of Clinical Sciences. 2019; 1 (1): 63–67.
10. Шидаков Ю.Х.-М., Абдумаликова И.А., Матвиенко В.В. Ультраструктурные изменения микроциркуляторного русла и паренхимы легких при физических нагрузках в условиях высокогорья. Вестник КРСУ. 2016; 7: 191–193.
11. Шахбанов Р.К., Асадулаева М.Н., Алиева С.Н., Алимханова А.А. Развитие и функциональное значение системы легочного сурфактанта. Вестник Российского университета дружбы народов. Медицина. 2021; 4: 321–331.
12. Ghosh M.C. Insulin-like growth factor-I stimulates differentiation of AII cells to AI-like cells through activation of Wnt. Am J Physiol Lung Cell Mol. Physiol. 2013; 5 (5): 222–228.
13. Gazdhar A. Targeted gene transfer of hepatocyte growth factor to alveolar type II epithelial cells reduces lung fibrosis in rats. Hum Gene Ther. 2013; 24 (24): 105–116.
14. Полищук В.В. Функции и действие сурфактанта. Барнаул: Алтайский государственный университет; 2022: 665–666.

15. *Матвиенко В.В., Шведский М.С., Вагина Д.А.* Влияние гипоксии на сурфактантную систему легких. Медико-физиологические проблемы экологии человека. Ульяновск: УлГУ; 2021: 224–226.
16. *Bouzas V., Haller T., Hobi N., Felder E., Pastoriza-Santos I., Pérez-Gil J.* Nontoxic impact of PEG-coated gold nanospheres on functional pulmonary surfactant-secreting alveolar type II cells. *Nanotoxicology.* 2014: 813.
17. *Crystal R.G., Randell S.Y., Engelhardt J.F.* Airway epithelial cells current concepts and challenges. *Proc. Amer. Thorac. Soc.* 2008; 5 (5): 772–776.
18. *Сапаров К.А., Нурмухан Г.С., Султанова А.Ж.* Морфологические аспекты респираторного отдела легких при долговременной гипоксической гипоксии. *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований.* 2015; 12: 677–780

Поступила в редакцию 23.12.2022; принята 26.01.2023.

Авторский коллектив

Матвиенко Виктор Васильевич – кандидат биологических наук, доцент кафедры гистологии с эмбриологией, ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России. 625023, Россия, г. Тюмень, ул. Одесская, 54; e-mail: Matvienko-51@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4540-2153>.

Абдумаликова Инобат Абдусаттаровна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры патологической физиологии, ГОУ ВПО Кыргызско-Российский Славянский университет им. первого Президента России Б.Н. Ельцина. 720040, Республика Кыргызстан, г. Бишкек, ул. Киевская, 44; e-mail: speleolog53@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0529-3300>.

Шидаков Юсуф Хаджи-Махмудович – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории экспериментального моделирования патологических процессов, ГОУ ВПО Кыргызско-Российский Славянский университет им. первого Президента России Б.Н. Ельцина. 720040, Республика Кыргызстан, г. Бишкек, ул. Киевская, 44; e-mail: yhidakov@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5882-844x>.

Маргарян Артур Ванушович – доктор медицинских наук, профессор кафедры топографической анатомии и оперативной хирургии, ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России. 625023, Россия, г. Тюмень, ул. Одесская, 54; e-mail: vanic13@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3497-8157>.

Захарчук Ольга Викторовна – преподаватель кафедры гистологии с эмбриологией, ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России. 625023, Россия, г. Тюмень, ул. Одесская, 54; e-mail: kirnml@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1002-3535>.

Истомина Ольга Фридриховна – кандидат биологических наук, доцент кафедры гистологии с эмбриологией, ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России. 625023, Россия, г. Тюмень, ул. Одесская, 54; e-mail: bulchenko_o@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5923-309x>.

Шидин Владимир Александрович – доктор медицинских наук, профессор кафедры гистологии с эмбриологией, ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России. 625023, Россия, г. Тюмень, ул. Одесская, 54; e-mail: vshidin@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1396-5381>.

