

**ПАТОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ ВОЗДУХОПРОВОДЯЩЕГО
КОМПАРТМЕНТА ЛЕГКИХ МЫШЕЙ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ
ГРИППЕ ПТИЦ А/Н5N1**

Е.М.Малкова, О.С.Таранов, А.П.Агафонов, О.К.Демина, О.Б.Грицык, А.А.Сергеев,
И.Г.Дроздов

*ФГУН Государственный научный центр вирусологии и биотехнологии «Вектор»
р.п. Кольцово, Новосибирской области;*

Тел.: +7 (383) 3061512

E-mail: malkova@vector.nsc.ru

Резюме

Исследованы особенности патологического процесса в воздухопроводящем компартменте легких экспериментальных животных при заражении вирусом гриппа А/Н5N1. Белых беспородных мышей весом 12-15 г интраназально заражали 10 ЛД₅₀ штаммами: А/Chicken/Kurgan/05/2005, А/Duck/Kurgan/08/2005, А/Chicken/Suzdalka/Nov-11/2005. Показано, что происходит быстрое повреждение эпителиальной выстилки бронхов с развитием гнойного и гнойно-некротического воспалительного процесса и цилиарной дисфункции. Патологический процесс при экспериментальном гриппе птиц у мышей носит диффузный характер и захватывает все слои стенок бронхов всех уровней.

Ключевые слова: вирус гриппа А/Н5N1, мышцы, легкие, бронхиты

**PATHOLOGICAL CHANGES OF CONDUCTING COMPARTMENT OF LUNG BY
EXPERIMENTAL AVIAN INFLUENZA A/H5N1**

E.Malkova, O.Taranov, A.Agafonov, O.Demina, O.Gricyk, A.Sergeev, I. Drozdov

Resume

Pathological changes of conducting compartment of lung have been examined in three groups of outbreed mice weithing 12-15 g which were intranasally infected with identical dose 10 LD₅₀ of strains А/Chicken/Kurgan/05/2005, А/Duck/Kurgan/08/2005,

A/Chicken/Suzdalka/Nov-11/2005. We revealed early development of the quickly alteration of bronchial epithelium, and suppurative inflammation, necrosis, ciliary dysfunction. Pathological changes were diffuse and included all layers of bronchi subdivisions.

Keywords: influenza virus A/H5N1, mouse model, lung, bronchitis

Среди многочисленных вирусов, патогенных для человека, наиболее широко распространены респираторные [1]. При этом грипп обладает уникальной эпидемиологией, а именно склонностью к крупным вспышкам (эпидемиям и даже пандемиям). С 1997 года вирусы гриппа птиц А/Н5N1 резко изменили свои биологические свойства. Они приобрели способность не только преодолевать хозяйский барьер с непосредственным инфицированием людей (минуя промежуточного хозяина), но и вызывать крайне тяжелые клинические формы заболевания у человека, зачастую с летальным исходом [2,3]. Отчетливый тропизм вируса гриппа Н5N1 к легким отмечается во всех опубликованных работах, посвященных этой инфекции [4]. Главным местом размножения вируса служат реснитчатые и бокаловидные клетки слизистой оболочки верхних дыхательных путей, но инфекция может охватывать весь респираторный тракт – от носовых ходов до терминальных бронхиол и альвеол [5,6], описано возникновение некрозов слизистой оболочки носа и ее инфильтрации нейтрофилами, развитие острого бронхиолита и бронхоинтерстициальной пневмонии [7].

Целью данной работы явилось исследование особенностей патологического процесса в воздухопроводящем компартменте легких экспериментальных животных (мышей), вызванного различными штаммами вируса гриппа А/Н5N1.

Материалы и методы исследования

В ходе эксперимента белых беспородных мышей (всего 150 животных, весом 12-15 г) заражали интраназально дозой 10 ЛД₅₀ вируса гриппа А субтипа Н5N1. В эксперименте использовали следующие штаммы: А/Chicken/Kurgan/05/2005 (ЛД₅₀ при интраназальном заражении составляла 1,1±0,4 lg ЭИД₅₀); А/Duck/Kurgan/08/2005 (ЛД₅₀ при интраназальном заражении составляла 4,7±0,6 lg ЭИД₅₀/мл) и А/Chicken/Suzdalka/Nov-11/2005 (ЛД₅₀ при интраназальном заражении составляла 6,7±0,7 lg ЭИД₅₀/мл) [8]. В качестве контроля использовали мышей, которым

интраназально вводили физиологический раствор. Животных получали из питомника ФГУН ГНЦ ВБ «Вектор» Роспотребнадзора.

Образцы для патолого-гистологического исследования в каждой из трех экспериментальных групп получали с интервалом 24 ч от 6 особей в течение 8 суток после заражения. Животных забивали методом цервикальной дислокации. После вскрытия иссекали трахею и легкие, которые фиксировали в 4% растворе параформальдегида, затем обезвоживали по стандартной методике и заливали в парафин. Парафиновые срезы толщиной 4-5 мкм окрашивали гематоксилином и эозином и по методу ван Гизона с докраской эластических волокон резорцин-фуксином Вейгерта. Светооптическое исследование и микрофотосъемку проводили на микроскопе Imager Z1 (Zeiss, Германия). Для получения полутонких срезов исследования образцы ткани промывали раствором Хенкса, постфиксировали в 1 % растворе четырехоксида осмия, обезвоживали по стандартной методике, заливали в смесь эпон и аралдита. Готовили полутонкие срезы на ультратоме Ultracut, (фирмы Reichert-Jung, Австрия). Полутонкие срезы окрашивали 1 % раствором азура II.

