

## СТРУКТУРНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ ЛЕГКИХ И ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ЛЕГОЧНЫХ МАКРОФАГОВ В ДИНАМИКЕ ДЕКОМПРЕССИОННОГО ПЕРИОДА ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО СИНДРОМА ДЛИТЕЛЬНОГО СДАВЛЕНИЯ

Вячеслав Юрьевич РАДУСТОВ<sup>1</sup>, Дондок Дамдинович ЦЫРЕНДОРЖИЕВ<sup>1,2</sup>,  
Ханда Баировна ЦЫРЕНОВА<sup>1</sup>, Александр Анатольевич ЗУБАХИН<sup>1</sup>,  
Алексей Алексеевич ЗИБАРЕВ<sup>1</sup>, Дмитрий Анатольевич КУДЛАЙ<sup>3</sup>

<sup>1</sup>ГОУ ВПО Новосибирский государственный медицинский университет Росздрава  
630091, г. Новосибирск, Красный пр., 52

<sup>2</sup>НИИ клинической иммунологии СО РАМН  
630091, г. Новосибирск, ул. Ядринцевская, 14

<sup>3</sup>ОАО «Фармстандарт»  
141700, г. Долгопрудный, Лихачевский проезд, 5Б

В динамике декомпрессионного периода синдрома длительного сдавления (СДС) структурные изменения легких крыс Вистар характеризуются полнокровием сосудов, лейкостазом, отеком в сочетании с лимфостазом, фибриноидным набуханием, инфильтрацией лимфоидно-макрофагальными клетками межальвеолярных перегородок с элементами их фиброзной трансформации. Структурные изменения легких крыс сопровождаются ростом численности легочных макрофагов с активацией их поглотительной и окислительно-метаболической функций. При предварительной блокаде клеток Купфера хлоридом гадолиния структурные изменения легких и функционирование легочных макрофагов животных были выраженными в большей степени, чем в группе крыс СДС. Результаты свидетельствуют о тесной взаимосвязи печени и легких по «макрофагальному каналу», по которому обеспечивается поддержание гомеостаза при различных «аварийных» ситуациях в одном из этих органов.

**Ключевые слова:** активные метаболиты кислорода, бронхоальвеолярная жидкость, легочные макрофаги, фагоцитоз, легкие, синдром длительного сдавления, полиорганная недостаточность.

Синдром длительного сдавления (СДС) характеризуется тяжелым течением, развитием синдромов системного воспалительного ответа и диссеминированного внутрисосудистого свертывания, ведущих к полиорганной недостаточности и высокой летальности пострадавших даже в условиях специализированных стационаров [1–3].

Метаболические сдвиги в тканях, подвергшихся сдавлению, токсические продукты, образующиеся в очаге компрессии, приводят к развитию эндотоксикоза с последующей генерализацией процесса с повреждением жизненно важных органов [4]. Очищение организма от эндотоксинов в период декомпрессии СДС преимущественно обеспечивается клетками системы мононуклеарных фагоцитов (СМФ), особенно ее печеночного компартмента [3]. Вместе с тем в компенсаторно-

восстановительных процессах при СДС, безусловно, важную роль играет и легочной отдел СМФ, особенно при «перегрузке» фагоцитарного фильтра печени, а также при его неэффективности у лиц с различными печеночными заболеваниями. В этой связи особый интерес представляет изучение структурных изменений легких и функционального состояния легочных фагоцитов при такой сложной и тяжелой патологии, как СДС, поскольку до настоящего времени в исследованиях по этой проблеме разрабатывались в основном вопросы развития эндотоксикоза, метаболических нарушений, патогенеза полиорганной недостаточности и роли лимфатической системы [1, 2, 5]. В клинической практике врачи нередко констатируют развитие «шокового легкого» и/или респираторного дистресс-синдрома у пострадавших [6],

*Радустов В.Ю.* — к.м.н., доцент кафедры патологической физиологии и клинической патофизиологии, e-mail: radustov@yandex.ru

*Цырендоржиев Д.Д.* — д.м.н., в.н.с. лаборатории иммунобиологии стволовой клетки, проф. кафедры патологической физиологии и клинической патофизиологии, e-mail: don60@ngs.ru

*Цыренова Х.Б.* — аспирант кафедры патологической физиологии и клинической патофизиологии, e-mail: tsyrenovakh@mail.ru

*Зубахин А.А.* — д.м.н., проф. кафедры патологической физиологии и клинической патофизиологии, e-mail: alanz2009@yandex.ru

*Зибарев А.А.* — аспирант кафедры патологической физиологии и клинической патофизиологии, don60@ngs.ru  
*Кудлай Д.А.* — д.м.н., зам. генерального директора, e-mail: dakudlay@pharmstd.ru

в патогенезе которого, безусловно, важную роль играют легочные макрофаги. Однако в научной литературе практически нет сведений о роли легочного отдела СМФ в патогенезе СДС.