Тулеев Тохтогазы Иманалиевич – доктор медицинских наук, профессор, проректор по учебной и научной работе, учреждение «Салымбеков Университет». 720032, Республика Кыргызстан, г. Бишкек, ул. Фучика, 3; e-mail: _t_tuleev@salymbekovl.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8426-3454>.

Образец цитирования

Матвиенко В.В., Абдумаликова И.А., Шидаков Ю.Х.-М., Маргарян А.В., Захарчук О.В., Истомина О.Ф., Шидин В.А., Тулеев Т.М. Ремоделирование компонентов аэрогематического барьера легких в условиях высокогорья. *Ульяновский медико-биологический журнал.* 2023; 1: 114–124. DOI: 10.34014/2227-1848-2023-1-114-124.

REMODELING OF THE AERO-HEMATIC LUNG BARRIER COMPONENTS UNDER HIGH ALTITUDES

V.V. Matvienko¹, I.A. Abdumalikova², Yu.Kh.-M. Shidakov², A.V. Margaryan¹,
O.V. Zakharchuk¹, O.F. Istomina¹, V.A. Shidin¹, T.M. Tulekeev³

¹ Tyumen State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Tyumen, Russia;

² Kyrgyz Russian Slavic University named after the First President of Russia B.N. Yeltsin,
Bishkek, Republic of Kyrgyzstan;

³ Salymbekov University, Bishkek, Republic of Kyrgyzstan

The aim of the study is to examine structural and ultrastructural aero-hematic barrier (AHB) changes in rats during adaptation to high-altitude hypoxia.

Materials and Methods. The experiments were carried out on 60 sexually mature outbred laboratory male rats weighing 140–160 g at high altitude (3200 m above sea level). The authors followed Mayer's hematoxylin and eosin staining protocol, and used transmission and scanning electron microscopy on the 7th, 15th and 30th days of the animals' life in the mountains. Statistical data processing was carried out using Statistica 6.0 (USA) and StatTech v. 2.8.4 (Russia) and Student's *t*-test. Differences were considered statistically significant at $p < 0.05$.

Results. At early stages of high-altitude adaptation, dystrophic changes in the epithelial layer of lung capillaries, hypertrophy and hyperplasia of histiocytes, fibroblasts and lipofibroblasts were noted. The authors also revealed proliferation of type II alveolocytes, thickening of the interalveolar septa (IAS) and cytoplasmic processes of endotheliocytes, destruction of type II alveolocytes (apocrine method, with the release of surfactant into the alveoli lumen), multivesicular lamellar bodies in the cytoplasm of type II alveolocytes; interstitial edema with transudate in the alveoli lumen. In later periods, surfactant system activity decreases due to a reduced release of osmiophilic lamellated corpuscles (OLC) into the alveoli lumen. The main AHB components are next to control data, while the IAS thickness exceeds the norm. In the alveoli wall, the number of fibroblasts increases, causing an increase in the number of Kohn's pores and providing collateral breathing.

Conclusion. The study of AHB components in experimental animals at different periods of high-altitude adaptation revealed dystrophic processes of AHB in IAS, compensated by type I alveolocytes and proliferation of type II alveolocytes, confirming the adaptive mechanisms of ultrastructural alteration of all epithelial and endothelial components of the pulmonary alveoli.

Key words: high-altitude hypoxia, surfactant, air-blood barrier, interalveolar septum, basement membrane.

Author contributions

Research concept and design: Matvienko V.V., Zakharchuk O.V.

Data collection and processing: Matvienko V.V., Abdumalikova I.A., Shidin V.A.

Statistical data processing: Zakharchuk O.V., Margaryan A.V., Istomina O.F., Tulekeev T.M.

Data analysis and interpretation: Shidakov Yu.Kh.-M., Matvienko V.V.

Text writing and editing: Shidakov Yu.Kh.-M., Matvienko V.V.

