



Все права защищены. Ни одна часть воспроизведена любым способом без предварительного письменного разрешения издателя

Требования к материалам, направляемым для публикации в журнале, размещены на сайте www.kaznmu.kz

С электронной версией журнала можно ознакомиться на сайте <http://kaznmu.kz/press/>

ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ АНАТОМИЯ

MORBID ANATOMY

УДК 616-022.7:061.3(4)(5)(081/082)

Ю.С. ИСМАИЛОВА, А.Н. БЕКИШЕВА

Кафедра патологической анатомии КазНМУ

СРАВНИТЕЛЬНАЯ МОРФОЛОГИЯ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ ПРИ ВИРУСНОЙ ПАТОЛОГИИ, ИНДУЦИРУЕМОЙ СОВРЕМЕННЫМ ШТАММОМ ВИРУСА ГРИППА А ПРИ ОДНОКРАТНОМ ЗАРАЖЕНИИ И РЕ-ИНФЕКЦИИ

В статье на основании анализа моделирования гриппозной патологии с использованием штамма вируса птичьего гриппа А/Алма-Ата/331/06 (H7N7) представлены морфологические изменения органов дыхания мышей при однократном инфицировании и ре-инфекции. Выявлено, что вирус птичьего гриппа оказывает уже в ранние сроки эксперимента цито- и вазопатическое действие на структуры органов дыхания, характерные для острой формы гриппозной инфекции, при ре-инфекции более выраженными в те же сроки эксперимента с преобладанием изменений, характерных для вазопатического действия вируса гриппа.

Ключевые слова: вирус гриппа, птичий грипп, экспериментальное моделирование, патоморфологические изменения органов дыхания.

Актуальность предпринятого исследования. События, связанные с распространением птичьего гриппа H5N1, H5N7, H7N1 и H7N7 (1997-2000гг.) обосновывают необходимость и важность современных углубленных исследований гриппозной патологии. За последние годы изменилась биология возбудителей и вирусы гриппа птиц все чаще приобретают способность непосредственно инфицировать людей, вызывая клинически тяжелые формы заболеваний, часть которых заканчиваются летально. В этой связи усилия исследователей многих стран направлены на выявление признаков, указывающих на появление следующего пандемического штамма и выявление возможного источника его возникновения [1,2,3]. По мнению О.К. Кузнецова [4] при определенных условиях пандемические вирусы могут появиться из трех источников: 1) бывшие пандемические вирусы, являющиеся реассортантами/рекомбинантами вирусов человека и животных, такие как вирусы подтипа H2N2 и H1N1 ("swine like")[5]; 2) предполагаемые новые реассортанты вирусов гриппа человека и животных; 3) вирусы гриппа животных.

По литературным данным, в респираторных отделах легких при неосложненном гриппе происходит накопление аморфных жидких белковых масс, что может сочетаться с кровоизлияниями, а у детей с образованием гиалиновых мембран. Клетки альвеолярного эпителия увеличиваются в размерах, приобретая полукруглую форму, а затем округляются. Считают, что гипертрофия пораженных клеток, происходящая при гриппе, лучше всего выявляется в альвеолоцитах, где образуются крупные одноядерные клетки [6].

В дыхательных путях в остром периоде инфекционного процесса обнаруживались дистрофические изменения эпителия с последующим отторжением, выраженные дисциркуляторные расстройства в подслизистых оболочках трахеи и крупных бронхов, в паренхиме легких, а также очаги регенерации. При экспериментальном гриппе у белых мышей выявляются дистрофические изменения в эпителии трахеи и крупных бронхов в течение 24- 48-ми часов после инокуляции вируса [7]. На 5-е сутки эксперимента в эпителии дыхательных путей обнаруживались базофильные и эозинофильные цитоплазматические включения.

Птичий грипп поражает в основном детей - по сообщению Агентства Рейтер от 26.01.2004г. из 7 жертв птичьего гриппа 6 – составили дети. Особенности данного факта изучаются [8]. Исследование патогенности птичьих и человеческих изолятов вируса H5N1 из Гонконга на 6-8-ми недельных мышях BALB/c показало, что инфекция приводила к поражению (от легкого до тяжелого) как верхних, так и нижних отделов респираторного тракта. Наиболее часто вирус вызывал дистрофию и некрозы в респираторном эпителии полости носа, трахеи, бронхов и бронхиол с реакцией воспаления. Наиболее выраженные и обширные поражения наблюдались в легких мышей, инфицированных гонконгским вирусом птичьего гриппа, в то время как у мышей, инфицированных вирусами A/ck/Scotland/59 (H5N1) и A/ck/Queretaro/95 (H5N2), поражения были слабовыраженными или не наблюдались. Вирусы A/ck/Italy/97 (H5N2) и A/tk/England/91 (H5N1) проявили промежуточную патогенность, вызывая поражение респираторного тракта от слабой до средней степени выраженности. [9].