Результаты и их обсуждение

При патоморфологическом исследовании кондукторного отдела легких через 24 часа после заражения мышей, инфицированных штаммом **A/Chicken/Kurgan/05/2005** вируса гриппа H5N1, выявлено, что в просвете долевых бронхов скапливались мононуклеары, десквамированные эпителиоциты и небольшое количество эритроцитов. Среди мононуклеаров дифференцировались сегментоядерные лейкоциты, лимфоциты и плазматические клетки. Просветы бронхов мелкого и среднего диаметра переполнялись слизистым или слизисто-фибриноидным секретом, включающим клеточный детрит.

За счет интенсивного дистрофического процесса бокаловидные клетки утрачивали специфические фенотипические признаки и практически не идентифицировались. В цитоплазме единичных эпителиальных клеток просматривались небольшие скопления азурофильных включений, которые являются характерными для респираторных инфекций [9]. Сохранившиеся цилиндрические или кубические эпителиальные клетки имели выраженные признаки дистрофии и некроза, отслаивались. На некоторых участках слизистой оболочки прослеживалась тенденция к полной десквамации

эпителиального слоя. Встречались единичные или множественные лимфоциты, локализованные между эпителиоцитами. Определенной закономерности в интенсивности трансэпителиального диапедеза не выявлено.

Состояние мышечной ткани стенок бронхов определяет воздухонаполняемость легких [10]. В данном эксперименте в клетках мышечной пластинки и мышечного слоя цитоплазма содержала крупные, оптически прозрачные вакуоли. Клетки мышечного слоя лежали рыхло. Цитоплазма миоцитов окрашивалась неравномерно. Ядра гладкомышечных клеток мелкие, гиперхромные; на отдельных участках не визуализировались. Цитоплазма - светлая, гомогенная, границы клеток не различимы. Рыхлая волокнистая ткань подслизистой оболочки отека, инфильтрирована лимфоцитами. Небольшие вегетативные нервные ганглии содержали единичные крупные нейроны с округлыми просветленными ядрами.

Таким образом, уже через 24 часа после заражения животных выявлены дистрофия, некроз и десквамация бронхиальных эпителиоцитов; нарушение секреторной функции бокаловидных клеток; очаговые некрозы мышечного слоя бронхов. Упорядоченность клеток эпителиального слоя нарушалась за счет дистрофически-некротических изменений, десквамации и интенсивного трансэпителиального диапедеза. Возникшие патологические изменения характерны для острой реакции эпителия на большую инфицирующую дозу, введенную интраназально, нельзя исключить непосредственное травматическое воздействие на эпителий слизистой оболочки бронхов.

На протяжении 48-72 часов после заражения животных в крупных бронхах практически полностью десквамировались клетки поверхностного слоя. Межклеточные промежутки в слое базальных эпителиоцитов расширялись. Ядра базальных клеток неправильной формы с неровными контурами. Встречалось большое количество перибронхиальных кровоизлияний.

В просветах средних и мелких бронхов находились единичные эритроциты и лимфоциты, фрагменты клеток, слизь. Целостность цитоплазматических мембран и общая гистоархитектоника эпителиального слоя нарушались. В бронхах среднего диаметра эпителиальный слой сохранен, дифференцируются реснитчатые клетки, прослеживается трансэпителиальный диапедез единичных лимфоцитов (рис. 1). В реснитчатых и базальных клетках цитоплазма неравномерно вакуолизирована, ядра уменьшены и уплотнены. Бокаловидных клеток мало, они характеризовались

повышенной секреторной активностью. Мышечная пластинка и наружная мышечная оболочка крупных и средних бронхов отечны, выявлены дистрофия и некроз миоцитов. В перибронхиальной соединительной ткани прослеживались отек, и умеренная полиморфноядерная инфильтрация с преобладанием лимфоцитов. Бронхи мелкого диаметра находились в состоянии спазма – их просвет сужен, повышена складчатость эпителиального слоя, увеличена оптическая плотность миоцитов. В просветах спазмированных бронхов находились эритроциты, десквамированные эпителиоциты, небольшое количество мононуклеаров.