Целью нашего исследования явилось изучение структурных изменений легких и оценка функционального состояния легочных фагоцитов в динамике декомпрессионного периода экспериментального синдрома длительного сдавления.

#### Материал и методы

Эксперименты проводили на 70 крысах-самцах Вистар массой 230–250 г. Животные содержались в стандартных условиях и диете в виварии ЦНИЛ НГМУ Росздора в осенне-зимний период.

Модель СДС у крыс-самцов Вистар создавали наложением металлических тисков с площадью сдавливающей поверхности 5 см<sup>2</sup>. Тиски накладывались на 4 ч на левую тазовую конечность параллельно пупартовой связке. При этом целостность сосудов и костей конечности сохранялась. Силу и время сдавления подбирали в эксперименте таким образом, что в результате возникала клиническая картина СДС средней степени тяжести [3].

Все животные были разделены на 3 группы. Контрольную группу составили 10 крыс, которым в хвостовую вену вводили 0,4 мл 0,85%-ного NaCl (контроль); 30 крысам моделировали СДС, этим животным также внутривенно вводили 0,4 мл 0,85%-ного NaCl (СДС); 30 крысам моделировали СДС после предварительного (за 24 ч) введения хлорида гадолиния (GdCl<sub>3</sub>) (Aldrich Chemical Co., Бельгия), селективного блокатора клеток Купфера, в дозе 10 мг/кг веса животного в 0,4 мл 0,85%-ного NaCl (группа GdCl<sub>3</sub> + СДС) [7].

Животных выводили из эксперимента под эфирным наркозом на 1-е, 3-е, 7-е, 14-е и 21-е сутки после снятия тисков (декомпрессии) согласно правилам использования экспериментальных животных с соблюдением принципов гуманности, изложенных в директивах Европейского сообщества (86/609/ЕЕС) и Хельсинкской декларации.

Бронхоальвеолярный лаваж (БАЛ) проводили по методу Q.N. Myrvik et al. [8]. В камере Горяева подсчитывали общее количество клеток, а для дифференциального подсчета клеточных элементов БАЛ жидкости делали мазок, фиксировали метанолом и окрашивали по Романовскому – Гимзе.

Для оценки окислительно-метаболической функции альвеолярных макрофагов использовали метод люминол-зависимой хемилюминесценции [9]. Измерения интенсивности хемилюминесцентного ответа альвеолярных макрофагов проводили с помощью биохемилюминометра «СКИФ-0306М» (СКТБ «Наука», Красноярск). Интенсивность хемилюминесценции измеряли ежеминутно в течение 30 мин, результаты выражали в количестве импульсов, испускаемых клетками в течение 30 мин регистрации.

Для оценки фагоцитарной активности интерстициальных макрофагов легких за 1 ч до забоя в

хвостовую вену крыс вводили коллоидный уголь Gunter-Wagner (ФРГ) в объеме 0,5 мл (средний диаметр частиц 0,8–1,2 мкм). На гистологических срезах легких на 10 полях зрения, выбранных случайным образом, производили подсчет количества интерстициальных макрофагов, поглотивших коллоидный уголь, на микроскопе Ortoplan (ФРГ) при увеличении  $\times 1000$ .

Для гистологического исследования легкие крыс перфузировали 0,85%-ным раствором NaCl. Кусочки ткани из периферических участков средней доли правого легкого фиксировали в 10%-ном нейтральном формалине. Фиксированные образцы ткани легких промывали под проточной водой; на аппарате АТ-4 осуществляли проводку материала, который в дальнейшем заливали в парафин. Срезы толщиной 4–5 мкм окрашивали гематоксилином и эозином и заключали в бальзам. Морфометрическое исследование легких проводили по методике Г.Г. Автандилова [10].

Статистическую обработку результатов исследования проводили с помощью лицензированных программ Excel 7,0 и Statistica 5,0, вычисляли среднее арифметическое значение (M), ошибку среднего арифметического значения (m) и представляли в виде  $M \pm m$ . Различия между группами оценивали с помощью критерия Стьюдента, достоверными считались результаты при  $p < 0,05$ .