Целью нашего исследования явилось сравнение патоморфологических проявлений экспериментальной гриппозной инфекции в органах дыхания под влиянием современного циркулирующего штамма вируса гриппа А при однократном заражении и ре-инфекции.

В работе был использован штамм вируса гриппа А/Алматы/331/06, характеризующийся поверхностными гликопротеидами Н7Н7 и относящийся к птичьему гриппу. Штамм А/Алма-Ата/331/06 (Н7Н7) выделили в эпидемическом сезоне – феврале 2006 года из носоглоточных мазков 9 месячного ребенка, поступившего в 1ДГИБ с диагнозом ОРВИ, обструктивный бронхит.

Эксперименты проведены на 100 здоровых белых беспородных мышах массой 9-12 г. Животные содержались на рационе вивария в боксированных комнатах. Различные серии экспериментов проводились в разное время. Экспериментальные группы животных содержали в изолированных клетках, на расстоянии не менее 1м. Интраназальная инокуляция вирусов проводилась под легким эфирным наркозом. Животные умерщвлялись эфиром, сроки наблюдения - от 5 часов до 5 суток.

Экспериментальные группы животных включали:

1. Инокуляцию изолята вирус гриппа А/Алматы/331/06 (Н7Н7) по 0,5 мл – 40 мышей.
2. Реинфекцию - инокуляцию изолята вирус гриппа А/Алматы/331/06 (Н7Н7) и через 3 суток повторная инокуляция по 0,5 мл – 40 мышей.
3. Контрольная группа – 20 мышей.

У животных на аутопсии извлекали органы дыхания и после макроскопического исследования вырезали кусочки трахеи и легких из различных отделов для гистологических, гистохимических и вирусологических исследований. Для гистологического исследования ткани фиксировали в 10% растворе нейтрального формалина. Обработку тканей с последующей заливкой в парафин проводили по общепринятой методике. Парафиновые срезы толщиной 7-9 микрон окрашивали гематоксилином и эозином, пикрофуксином по Ван-Гизон.

Морфологическая характеристика органов дыхания под влиянием птичьего штамма вируса гриппа А А/Алматы/331/06 (Н7Н7): в органах дыхания мышей через 5 часов микроскопически были выявлены следующие изменения. Покровный эпителий трахеи и бронхов был разрыхлен, отмечалось мелко-очаговое исчезновение межклеточных связей, отмечались небольшие очаги десквамации эпителия слизистой оболочки трахеи и бронхов. В просвете трахеи определялись группы десквамированного покровного эпителия. Многие ядра слущенных эпителиоцитов были в состоянии кариолизиса и кариорексиса. В эпителиальных клетках расположенных на базальной мембране выявлялся умеренно выраженный внутриклеточный отек, регистрировались единичные базофильные включения в цитоплазме, отмечался гипо- и гиперхроматоз ядер. Базальная мембрана была умеренно утолщена и отечна. В паренхиме легких определялись мелкие очаги ателектазов с очагами острой эмфиземы. Отмечено расширение межальвеолярных перегородок (МАП) за счет полнокровия капилляров.

В органах дыхания мышей через 1 сутки покровный эпителий трахеи и бронхов был разрыхлен, межклеточные связи местами исчезали, эпителий слизистой оболочки трахеи и бронхов был десквамирован. В просвете трахеи определялись отдельные группы и пласты десквамированного покровного эпителия в состоянии некроза и некробиоза. В других эпителиальных клетках отмечали внутриклеточный отек с вакуолизацией, базофильными включениями в цитоплазме, отмечали увеличение ядер с явлениями кариолизиса и кариопикноза. В паренхиме легких выявляли многочисленные мелкие очаги ателектазов, которые сочетались с очагами острой эмфиземы. В МАП капилляры были полнокровными с мелко-очаговыми периваскулярными кровоизлияниями.

При гистологическом исследовании органов дыхания мышей в легких на 2-е и 3-е сутки эксперимента эпителиоциты трахеи и бронхов располагались беспорядочно, многорядный мерцательный эпителий слизистой оболочки был разрыхлен, набухший, большие группы эпителиальных клеток слущивались и располагались в просвете трахеи и бронхов. Большая часть десквамированных эпителиальных клеток подвергались некробиозу и некрозу. Некротические изменения проявлялись лизисом ядер и цитоплазмы. В очагах десквамации эпителия базальная мембрана была набухшая, утолщенная с повышенной эозинофилией, очагами расслоения.