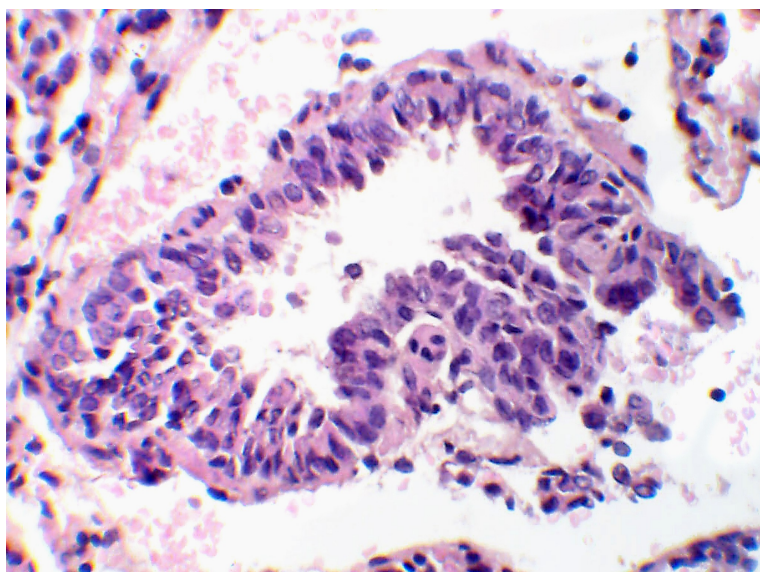


Рис. 1. Легкое мыши, инфицированной вирусом гриппа птиц (штамм A/Chicken/Kurgan/05/2005). 3 сутки после заражения. Дистрофические изменения и десквамация бронхиальных эпителиоцитов. Воспалительно-клеточная инфильтрация стенки бронха. Перибронхиальное кровоизлияние. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 400.

Таким образом, через 2-3 суток после заражения животных выявлены дистрофия и некроз реснитчатых и бокаловидных эпителиоцитов; выраженный перибронхиальный отек; спазм мелких бронхов. В целом, патологический процесс можно рассматривать как развитие острого воспаления (бронхита).

Через 4-5 дней после заражения животных в эпителиальном слое продолжалась интенсивная десквамация поверхностных клеток с обнажением базальных эпителиоцитов. Оставшиеся бокаловидные клетки имели интенсивно окрашенную азурофильную цитоплазму. Реснички на апикальной поверхности реснитчатых клеток частично утрачивались, цитоплазма окрашивалась неравномерно. Ядра крупные, овальные или округлые с маргинальной локализацией хроматина или четкими

ядрышками. Многие клетки не имели характерных фенотипических признаков (рис. 2). Обращало на себя внимание появление в цитоплазме эпителиоцитов крупных азурофильных гранул. На отдельных участках мышечного слоя миоциты утрачивали свою структуру и выглядели как гомогенные эозинофильные массы, в которых иногда просматривались контуры лизированных ядер. Характер поражения бронхов на ультраструктурном уровне заметно не изменился, наблюдались участки дистрофических и некротических изменений, десквамация бронхиального эпителия. Таким образом, через 4-5 суток после заражения животных преобладали дистрофически-некротические изменения бронхиального эпителия, обструкция бронхов вследствие бронхоспазма, развивались очаговые некрозы в мышечных слоях.

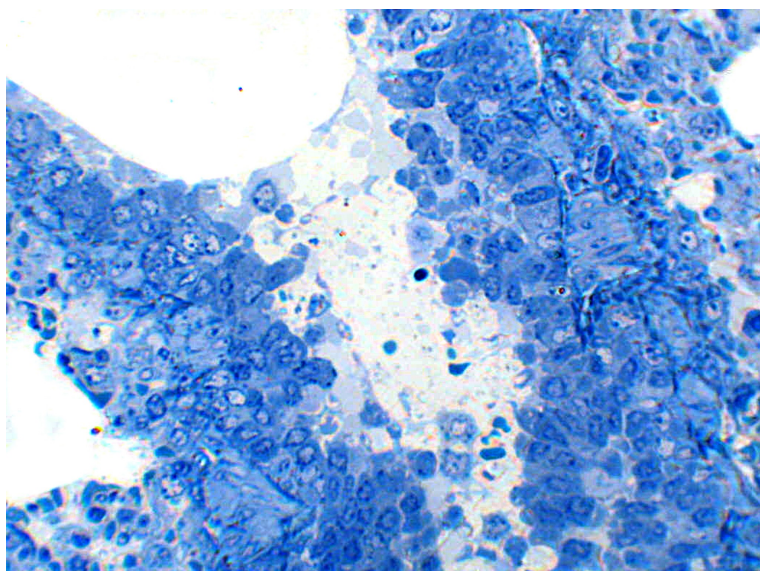


Рис. 2. Легкое мыши, инфицированной вирусом гриппа птиц (штамм A/Chicken/Kurgan/05/2005). 4 сутки после заражения. Дистрофические изменения и десквамация бронхиальных эпителиоцитов. Полутонкий срез. Азур II. Ув. 400.

Через 6-8 суток после заражения выявлено различное по степени выраженности патологических изменений состояние эпителиальной выстилки. Если в одних бронхах состояние эпителиальных клеток оценивалось как умеренные дистрофические изменения, то в рядом лежащих бронхах прослеживались выраженная дистрофия и некроз эпителиоцитов, полиморфноядерная инфильтрация перибронхиальных тканей. В цитоплазме некоторых эпителиоцитов сохранялись множественные крупные азурофильные гранулы. Кроме этого мелкие базофильные образования лежали на поверхности эпителиоцитов или в апикальной части их цитоплазмы. На отдельных

участках слизистой оболочки эпителиальный слой полностью утрачен. Структурные изменения стенок бронхов через 6 суток после заражения можно охарактеризовать как развитие гнойно-некротического бронхита (рис. 3).