References

1. Aydaraliev A.A., Arabaeva A.I., Shatmanova E.K. Ustoychivoe razvitie gornyykh regionov Kyrgyzstana [Sustainable development of mountainous regions of Kyrgyzstan]. *Zdravookhranenie Kyrgyzstana*. 2021; 1: 3–12 (in Russian).
2. Shidakov Yu.Kh.-M., Balykin M.V., Karkobatov Kh.D. *Gornaya mikroangiologiya* [Mountain microangiology]. Bishkek; 2019. 172 (in Russian).
3. Matvienko V.V., Tulekeev T.M., Matvienko O.V., Shvedskiy M.S. Morfofunktsional'nye izmeneniya sosudistogo rusla legkikh v usloviyakh vysokogor'ya [Morphofunctional changes in the vascular lung bed at high altitudes]. *Vestnik fizicheskoy kul'tury i sporta*. Bishkek. 2019; 2: 99–102 (in Russian).
4. Ivanov K.P. Sovremennye meditsinskie problemy mikrotsirkulyatsii i gipoksicheskogo sindroma [Modern medical problems of microcirculation and hypoxic syndrome]. *Vestnik RAMN*. 2014; 1-2: 57–63 (in Russian).

5. Belov G.V. Surfaktantnaya sistema legkikh v usloviyakh gornogo klimata [Surfactant lung system in mountain climate]. *Meditsina Kyrgyzstana*. 2014; 5: 19–23 (in Russian).
6. Brill' G.E., Chesnokova N.P., Ponukalina E.V. Mekhanizmy kompensatsii i adaptatsii k gipoksii [Mechanisms of compensation and adaptation to hypoxia]. *Nauchnoe obozrenie. Meditsinskie nauki*. 2017; 2: 55–57 (in Russian).
7. Nizamutdinova R.R. Vliyanie neblagopriyatnykh faktorov okruzhayushchey sredy na surfaktantnuyu sistemu legkikh i vozmozhnosti ee spontannogo vosstanovleniya [Influence of adverse environmental factors on the surfactant lung system and possibility of its spontaneous recovery]. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy*. 2008; 1: 133–136 (in Russian).
8. Lopez-Rodriguez E. Structure–function relationships in pulmonary surfactant membranes: from biophysics to therapy. *Biochim. Biophys. Acta*. 2014; 6 (6): 1568–1585.
9. Nematova R.I. The Introduction of the Laryngeal Mask Airway for Surfactant Administration in Neonates with Respiratory Distress in Azerbaijan. *Eurasian Journal of Clinical Sciences*. 2019; 1 (1): 63–67.
10. Shidakov Yu.Kh.-M., Abdumalikova I.A., Matvienko V.V. Ul'trastrukturnye izmeneniya mikrotsirkulyatornogo rusla i parenkhimy legkikh pri fizicheskikh nagruzkakh v usloviyakh vysokogor'ya [Ultrastructural changes in the lung microvasculature and parenchyma on exertion at high altitudes]. *Vestnik KRSU*. 2016; 7: 191–193 (in Russian).
11. Shakhbanov R.K., Asadulaeva M.N., Alieva S.N., Alimkhanova A.A. Razvitie i funktsional'noe znachenie sistemy legochnogo surfaktanta [Development and functional significance of the pulmonary surfactant system]. *Vestnik Rossiyskogo universiteta druzhby narodov. Meditsina*. 2021; 4: 321–331 (in Russian).
12. Ghosh M.C. Insulin-like growth factor-I stimulates differentiation of ATII cells to ATI-like cells through activation of Wnt. *Am J Physiol Lung Cell Mol. Physiol*. 2013; 5 (5): 222–228.
13. Gazdhar A. Targeted gene transfer of hepatocyte growth factor to alveolar type II epithelial cells reduces lung fibrosis in rats. *Hum Gene Ther*. 2013; 24 (24): 105–116.
14. Polishchuk V.V. *Funktsii i deystvie surfaktanta* [Surfactant: Functions and action]. Barnaul: Altayskiy gosudarstvennyy universitet; 2022: 665–666 (in Russian).
15. Matvienko V.V., Shvedskiy M.S., Vagina D.A. *Vliyanie gipoksii na surfaktantnuyu sistemu legkikh. Mediko-fiziologicheskie problemy ekologii cheloveka* [Effect of hypoxia on surfactant lung system. Medico-physiological problems of human ecology]. Ulyanovsk: UIGU; 2021: 224–226 (in Russian).
16. Bouzas V., Haller T., Hobi N., Felder E., Pastoriza-Santos I., Pérez-Gil J. Nontoxic impact of PEG-coated gold nanospheres on functional pulmonary surfactant-secreting alveolar type II cells. *Nanotoxicology*. 2014: 813.
17. Crystal R.G., Randell S.Y., Engelhardt J.F. Airway epithelial cells current concepts and challenges. *Proc. Amer. Thorac. Soc*. 2008; 5 (5): 772–776.
18. Saporov K.A., Nurmukhan G.S., Sultanova A.Zh. Morfologicheskie aspekty respiratornogo otdela legkikh pri dolgovremennoy gipoksicheskoy gipoksii [Morphological aspects of the respiratory lung section in long-term hypoxic hypoxia]. *Mezhdunarodnyy zhurnal prikladnykh i fundamental'nykh issledovaniy*. 2015; 12: 677–780 (in Russian).