#### Результаты и обсуждение

При гистологическом исследовании выявлены значительные изменения в структуре легких крыс в декомпрессионном периоде СДС, более выраженные у животных с селективной блокадой клеток печеночного отдела СМФ — клеток Купфера GdCl<sub>3</sub>. В динамике декомпрессионного периода СДС происходило последовательное изменение структуры легких, которое характеризовалось полнокровием сосудов всех калибров (особенно капилляров), лейкостазом, отеком легочной ткани и интерстицием в сочетании с лимфоастазом, фибриноидным набуханием межальвеолярных перегородок, соответствующее картине серозного воспаления. Затем наблюдалось усиление инфильтрации лимфоидных и макрофагальных клеток в интерстиций легких с их очаговыми скоплениями в строме.

В табл. 1 представлены данные морфометрического исследования, при анализе которых выявлено увеличение площади кровеносных и лимфатических сосудов легких крыс группы СДС, достигающих максимальных значений соответственно к 14-м и 7-м суткам наблюдения, а у крыс группы GdCl<sub>3</sub> + СДС эти изменения проявлялись раньше (на 7-е и 3-е сутки соответственно). В легких крыс обеих групп выявлено постепенное увеличение численности сидерофагов, начиная с 1-х суток после декомпрессии с максимумом на 7-е сутки, сохраняющееся на высоком уровне до конца срока наблюдения (21 сутки). При этом у крыс группы GdCl<sub>3</sub> + СДС количество сидерофагов

Таблица 1  
Структурные изменения легких крыс Вистар в декомпрессионном периоде синдрома длительного сдавления на фоне селективной блокады печеночного отдела СМФ хлоридом гадолиния ( $M \pm m$ )

Сут.	Группа животных	Исследованные параметры (%)								Интерстициальные макрофаги	Интерстициальные пространства
		Кровеносные сосуды	Лимфатические сосуды	Сидерофаги	Альвеолярные клетки	Фибробласты стенок альвеол	Септальные клетки	Интерстициальные макрофаги	Интерстициальные пространства		
1	СДС	12,1 ± 0,23	13,9 ± 0,68	5,2 ± 1,21	31,8 ± 1,38	2,7 ± 0,03*	6,1 ± 0,05	4,1 ± 0,02*	5,1 ± 0,02		
	GdCl <sub>3</sub> +СДС	11,1 ± 0,21	12,1 ± 0,22	8,7 ± 0,25**	31,1 ± 1,29	5,1 ± 0,01**	6,0 ± 0,04*	3,5 ± 0,03*	6,3 ± 0,21		
3	СДС	18,0 ± 0,33*	10,1 ± 0,84	12,2 ± 1,26*	33,3 ± 1,58	2,7 ± 0,05*	4,9 ± 0,04	8,5 ± 0,15*	9,4 ± 0,13*		
	GdCl <sub>3</sub> +СДС	27,3 ± 0,4**	19,1 ± 0,43**	11,3 ± 1,04*	32,1 ± 0,01	6,6 ± 0,09**	9,2 ± 0,05**	16,4 ± 0,1**	20,2 ± 0,1**		
7	СДС	21,2 ± 0,03*	14,6 ± 0,91*	23,8 ± 1,1*	29,3 ± 1,6	5,5 ± 0,03*	6,83 ± 0,04*	18,8 ± 0,08*	14,3 ± 0,12*		
	GdCl <sub>3</sub> +СДС	28,0 ± 0,11**	15,8 ± 0,1*	28,3 ± 0,09**	29,3 ± 0,9	5,97 ± 1,02*	10,1 ± 0,02**	26,5 ± 0,1**	24,8 ± 0,01**		
14	СДС	23,5 ± 0,34*	10,1 ± 0,67*	17,5 ± 1,13*	19,9 ± 2,1*	14,5 ± 0,03*	13,5 ± 0,04*	24,9 ± 0,2*	12,5 ± 0,01*		
	GdCl <sub>3</sub> +СДС	25,1 ± 0,01*	15,3 ± 0,5**	18,2 ± 0,03*	25,2 ± 1,26*	12,4 ± 1,02*	10,0 ± 0,02**	25,0 ± 0,1**	19,7 ± 1,3**		
21	СДС	13,0 ± 0,96*	9,2 ± 0,57	15,2 ± 1,06*	21,6 ± 1,48*	12,9 ± 0,04	9,5 ± 0,87*	17,0 ± 1,2*	11,3 ± 0,68*		
	GdCl <sub>3</sub> +СДС	15,1 ± 0,02*	12,1 ± 0,11	15,2 ± 1,04*	28,3 ± 1,1**	18,3 ± 0,1**	12,0 ± 0,05**	18,2 ± 0,08*	16,0 ± 0,02**		
Контроль		8,2 ± 0,76	11,9 ± 0,68	4,2 ± 1,21	33,8 ± 1,38	1,7 ± 0,03	4,1 ± 0,05	2,5 ± 0,03	5,5 ± 0,12		

Примечание: здесь и в табл. 2, 3 знаком \* обозначено достоверное отличие от величины соответствующего показателя контрольной группы, # — показателя крыс группы СДС.