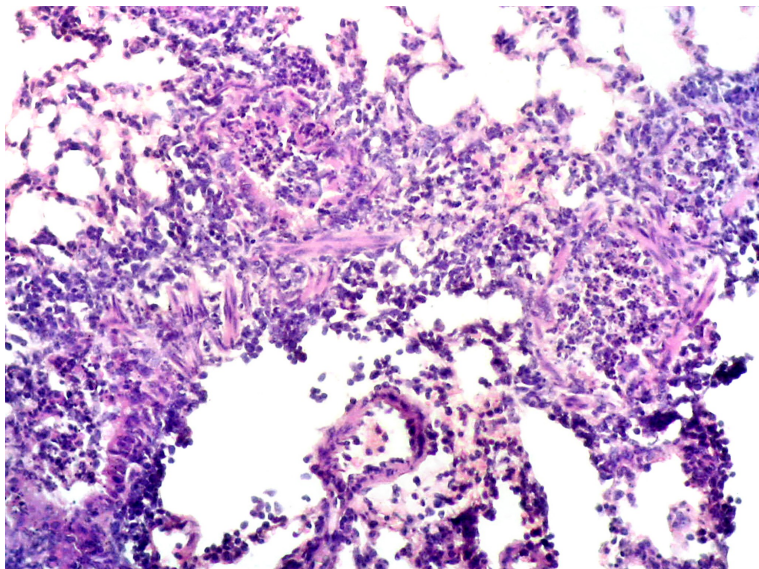


Рис. 3. Легкое мыши, инфицированной вирусом гриппа птиц (штамм A/Chicken/Kurgan/05/2005). 6 сутки после заражения. Гнойно-некротический бронхит и перибронхиальные очаги воспаления. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 400.

В целом, при интраназальном заражении мышей вирусом гриппа птиц A/Chicken/Kurgan/05/2005 для воздухопроводящего компартмента характерно поражение эпителиальной выстилки бронхов с развитием дистрофически-некротических изменений эпителиоцитов и их десквамации. Признаки гнойного и гнойно-некротического бронхита наиболее выражены на 6 сутки, но не отмечено поражения всех бронхов. Обращали на себя внимание патологические изменения в мышечных слоях бронхов, сопровождающееся развитием очаговых некрозов.

При патоморфологическом исследовании бронхиального дерева мышей, инфицированных штаммом A/Duck/Kurgan/08/2005 вируса гриппа H5N1, через 24 часа в просветах бронхов выявляли фрагменты слизи, единичные десквамированные эпителиоциты. На поверхности эпителия прослеживалась адгезия слущенных клеток. Эпителий средних бронхов сохранял строение псевдомногорядного цилиндрического, в нем дифференцировались бокаловидные и реснитчатые клетки. В цитоплазме эпителиоцитов просматривались оптически прозрачные участки, захватывающие и апикальную и базальную части клетки. В стенке крупных бронхов на уровне

базального слоя эпителия появлялись многоядерные клетки. Таким образом, через 24 часа после заражения отмечались дистрофические изменения бронхиального эпителия с формированием единичных симпластов в базальном слое.

Через 2 суток после заражения сохранялось общее строение эпителиального слоя. На апикальной поверхности эпителиоцитов в крупных бронхах накапливалось слизистое отделяемое, включающее клеточные элементы, отмечался активный трансэпителиальный диапедез лимфоцитов. Цитоплазма отдельных эпителиальных клеток имела оптически прозрачные участки. Альтеративные изменения цитоплазмы наиболее выражены в крупных бронхах. Повреждение зараженных эпителиоцитов индуцировало воспалительную реакцию, в которой преобладали макрофаги и лимфоциты. Известно, что подвергаясь активации, они секретируют цитокины, которые вызывают общую интоксикацию и поддерживают местный воспалительный процесс [11,12]. Клетки мышечного слоя неравномерно воспринимали окраску. Перибронхиальная строма отечна. Адвентициальная оболочка мелких бронхов инфильтрирована лимфоцитами и нейтрофильными лейкоцитами. Таким образом, через 2 суток после заражения отмечались дистрофические изменения бронхиального эпителия; умеренный отек и воспалительно-клеточная инфильтрация стромы, соответствующая формированию перибронхиальных очагов воспаления (бронхит).

Через 3-6 суток после заражения в просветах бронхов скапливались единичные десквамированные эпителиоциты, эритроциты, слизь, клеточный детрит, лейкоциты. В крупных и средних бронхах зафиксирован некроз эпителиоцитов. Дистрофические изменения эпителиальных клеток выражены неравномерно. Секреция бокаловидных клеток уменьшена. В базальном слое локализовались единичные многоядерные клетки. Прослеживается активный трансэпителиальный диапедез лимфоцитов и макрофагов. Мышечный слой неоднороден по отношению к окраске азуром. Перибронхиальная соединительная ткань разволокнена, отмечена интенсивная мононуклеарная инфильтрация и единичные тучные клетки. Встречались мелкие перибронхиальные кровоизлияния и воспалительно-клеточные инфильтраты. Таким образом, через 3-6 суток после заражения нарастают дистрофически-некротические изменения бронхиального эпителия, продолжается формирование перибронхиальных очагов воспаления и течение гнойно-некротического бронхита (рис. 4).