Received December 23, 2022; accepted January 26, 2023.

Information about the authors

Matvienko Viktor Vasil'evich, Candidate of Sciences (Biology), Associate Professor, Chair of Histology with Embryology, Tyumen State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation. 625023, Russia, Tyumen, Odesskaya St., 54; e-mail: Matvienko-51@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4540-2153>.

Abdumalikova Inobat Abdusattarovna, Candidate of Sciences (Medicine), Associate Professor, Chair of Pathological Physiology, Kyrgyz Russian Slavic University named after the First President of Russia B.N. Yeltsin. 720040, Republic of Kyrgyzstan, Bishkek, Kievskaya St., 44; e-mail: speleolog53@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0529-3300>.

Shidakov Yusuf Khadzhi-Makhmudovich, Candidate of Sciences (Medicine), Senior Researcher, Laboratory of Experimental Modeling of Pathological Processes, Kyrgyz Russian Slavic University named after the First President of Russia B.N. Yeltsin. 720040, Republic of Kyrgyzstan, Bishkek, Kievskaya St., 44; e-mail: ychidakov@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5882-844x>.

Margaryan Artur Vanushovich, Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Chair of Topographic Anatomy and Operative Surgery, Tyumen State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation. 625023, Russia, Tyumen, Odesskaya St., 54; e-mail: vanic13@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3497-8157>.

Zakharchuk Ol'ga Viktorovna, Lecturer, Chair of Histology with Embryology, Tyumen State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation. 625023, Russia, Tyumen, Odesskaya St., 54; e-mail: kirmld@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1002-3535>.

Istomina Ol'ga Fridrikhovna, Candidate of Sciences (Biology), Associate Professor, Chair of Histology with Embryology, Tyumen State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation. 625023, Russia, Tyumen, Odesskaya St., 54; e-mail: bulchenko_o@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5923-309x>.

Shidin Vladimir Aleksandrovich, Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Chair of Histology with Embryology, Tyumen State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation. 625023, Russia, Tyumen, Odesskaya St., 54; e-mail: vshidin@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1396-5381>.

Tulekeev Tokhtogazy Imanalievich, Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Vice-Rector for Academic and Scientific Affairs, Salymbekov University. 720032, Republic of Kyrgyzstan, Bishkek, Fuchik St., 3; e-mail: _t_tulekeev@salymbekovl.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8426-3454>.

For citation

Matvienko V.V., Abdumalikova I.A., Shidakov Yu.Kh.-M., Margaryan A.V., Zakharchuk O.V., Istomina O.F., Shidin V.A., Tulekeev T.M. Remodelirovanie komponentov aerogematicheskogo bar'era legkikh v usloviyakh vysokogor'ya [Remodeling of the aero-hematic lung barrier components under high altitudes]. *Ulyanovskiy mediko-biologicheskij zhurnal*. 2023; 1: 114–124. DOI: 10.34014/2227-1848-2023-1-114-124 (in Russian).