Таблица 2  
Изменение численности фагоцитарно-активных интерстициальных и альвеолярных макрофагов в БАЛ жидкости крыс разных групп в декомпрессионном периоде синдрома длительного сдавления ( $M \pm m$ )

Показатель	Группа животных	Срок исследования, сут.				
		1	3	7	14	21
Фагоцитарная активность интерстициальных макрофагов, %	СДС	7,6 ± 0,696*	18,8 ± 0,768*	18,4 ± 0,96*	11,3 ± 0,88*	12,3 ± 1,15
	GdCl <sub>3</sub> +СДС	8,54 ± 0,938*	27,2 ± 0,974**	23,8 ± 0,87**	17,8 ± 0,75**	15,6 ± 1,31
	Контроль	14,2 ± 1,02				
Фагоцитарная активность альвеолярных макрофагов, %	СДС	1,47 ± 0,18	3,09 ± 0,37	2,99 ± 0,32	1,92 ± 0,18	1,74 ± 0,12
	GdCl <sub>3</sub> +СДС	2,34 ± 0,23	4,5 ± 0,37	4,14 ± 0,52	2,7 ± 0,44	2,25 ± 0,14
	Контроль	1,8 ± 0,35				

было больше, чем у животных группы СДС. Увеличение численности сидерофагов свидетельствует об активном фагоцитозе макрофагами эритроцитов, вышедших из измененных сосудов в ткань наряду с экссудацией и развитием отека легких. Кроме того, в декомпрессионном периоде СДС в легких крыс возрастало количество фибробластов стенок альвеол, септальных клеток и интерстициальных макрофагов. Так, численность фибробластов стенок альвеол и септальных клеток в легких крыс группы СДС увеличивалась постепенно, достигая максимума к 14-м суткам декомпрессионного периода, тогда как у животных группы  $GdCl_3 + СДС$  их количество значимо возрастало начиная уже с 1-х суток наблюдения, а к 21-м суткам было наибольшим. На гистологических препаратах были видны утолщения межальвеолярных перегородок и стромы за счет увеличения численности фибробластов стенок альвеол и септальных клеток, что ведет к фиброзной трансформации ткани легких на поздних сроках наблюдения (14-е и 21-е сутки). Кроме того, в легких крыс обеих групп выявлены участки ателектазов и дистелектазов (т. е. мелкие бронхи частью расширены, частью сокращены), а также эмфизематозные изменения, о чем свидетельствует увеличение интерстициальных пространств.

В динамике декомпрессионного периода СДС помимо увеличения количества фибробластов стенок альвеол и септальных клеток растет численность интерстициальных макрофагов, которые входят в состав инфильтратов в легких. При этом у крыс группы  $GdCl_3 + СДС$  их количество было значимо больше, чем у животных группы СДС (см. табл. 1).

Как известно, основная задача фагоцитов — это очищение крови и лимфы от антигенов, продуктов метаболизма, лекарственных и токсических веществ. Определяющую роль в процессе очищения крови играют макрофаги печени, легких и селезенки, причем до 85 % клиринговой функции СМФ выполняют клетки Купфера [11]. Результаты наших экспериментов свидетельствуют о том, что в динамике декомпрессионного периода СДС у крыс обеих групп помимо роста численности интерстициальных макрофагов активируется их фагоцитарная функция. В табл. 2 представлены данные морфометрического анализа фагоцитарно-активных интерстициальных макрофагов крыс в декомпрессионном периоде СДС. Так, количество интерстициальных макрофагов крыс группы СДС, нагруженных коллоидным углем, через 1 сутки после декомпрессии снизилось в 1,87 раза, а у животных группы  $GdCl_3 + СДС$  — в 1,66 раза ( $p < 0,05$ ). На 3-и и 7-е сутки наблюдения отмечается, напротив, повышение количества фагоцитарно-активных интерстициальных макрофагов, а на 14-е сутки происходит постепенное ослабление их фагоцитарной активности, достигая у крыс группы СДС контрольных величин к 21-м суткам эксперимента. В то же

время в группе животных  $GdCl_3 + СДС$  на всех сроках наблюдения интерстициальные макрофаги фагоцитировали коллоидный уголь значительно активнее, чем клетки крыс группы СДС, данный показатель оставался на высоком уровне до конца срока наблюдения (21 сутки) (см. табл. 2).