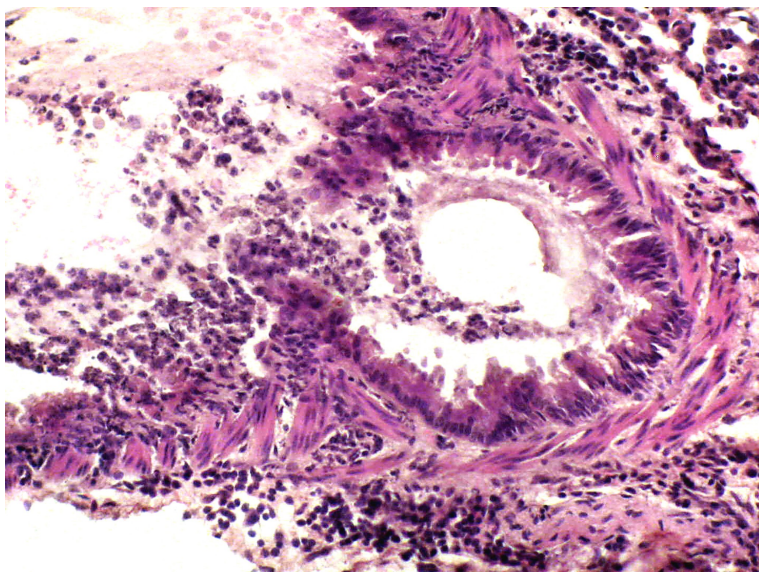


Рис. 4. Легкое мыши, инфицированной вирусом гриппа птиц (штамм A/Duck/Kurgan/08/2005). 4 сутки после заражения. Дистрофические изменения эпителия бронха. Воспалительно-клеточная инфильтрация перибронхиальной ткани. Клеточный детрит и полинуклеары в просвете бронха. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 400.

Через 1 неделю после заражения в просветах бронхов находились скопления эритроцитов, десквамированные эпителиоциты, мононуклеары, тканевой детрит, лейкоциты. В некоторых бронхах эпителиальный слой утрачен и заменен некротическими массами и мононуклеарами. Часть бронхов сохраняла эпителий с выраженными дистрофическими изменениями. Периваскулярная соединительная ткань отека, инфильтрирована лимфоцитами и макрофагами (рис. 5). Встречались крупные перибронхиальные кровоизлияния. В отдельных бронхах мышей, зараженных штаммами A/Duck/ Kurgan/08/2005, просветы которых были свободны, наблюдались процессы регенерации эпителия, который состоял в основном из базальных клеток, регистрировалось их митотическое деление. Отмечались также мало- и средне-дифференцированные бокаловидные и реснитчатые клетки. Таким образом, через 7 суток после заражения сохранялись дистрофически-некротические изменения бронхиального эпителия, появлялись признаки его регенерации. В целом, при интраназальном заражении мышей вирусом гриппа птиц штаммом A/Duck/Kurgan/08/2005 характерно поражение эпителиальной выстилки бронхов с развитием дистрофически-некротических изменений эпителиоцитов и их десквамации. Со 2 суток отмечено развитие бронхита, который к 3 суткам становится гнойно-некротическим.

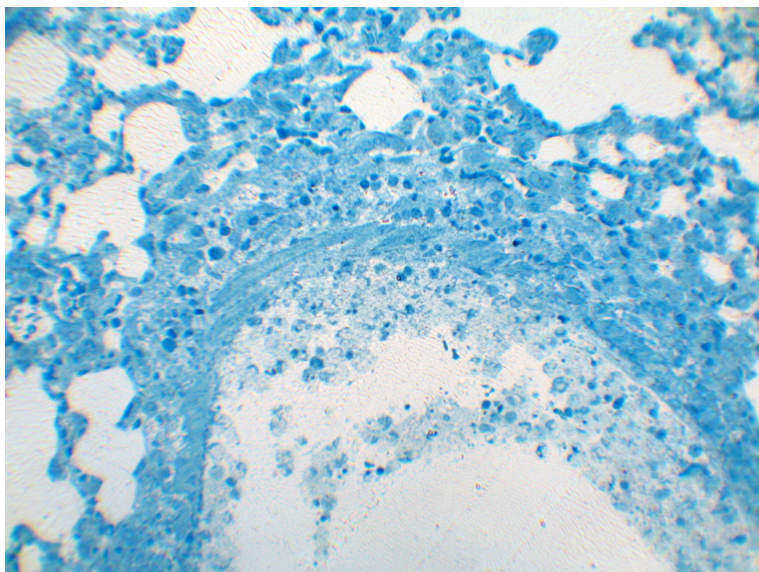


Рис. 5. Легкое мыши, инфицированной вирусом гриппа птиц (штамм A/Duck/Kurgan/08/2005). 7 сутки после заражения. Дистрофия и некроз бронхиального эпителия. Перибронхиальная мононуклеарная инфильтрация. Полутонкий срез. Азур II. Ув. 400.