Сосуды микроциркуляторного русла и мышечного типа были расширены и полнокровны, в просветах определялись сладжированные эритроциты. Стенки сосудов отечные, набухшие; многие эндотелиальные клетки увеличены в размерах, округлены, выступали в просвет сосудов, часть из них слущивалась в просвет сосудов. Базальная мембрана в участках слущивания эндотелия была разрыхлена и разволокнена. В паренхиме легких очаги острой эмфиземы чередовались с ателектазами. Большинство МАП были расширены за счет полнокровия капилляров, очаговой лимфогистиоцитарной инфильтрации и отека стромы. Цитоплазма многих альвеолоцитов имела множественные оптически прозрачные вакуоли. В просветах ряда альвеол имелись альвеолярные макрофаги и слущенные альвеолоциты и эритроциты. состоянии некроза и некробиоза.

В органах дыхания мышей на 4-е и 5-е сутки эксперимента в трахее и бронхах сохранялся внутриклеточный отек с вакуолизацией цитоплазмы, в ядрах отмечался гипохроматоз с явлениями кариолизиса и кариорексиса. В просвете трахеи и бронхов имелись группы клеток десквамированного эпителия. Собственная пластинка трахеи и бронхов местами была набухшая и утолщена. В паренхиме легких отмечалась очаговая лимфоцитарная инфильтрация с периваскулярной и перибронхиальной локализацией. Расширение МАП носило мелкоочаговый характер за счет полнокровия сосудов микроциркуляторного русла. В просветах ряда альвеол имелись АМ и эритроциты.

Патоморфологическое исследование органов дыхания при экспериментальной ре-инфекции на 4-е и 5-е сутки выявило следующие изменения: в слизистой оболочке трахеи отмечались очаги дисконформации клеток покровного эпителия, увеличение размеров эпителиальных клеток, нарушение упорядоченного расположения их. Большинство клеток находились в состоянии внутри- и межклеточного отека, группы клеток сливались между собой. Эпителиальные клетки в состоянии отека и лизиса отторгались в просвет трахеи. Ядра эпителиальных клеток в очагах поражения значительно увеличивались в размерах, ядерные мембраны становились нечеткими, разрывались выраженный гипохроматоз. В просвете трахеи находились пласты и отдельные клетки десквамированного эпителия. Ядра этих клеток были набухшие, гипохромные, некоторые ядра компактные и гиперхромные в состоянии кариорексиса и кариолизиса. В базальной мембране отмечалось утолщение, набухание рыхлость структур в собственной пластинке слизистой оболочки, в подслизистой основе – выраженные явления отека, включая фиброзно-хрящевой слой, в котором отмечался очаговый

гипохроматоз и лизис в клетках гиалинового хряща. Эпителиальные клетки белково-слизистых желез подслизистой основы часто находились в состоянии гиперсекреции, увеличивались в размерах, многие клетки были лишены ядер, в просветах накапливалась слабо базофильная пенная масса.

В слизистой оболочке крупных бронхов клетки выстилающего эпителия значительно увеличивались в размерах с приобретением вытянутости, полигональности, округлости, в цитоплазме часто выявлялись базофильные включения. Клеточные мембраны на апикальных поверхностях были утолщенными, прерывистыми, рыхлыми, часто нечеткими. Большинство ядер в эпителиальных клетках подвергались лизису, на их месте располагались мелкие глыбки хроматина, расположенные в слившихся клетках на одном или разных уровнях. Просветы мелких сосудов и капилляров значительно расширялись, эндотелиальные клетки сдувались, в сохранившихся на базальной мембране клетках эндотелия отмечалось округление их и увеличение размеров, что сопровождалось гипохроматозом ядер и внутриклеточным отеком.

В респираторных отделах альвеолциты нередко увеличивались в размерах, теряли уплощенную форму, чаще были округлыми, выступали в просвет альвеол. Некоторые из них были гипохромными, с очень светлой цитоплазмой. Такие клетки часто просматривались в просветах альвеол, в состоянии некроза и некробиоза. Определялись мелкие участки острого вздутия альвеол. Просветы кровеносных сосудов были расширены, изменения клеток эндотелия имели разный характер: от незначительного набухания и увеличения размеров клеток до резкой гипертрофии единичных эндотелиоцитов с явлениями эозинофильного некроза. В МАП часто выявлялись кровоизлияния, расширение просветов капилляров сопровождалось накоплением эритроцитов, часто подвергшихся лизису, отмечался эндотелиоз, набухание базальных мембран. В просвете альвеол АМ обнаруживались в незначительном количестве. Ядра их были крупными, гиперхромными, цитоплазма вакуолизированной, с неправильной формой, набухшими клеточными мембранами. Обнаруживались множественные очаги кровоизлияний в просветах альвеол, преимущественно в прикорневых отделах. Частыми были проявления периваскулярного и перибронхиального отека.