При исследовании численности клеток в БАЛ жидкости в динамике декомпрессионного периода СДС выявлены различия между исследуемыми группами крыс. У животных группы СДС в 1-е сутки после декомпрессии отмечено снижение численности клеток в БАЛ жидкости, затем к 3-м и 7-м суткам оно достоверно возрастало. В то же время у крыс группы  $GdCl_3 + СДС$  количество клеток в БАЛ жидкости неуклонно повышалось. Причем увеличение численности клеток в БАЛ жидкости в этой группе крыс было более выраженным. К концу срока наблюдения (21 сутки) численность клеток в БАЛ жидкости этой группы крыс практически возвращалась к уровню контроля (см. табл. 2). При этом было показано, что количество клеток в БАЛ жидкости крыс возрастает за счет повышения количества моноцитов/макрофагов и нейтрофилов. Отмечено, что увеличение числа клеток в БАЛ жидкости обеих групп животных на ранних стадиях (1-е и 3-и сутки) декомпрессионного периода СДС происходит за счет рекрутирования как моноцитов/макрофагов, так и нейтрофилов, а на поздних стадиях преимущественно обусловлено ростом числа моноцитов/макрофагов.

Таким образом, в динамике развития СДС в БАЛ жидкости происходит увеличение численности альвеолярных макрофагов в большей степени выраженное у крыс, предварительно обработанных селективным блокаторм клеток Купфера (группа  $GdCl_3 + СДС$ ).

В динамике развития декомпрессионного периода СДС большой интерес представляют изменения не только количества фагоцитирующих клеток БАЛ жидкости, но и их функциональной активности в ответ на травматическое повреждение. В настоящей работе мы оценивали функциональное состояние фагоцитирующих клеток БАЛ жидкости с учетом суммарного спонтанного и зимозан-индуцированного хемилюминесцентного ответа, отражающего не только биоцидный и/или микробицидный потенциал, но и реактивность альвеолярных макрофагов [11].

Судя по спонтанному хемилюминесцентному ответу, на всех сроках декомпрессионного периода СДС происходит активация окислительно-метаболической функции альвеолярных макрофагов, выраженность которой была выше у крыс группы  $GdCl_3 + СДС$ . Причем высокая напряженность окислительно-метаболической функции клеток обеих групп животных сохраняется вплоть до 21-х суток, т. е. до конца срока наблюдения. При дополнительной стимуляции зимозаном в процессе проведения хемилюминесцентного исследования альвеолярные макрофаги крыс группы

GdCl<sub>3</sub> + СДС отвечали слабее, чем эти же клетки животных СДС (табл. 3). Об этом более наглядно свидетельствуют результаты расчета индекса стимуляции, отражающего реактивность и/или резервные возможности клеток. Как у крыс СДС, так и у животных группы GdCl<sub>3</sub> + СДС данный показатель был ниже, чем в контрольной группе. При этом значения индекса стимуляции альвеолярных макрофагов крыс GdCl<sub>3</sub> + СДС группы на 1-е, 3-и и 7-е сутки после декомпрессии были ниже, чем у крыс СДС ( $p < 0,05$ ) (см. табл. 3). Возможно, с уменьшением реактивности альвеолярных макрофагов связаны инфекционно-воспалительные осложнения в легких в декомпрессионном периоде СДС, поскольку эти клетки не могут адекватно отвечать на внедрение инфекционных антигенов.

Таким образом, низкие значения зимозан-индуцированного хемилюминесцентного ответа альвеолярных макрофагов крыс группы GdCl<sub>3</sub> + СДС, вероятно, связаны с возросшей «нагрузкой» легочного отдела СМФ в ответ на блокаду клеток Купфера. Видно, что при их селективной блокаде основную функцию очищения организма от эндотоксинов в декомпрессионном периоде СДС берут на себя легочные макрофаги. В этом случае для эффективной реализации клиринговой функции на фоне блокады клеток Купфера, по сути, происходит мобилизация легочного отдела СМФ за счет усиления рекрутирования моноцитов/макрофагов и активации их фагоцитарной способности. Увеличение численности интерстициальных и альвеолярных макрофагов при блокаде клеток Купфера, прежде всего, может быть результатом компенсаторных процессов, поскольку СМФ функционирует как единая клеточная система. Подобное увеличение легочных макрофагов крыс наблюдали при уменьшении численности клеток Купфера после гепатэктомии [12, 13]. При