При патолого-гистологическом исследовании воздухопроводящего компартмента у мышей, инфицированных штаммом **A/Chicken/Suzdalka/Nov-11/2005** вируса гриппа H5N1, через 24 часа на поверхности эпителия располагался клеточный детрит, гомогенное азурофильное вещество, небольшое количество эритроцитов. Просветы мелких бронхов уменьшены за счет выраженной складчатости слизистой оболочки, заполнены эритроцитами и слизью. В бронхиолах прослеживается тенденция к десквамации эпителиоцитов. Среди бронхиальных эпителиоцитов дифференцируются реснитчатые и бокаловидные клетки (рис. 6). В цитоплазме эпителиальных клеток появлялись крупные оптически прозрачные вакуоли. На уровне базальных клеток формировались единичные многоядерные клетки. Эпителиальный слой частично отслаивался от базальной мембраны. Для мелких и средних бронхов характерен активный трансэпителиальный диапедез. Мышечный и адвентициальный слои отечны. Таким образом, через 24 часа после заражения отмечаются дистрофические изменения бронхиального эпителия, бронхоспазм мелких бронхов. В эпителиальной выстилке находились многоядерные клетки-симпласты. Вирусные частицы выявлены в реснитчатых эпителиоцитах.

Через 2 суток после заражения просветы крупных и средних бронхов расширены, содержали фрагменты клеточного детрита и десквамированные эпителиоциты. В

клетках эпителиальной выстилки отмечались выраженные дистрофические изменения, активный трансэпителиальный диapedез. В междольковых бронхах выражены признаки бронхоспазма (рис. 7). Часть внутридольковых бронхов заполнена лейкоцитами. Собственная пластинка слизистой оболочки, мышечная и адвентициальная оболочки бронхов интенсивно инфильтрированы мононуклеарами. В целом, через 2 суток после заражения животных выявлены дистрофия и некроз бронхиальных эпителиоцитов; скопление лейкоцитов в просветах бронхов; воспалительно-клеточная инфильтрация бронхиальной стенки; выраженный перибронхиальный отек; спазм мелких бронхов.

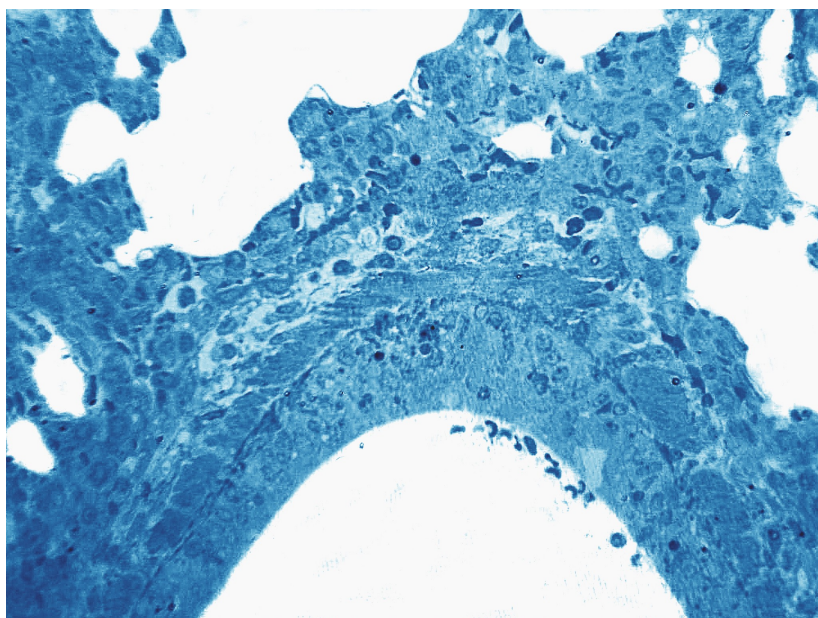


Рис. 6. Легкое мыши, инфицированной вирусом гриппа птиц (штамм A/Chicken/Suzdalka/Nov-11/2005). 1 сутки после заражения. Дистрофические изменения бронхиального эпителия. Появление многоядерных клеток. Полутонкий срез. Азур II. Ув. 400.