Результаты полученного исследования согласуются с литературными данными зарубежных отечественных исследователей, морфологические изменения индуцированные данным вирусом оказались сходными с изменениями под влиянием вируса гриппа человека, оказывая цитопатическое и вазопатическое действие на тканевые структуры органов дыхания мышей. Морфологические изменения носили более выраженный характер при ре-инфекции с геморрагиями. Таким образом, можно полагать, что вирус птичьего гриппа может обладать способностью адаптироваться к организму человека, вызывая в органах дыхания характерные для гриппозной патологии изменения, что означает, что вирус птичьего гриппа может преодолевать межвидовой барьер и являться реальной угрозой для организма человека.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Домен Р. Грипп. Внутренние болезни. По Тинсли, Р.Харрисону. Под редакцией Э.Фаучи, Ю. Браунвальда, К. Иссельбахера и др., перевод с англ. - М.: «Практика», 2002.
- 2 Brown I.H. The epidemiology and evolution of influenza viruses in pigs //Vet. Microbiol. – 2000. – Vol.74. – P.29-46.
- 3 Исаков А.С., Исмагулова Ж.А. Актуальные проблемы гриппа и вопросы его профилактики: методические рекомендации. – Алматы: 2004. – 53 с.
- 4 Кузнецов О.К., Киселев О.И. Вирус гриппа с пандемическими потенциями и меры предотвращения его появления //Медицинский академический журнал. – 2003. – № 2. – С.112-121.
- 5 Исмаилова Ю.С. Клеточные и тканевые повреждения, индуцируемые вирусом гриппа А/Н1N1 «Swine like» и его гликопротеидами: автореф. док. Мед. Наук 14.00.15 – 2002. – 48с.
- 6 Kaverin N.V., Matrosovich M.N., Gambaryan A.S. et.all. Intergenic HA-NA interactions in influenza A virus: Postreassortment substitutions of charged amino acid in the hemagglutinin of different subtypes //Virus Res. – 2000. – Vol.66. – P.123–129.
- 7 Webster RG. The importance of animal influenza for human disease //J. Vac. – 2002. – Vol.20, №2. – P.16-20.
- 8 Юшков Ю.Г. Циркуляция вирусов гриппа типа А среди домашней птицы в предэпизоотический период 2005 года в Новосибирской области //ЦНМБ Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2006. – №5. – С.59-65.
- 9 Newman A.P., Reisdorf E., Beinemann J. et al. Human case of swine influenza A (H1N1) triple reassortant virus infection, Wisconsin //Emerg. Infect. Dis. – 2008. – Vol.14, №9. – P.1470-1472.

ТҰМАУДЫҢ А ТОБЫНА ЖАТАТЫН ЗАМАНАУИ ШТАМЫНЫҢ БІР РЕТ ЕНГІЗГЕНДЕ ЖӘНЕ РЕ-ИНФЕКЦИЯСЫ КЕЗІНДЕ ДАМИТЫН ВИРУСТЫҚ ПАТОЛОГИЯНЫҢ ТЫНЫС ЖОЛДАРЫНДАҒЫ ӨЗГЕРІСТЕРІНІҢ САЛЫСТЫРМАЛЫ МОРФОЛОГИЯСЫ

Түйін: мақалада құс тұмауының А/Алма-Ата/331/06 (H7N7) штаммын қолдана отырып гриппоздық патологияның моделі негізінде бір рет енгізу және ре-инфекция кезіндегі тыныс жолдарындағы морфологиялық өзгерістер көрсетілген. Сонымен қатар мақалада эксперименттің ерте мерзімінде құс тұмауының тыныс жолдарында цито- және вазопатиялық әсерін, сондай ақ ре-инфекция эксперименттің сол мерзімінде айқын өзгерістерді атап өтеді және грипп вирусының вазопатиялық әсерінің басымдылығын көрсетеді.

COMPARTIVE MORPHOLOGY OF RESPIRATORY ORGANS AT THE VIRUS PATHOLOGY INDUCED BY A MODERN STRAIN OF A FLU VIRUS A AT SINGLE INFECTION AND A RE-INFECTION

Resume: the article presents morphological changes of respiratory organs of mice at one time infecting and re-infection based on the analysis of the results of experimental modeling of flu pathology using the A strain of a of bird flu virus/Almaty/331/06(M7N7). It was discovered that even at early stages of the experiment the bird flu virus results in the cyto- and vasopathic influence structures of respiratory organs which were characteristic for the sharp form of influenza infection. At re-infection the changes of respiratory organs became more evident.

Адрес редакции:
050012
Алматы, ул.Толе би, 94



Все права защищены. Ни одна часть не может быть занесена в память компьютера либо воспроизведена любым способом без предварительного письменного разрешения издателя

Требования к материалам, направляемым для публикации в журнале, размещены на сайте www.kaznmu.kz

С электронной версией журнала можно ознакомиться на сайте www.kaznmu.kz