этом активация фагоцитарной функции интерстициальных макрофагов, как было установлено в наших экспериментах, может быть индуцирована не только продуктами распада тканей и стабильными метаболитами обменных процессов, поступающих из сдавленной конечности при декомпрессии, но и липополисахаридами (ЛПС), в частности *E. coli*. Как известно, в физиологических условиях ЛПС *E. coli* постоянно поступает из кишечника в кровь и нейтрализуется клетками Купфера. При гепатэктомии, СДС и при блокаде клеток Купфера GdCl<sub>3</sub>, т. е. при угнетении фагоцитарного фильтра печени, в циркулирующей крови увеличивается уровень ЛПС *E. coli*, который стимулирует фагоцитарную и окислительно-метаболическую функции легочных макрофагов [13, 14]. При этом можно сказать, что усиление окислительно-метаболической функции альвеолярных макрофагов (высокие значения спонтанного хемилюминесцентного ответа) отражает характер мобилизации этих клеток в ответ на массивное поступление эндотоксинов, в том числе и ЛПС, который определяет развитие системного эндотоксикоза. В то же время слабый хемилюминесцентный ответ на зимозановые гранулы, вероятно, связан с тем, что альвеолярные макрофаги крыс группы GdCl<sub>3</sub> + СДС «перегружены» поглощенными ими продуктами распада тканей и стабильными метаболитами обмена. Результатом интенсивного поглощения этих продуктов может быть снижение экспрессии и/или полное отсутствие на поверхности большинства клеток рецепторов (FcR и C3R), опосредующих взаимодействие зимозановых гранул с альвеолярными макрофагами и запускающих генерацию активных метаболитов кислорода.

В целом, подход к изучению последствий механической травмы с точки зрения концепции «травматической болезни» позволяет увязать в единое целое местные и общие реакции организ-

Таблица 3

Динамика хемилюминесцентного ответа альвеолярных макрофагов легких крыс разных групп в декомпрессионном периоде синдрома длительного сдавления ( $M \pm m$ )

Показатель	Контроль	Срок исследования, сут.				
		1	3	7	14	21
Спонтанный хемилюминесцентный ответ (число импульсов на клетку за 30 мин)	СДС	4,6 ± 0,3*	6,5 ± 1,9*	5,1 ± 1,4*	6,6 ± 0,9*	6,7 ± 1,2*
	GdCl <sub>3</sub> +СДС	6,3 ± 0,3*.*	14,2 ± 1,6*.*	10,5 ± 1,4*.*	8,4 ± 0,8*	7,9 ± 1,3*
	Контроль	1,96 ± 0,14				
Зимозан-индуцированный хемилюминесцентный ответ (число импульсов на клетку за 30 мин)	СДС	4,4 ± 0,3	8,5 ± 1,0*	4,8 ± 1,3	7,2 ± 1,1*	6,8 ± 1,2*
	GdCl <sub>3</sub> +СДС	7,1 ± 0,3*.*	17,5 ± 1,4*.*	13,3 ± 1,4*.*	9,1 ± 0,6*	10,2 ± 1,5*
	Контроль	4,19 ± 0,22				
Индекс стимуляции	СДС	1,9 ± 0,03	1,7 ± 0,05*	1,9 ± 0,06	1,1 ± 0,04*	1,1 ± 0,05*
	GdCl <sub>3</sub> +СДС	1,1 ± 0,06*	1,2 ± 0,03*	1,3 ± 0,02*	1,1 ± 0,06*	1,3 ± 0,07*
	Контроль	2,1 ± 0,05				

ма, функциональные и морфологические аспекты патогенеза травмы, в частности в результате длительного сдавливания части тела, и говорить о полиорганной недостаточности с развитием «шокового легкого», характеризующегося структурными изменениями легких (полнокровие сосудов, лейкостаз, отек легочной ткани в сочетании с лимфостазом, фибриноидное набухание межальвеолярных перегородок, инфильтрация лимфоидными и макрофагальными клетками и фиброзные преобразования). В динамике декомпрессионного периода СДС структурные изменения в легких сопровождаются усилением рекрутирования моноцитов/макрофагов (интерстициальных и альвеолярных макрофагов), которые инфильтрируют интерстиций легких и выходят в альвеолярное пространство для реализации их поглотительного и окислительно-метаболического потенциала, обеспечивающего очищение организма от продуктов распада тканей и стабильных метаболитов обменных процессов, поступающих из зоны повреждения.