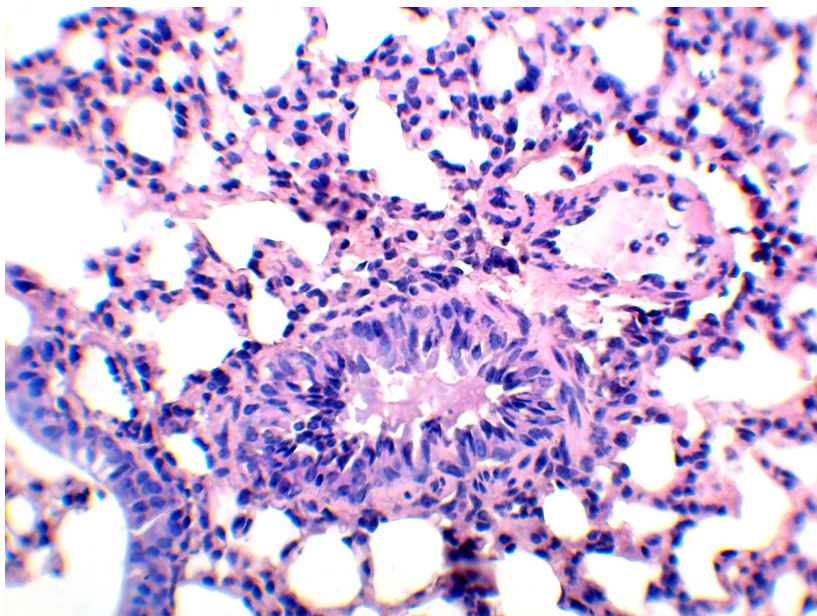


Рис. 7. Легкое мыши, инфицированной вирусом гриппа птиц (штамм A/Chicken/Suzdalka/Nov-11/2005). 1 сутки после заражения. Спазм мелкого бронха. Умеренная перибронхиальная мононуклеарная инфильтрация. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 400.

Через 3-4 суток после заражения мышей строение эпителиальной выстилки нарушалось за счет выраженных дистрофических изменений эпителиоцитов. Поверхность эпителия покрыта слоем слизи и десквамированных клеток. На отдельных участках оставались только базальные эпителиоциты. Перибронхиальная соединительная ткань отечна, умеренно инфильтрирована мононуклеарами, среди которых преобладали лимфоциты, макрофаги и тучные клетки. Просветы мелких бронхов деформированы, заполнены большим количеством десквамированных эпителиоцитов, слизистым веществом. Эпителий мелких бронхов интенсивно слущивается. Таким образом, через 3-4 суток после заражения выявлены дистрофия и десквамация бронхиальных эпителиоцитов; выраженный перибронхиальный отек; разрешившийся спазм мелких бронхов, сохранялась воспалительно-клеточная инфильтрация.

Через 5-8 суток после заражения в цитоплазме бронхиальных эпителиоцитов появлялись множественные крупные азурофильные включения. В некоторых бронхах нарушалась целостность стенки, в просвете скапливаются пласты десквамированных эпителиоцитов, эритроциты и некротические массы, слизь. В крупных бронхах сохранялся псевдомногорядный цилиндрический эпителий. Однако дифференцировка

реснитчатых и бокаловидных клеток затруднена. Просветы бронхов в очагах пневмонии расширены, свободны или переполнены лейкоцитами и клеточным детритом. Прослеживалась тенденция к десквамации эпителиального слоя и некрозу эпителиоцитов. Перибронхиальная соединительная ткань отечна, инфильтрирована мононуклеарами, среди которых преобладали лимфоциты и макрофаги. Вокруг мелких бронхов и бронхиол респираторная ткань лишена воздушности, с интенсивной воспалительно-клеточной инфильтрацией. В мышечной пластинке соединительнотканые прослойки отечны, клетки неравномерно воспринимали окраску. В некоторых бронхах мышей, зараженных штаммом A/Chicken/Suzdalka/Nov-11/2005, просветы которых были свободны, наблюдались процессы регенерации эпителия, который состоял в основном из базальных клеток, регистрировалось их митотическое деление. Отмечались также мало- и средне-дифференцированные бокаловидные и реснитчатые клетки. Таким образом, через 5-8 суток после заражения выявлены дистрофия и десквамация бронхиальных эпителиоцитов; нарушение целостности стенки бронхов; развитие и течение гнойно-некротического бронхита.

В целом, при интраназальном заражении мышей вирусом гриппа птиц (штамм **A/Chicken/Suzdalka/Nov-11/2005**) поражается эпителиальная выстилка бронхов: развиваются дистрофически-некротические изменения эпителиоцитов и их десквамация. В 1-2 сутки после заражения отмечается развитие бронхоспазма. Со вторых суток происходит воспалительно-клеточная инфильтрация стенок бронхов и развивается гнойный, а затем и гнойно-некротический бронхит. Наличие бронхоспазма и присутствие эозинофилов в воспалительном экссудате не исключает аллергического компонента в развивающемся воспалении.

Изучение особенностей патологического процесса в воздухопроводящем компартменте легких мышей, вызванного разными штаммами вируса A/H5N1, показало, что уже в течение первых суток возникают выраженные патологические изменения воздухоносных путей, характер которых зависит от штамма вируса и его патогенности для мышей. Выявляется очаговый характер поражения бронхиального дерева, степень деструктивных изменений варьирует и на протяжении отдельных бронхов. Характерно появление в эпителиальном слое многоядерных клеток. Известно, что вирус гриппа, являясь мощным иммунодепрессантом, способствует развитию пролиферативных и метапластических изменений бронхиолоальвеолярного эпителия [13].