В динамике декомпрессионного периода СДС на фоне селективной блокады клеток Купфера, основного фагоцитарного «фильтра», структурные изменения легких и функционирование интерстициальных и альвеолярных макрофагов были более выраженными, чем у крыс группы СДС. Эти результаты подтверждают наличие тесной взаимосвязи печени и легких по «макрофагальному каналу» [15]. По этому «каналу» обеспечивается поддержание гомеостаза при различных «аварийных» ситуациях, прежде всего за счет роста численности легочных макрофагов и усиления их функционального состояния, в частности при заболеваниях и резекции печени, при которых наблюдаются дисфункция клеток Купфера и дефекты в структуре СМФ.

#### Список литературы

1. Бородин Ю.И., Ефремов А.В., Антонов А.Р. и др. Нарушения белкового и липидного обмена при синдроме длительного сдавливания. Новосибирск, 1997. 77 с.
2. Ефремов А.В., Антонов А.Р., Бородин Ю.И. и др. Лимфатическая система, стресс, метаболизм. Новосибирск, 1999. 194 с.
3. Ефремов А.В., Антонов А.Р., Бородин Ю.И. и др. The lymphatic system, stress, metabolism. Novosibirsk, 1999. 194 p.
4. Самсонова Е.Н., Ефремов А.В., Цырендоржиев Д.Д., Радустов В.Ю. Поглотительная способность клеток системы мононуклеарных фагоцитов в динамике декомпрессионного периода экспериментального синдрома длительного сдавливания // Журн. эксперим. клин. мед. 2005. 1–2. 9–12.
5. Samsonova E.N., Efremov A.V., Tsyrendorzhiev D.D., Radustov V.Y. The absorption capacity of cells of mononuclear phagocytes in the dynamics of decompression period of the experimental Crush syndrome // Zhurn. experim. klin. med. 2005. 1–2. 9–12.
6. Каримов Х.Я., Рахматуллаев Ф.Х., Юлдашев Н.М. Влияние фитина и перфторана на ультраструктуру гепатоцитов крыс предпубертатного периода при синдроме длительного раздавливания // Фармакол. токсикол. 2000. 3. 121–124.
7. Karimov Kh.Ya., Rakhmatullaev F.H., Yuldashev N.M. The influence of phytin and perfluorane on the ultrastructure of rat hepatocyte in prepubertal period at the Crush syndrome // Farmakol. toksikol. 2000. 3. 121–124.
8. Ефремов А.В., Антонов А.Р., Начаров Ю.В. и др. Нарушение белкового обмена при синдроме длительного сдавливания // Патол. физиол. 2001. 3. 21–23.
9. Efremov A.V., Antonov A.R., Nacharov Yu.V. et al. Violation of protein metabolism in the Crush syndrome // Patol. fiziol. 2001. 3. 21–23.
10. Гаркави А.В. Синдром длительного сдавливания мягких тканей конечностей // Мед. помощь. 2000. 2. 23–28.
11. Garkavy A.V. Crush syndrome of the soft tissues of extremities // Med. pomoshch. 2000. 2. 23–28.
12. Koudstaal J., Dijkhuis F.W., Hardonk M.J. Selective depletion of Kupffer cells after intravenous injection of gadolinium chloride // Cells of hepatic sinusoid. Eds. E. Wisse, D.L. Knook, R.S. McCaskey, A.K. Rijswijk. Leiden, 1992. 3. 87–91.
13. Myrvik Q.N., Leake E.S., Farris B. Studies on pulmonary alveolar macrophages from the normal rabbit, a technique to procedure them in high state of purity // J. Immunol. 1961. 86. 128–132.
14. Tono-oka T., Ueno N., Matsumoto T. Chemiluminescence of whole blood. I. A simple and rapid method for the estimation of phagocytic function of granulocytes and opsonic activity in whole blood // Clin. Immunol. Immunopathol. 1983. 26 (1). 66–75.
15. Автандилов Г.Г. Морфометрия в патологии. М.: Медицина, 1973. 248 с.
16. Avtandilov G.G. Morphometry in pathology. M.: Meditsina, 1973. 248 p.
17. Маянский Д.Н. Лекции по клинической патологии. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. 464 с.
18. Mayanski D.N. Lectures on clinical pathology. M.: GEOTAR-Media, 2007. 464 p.
19. Плющ И.В., Цырендоржиев Д.Д., Маянский Д.Н. Реакции легочных фагоцитов при гепатэктомии // Бюл. экспер. биол. мед. 1995. 5. 477–479.
20. Plushch I.V., Tsyrendorzhiev D.D., Mayanski D.N. The pulmonary phagocytes reaction at hepatectomy // Bul. exper. biol. med. 1995. 5. 477–479.
21. Шкурупий В.А., Цырендоржиев Д.Д., Санарбаев С.С. и др. Функциональное состояние макрофагов легких после частичной гепатэктомии у мышей // Бюл. экспер. биол. мед. 2008. 4, прил. 1. 109–111.