Известно, что изменения органов дыхания при гриппе характеризуются, прежде всего, изменениями эпителия дыхательных путей [4,12]. Среди них отмечаются неспецифические дистрофические изменения, обусловленные действием продуктов вирусного синтеза, в виде дефектов ресничек эпителиоцитов [8,15]. В результате развивается нарушение мукоцилиарного клиренса, приводящее к изменениям количества и качества слизи и дальнейшему уменьшению резистентности бронхиального дерева к инфекции. Для более глубоких слоев стенки дыхательных путей характерны отек, полнокровие и клеточная инфильтрация, а через несколько дней после появления первых клинических симптомов заболевания обнаруживаются признаки регенерации эпителия [1,8]. Свойство респираторных вирусов вызывать дистрофически-деструктивные изменения клеток, их десквамацию, повреждение ресничек приводит к снижению активности местных факторов защиты с последующим наслоением бактериальной инфекции. Таким образом, одним из основных патологических процессов, возникающих при гриппозной инфекции, является развитие цилиарной дисфункции.

В целом, при исследовании особенностей патологического процесса, вызванного вирусом гриппа птиц, в воздухопроводящих путях легких экспериментальных животных выявлены следующие патоморфологические признаки: быстрое повреждение эпителиальной выстилки бронхов с развитием воспалительного процесса. При этом воспаление принимает гнойный и гнойно-некротический характер уже на второй день после заражения животных. Характерны изменения гладкомышечных клеток мышечной пластинки и мышечного слоя: нарушения тонкостенных свойств, выраженные дистрофические изменения, очаговые некрозы.

Патологический процесс при экспериментальном гриппе птиц является стереотипным. Во всех экспериментальных группах структурные изменения носили диффузный характер и захватывали все слои стенок бронхов всех уровней, что приводило к нарушению воздухопроводящей и очищающей функций бронхиального дерева. Данные патоморфологические изменения можно охарактеризовать как острое, распространенное поражение кондуктивного компартмента, сопровождающееся перестройкой секреторного аппарата слизистой оболочки бронхов и нарушением их очистительной функции; снижением неспецифической резистентности; развитием воспалительного (гнойно-некротического) процесса как в эпителии, так и в глубоких

слоях бронхиальной стенки и обструктивными нарушениями вентиляции легких. Все это приводит к быстрому развитию острой дыхательной недостаточности и является важным компонентом развивающегося респираторного дистресс-синдрома.

Список литературы:

1. Цинзерлинг А.В., Цинзерлинг В.А. Современные инфекции. Патологическая анатомия и вопросы патогенеза. – С-Петербург, 2002. – 352 с.
2. Claas E.C., Osterhaus A.D., van Beek J.C. et al. Human influenza A H5N1 virus related to a highly pathogenic avian influenza virus // *Lancet*. – 1998. – Vol. 351. – P. 472-477.
3. Subbarao A., Klimov A., Katz J. et al. Characterization of an avian influenza A (H5N1) virus isolated from a child with fatal respiratory illness // *Science*. – 1998. – Vol. 279. – P. 393- 396.
4. Ibricevic A., Pekosz A., Walter M.J. et al. Influenza virus receptor specificity and cell tropism in mouse and human airway epithelial cells // *J. Virol.* – 2006. – Vol. 80. – P. 7469-7480.
5. van Riel D., Munster V.J., de Wit E. et al. Human and avian influenza viruses target different cells in the lower respiratory tract of humans and other mammals // *Am. J. Pathol.* – 2007. – Vol. 171. – P. 1215-1223.
6. Lowen A.C., Palese P. Influenza virus transmission: basic science and implications for the use of antiviral drugs during a pandemic // *Infect. Disord. Drug Targets*. – 2007. – Vol. 7. – P. 318-328.
7. Tanaka H., Park C., Ninomiya A. et al. Neurotropism of the 1997 Hong Kong H5N1 influenza virus in mice // *Vet. Microbiology*. – 2003. – Vol. 95. – P. 1-13.
8. Lipatov A.S., Evseenko V.A., Yen H.-L., et al. Influenza (H5N1) viruses in poultry, Russian Federation, 2005-2006. *Emerging Infect. Dis.* 2007. V.13, N 4. P.539-546.
9. Цинзерлинг А.В. Этиология и патологическая анатомия острых респираторных инфекций. – Л.: Медицина, 1977. – 160 с.
10. Мотавкин П.А., Гельцер Б.И. Клиническая и экспериментальная патофизиология легких – Москва, 1998. – 336 с.
11. Likos A.M., Kelvin D.J., Cameron C.M. et al. Influenza viremia and the potential for blood-borne transmission // *Transfusion*. – 2007. – Vol. 47. – P. 1080-1088.
12. Kuiken T., Taubenberger J.K. Pathology of human influenza revisited // *Vaccine*. – 2008. – Vol. 265. – P. D59-D66.

13. Безуглова Т.В., Казанцева И.А., Ланге А., Ретиг В. Патоморфология хронизации и исходов микоплазма-вирусных пневмоний в эксперименте // Арх. патол. – 1991. - №11. – С. 33-37.
14. Lowry R.J. Influenza virus induction of apoptosis by intrinsic and extrinsic mechanisms // Int. Rev. Immunol. – 2003. – Vol. 22. – P. 425-449.