*Shkurupi V.A., Tsyrendorzhiev D.D., Saparbayev S.S. et al.* Functionally state of lung macrophages after partial hepatectomy in mice // *Bul. eksper. biol. med.* 2008. 4, suppl. 1. 109–111.

14. *Самсонова Е.Н., Ефремов А.В., Цырендоржиев Д.Д., Радустов В.Ю.* Содержание бактериального липополисахарида в динамике декомпрессионного периода экспериментального синдрома длительного сдавливания // *Дальневосточный мед. журн.* 2005. 1. 15–17.

*Samsonova E.N., Efremov A.V., Tsyrendorzhiev D.D., Radustov V.Y.* The content of bacterial lipopolysaccharide in the dynamics of intangible decompression period of the experimental Crush syndrome // *Dalnevostochnyi med. zhurn.* 2005. 1. 15–17.

15. *Mayanski D., Schwartz Y., Kutina S. et al.* Mononuclear phagocyte system (MPS) responsiveness in CCl<sub>4</sub>-induced liver cirrhosis // *Int. J. Exp. Pathol.* 1993. 74. 229–236.

## STRUCTURAL CHANGES IN LUNG AND FUNCTIONAL STATE OF LUNG MACROPHAGES IN THE DYNAMICS OF DECOMPRESSION PERIOD OF EXPERIMENTAL CRUSH SYNDROME

**Vyacheslav Yur'evich RADUSTOV<sup>1</sup>, Dondok Damdinovich TSYRENDORZHIEV<sup>1,2</sup>, Khanda Bairnova TSYRENOVA<sup>1</sup>, Aleksandr Aleksandrovich ZUBAKHIN<sup>1</sup>, Aleksei Alekseevich ZIBAREV<sup>1</sup>, Dmitry Anatol'evich KUDLAY<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>*Novosibirsk State Medical University of Roszdrav  
630091, Novosibirsk, Krasny av., 52*

<sup>2</sup>*Institute of Clinical Immunology SB RAMS  
630091, Novosibirsk, Yadrinzevskaya str., 14*

<sup>3</sup>*ОАО «Pharmstandart»  
141700, Dolgoprudnyi, Likhachevsky proezd, 5B*

In the dynamics of decompression period of Crush syndrome (CS), structural changes in the lungs of rats are characterized by congestion of vessels, leukostasis, edema, combined with lymphostasis, fibrinoid swelling, infiltration of lymphatic-macrophage cells with the elements of the interalveolar septa of fibrous transformation. Structural changes in the lungs of rats accompanied by increased numbers of lung macrophages (Mph) with activation of their phagocytosis and oxidation-metabolic functions. Against the background of selective blockade of Kupffer Cells by gadolinium chloride (GdCl<sub>3</sub>) structural changes of lungs and the functioning of interstitial and alveolar Mph were more pronounced than in the group of rats with CS. These results confirm the strong interrelation between liver and lungs through “macrophage channel”, which ensures the maintenance of homeostatic at various “emergency” situations in one of these organs.

**Key words:** reactive oxygen metabolites, broncho-alveolar fluid, lung macrophages, phagocytosis, lung, Crush syndrome, multiple organ failure.

**Radustov V. Yu.** — candidate of medical sciences, associate professor of the chair for physiopathology and clinical physiopathology, e-mail: radustov@yandex.ru

**Tsyrendorzhiev D. D.** — doctor of medical sciences, professor, leading researcher of laboratory for stem cells immunobiology and professor of the chair for physiopathology and clinical physiopathology, e-mail: don60@ngs.ru

**Tsyrenova Kh. B.** — postgraduate student of the chair for physiopathology and clinical physiopathology, e-mail: tsyrenovakh@mail.ru

**Zubakhin A. A.** — doctor of medical sciences, professor, head of the chair for physiopathology and clinical physiopathology, e-mail: alanz2009@yandex.ru

**Zibarev A. A.** — postgraduate student of the chair for physiopathology and clinical physiopathology, e-mail: don60@ngs.ru

**Kudlay D. A.** — doctor of medical sciences, deputy general director, e-mail: dakudlay@pharmstd.ru