

**ПАТОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ РЕСПИРАТОРНОГО 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»
Кольцово, Новосибирской области;*

Тел.: +7 (383)3061512

E-mail: malkova@vector.nsc.ru

Резюме

Исследованы особенности патологического процесса в респираторной ткани экспериментальных животных при заражении вирусом гриппа А/Н5N1. Белых беспородных мышей весом 12-15 г интраназально заражали по 10 ЛД₅₀ штаммами: А/Chicken/Kurgan/05/2005, А/Duck/Kurgan/08/2005, А/Chicken/Suzdalka/Nov-11/2005. Все штаммы вируса вызывают раннее развитие быстро прогрессирующей первичной вирусной пневмонии и респираторного дистресс-синдрома, выраженные нарушения гемодинамики, развитие ДВС-синдрома, появление интерстициального фиброза.

Ключевые слова: вирус гриппа А/Н5N1, мышцы, легкие, респираторный синдром, вирусная пневмония

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

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

Resume

Pathological changes of respiratory compartment of lung have been examined in three groups of outbred mice weighing 12-15 g which were intranasally infected with identical dose 10 LD₅₀ of strains A/Chicken/Kurgan /05/2005, A/Duck/Kurgan /08/2005, A/Chicken/Suzdalka/

Nov-11/2005. Six mice were used for each time point and each virus. We revealed early development of the quickly progressing primary virus pneumonia, respiratory distress syndrome and the disseminated intravascular coagulation (DIC). All the strains caused expressed failure of haemodynamic and interstitial fibrosis of the lung tissue were detected.

Keywords: influenza virus A/H5N1, mouse model, lung, acute respiratory syndrome, viral pneumonia

В настоящее время появление новых вирусных инфекций и изменение степени патогенности вирусов представляет очевидную опасность для здоровья людей. Среди многочисленных вирусов, являющихся патогенными для человека, наиболее широко распространены респираторные [1]. В 1997 году в Гонконге была зарегистрирована вспышка гриппа птиц, вызванная вирусом субтипа H5N1, во время которой впервые были зарегистрированы случаи прямой передачи вируса от птиц человеку [2,3]. Появление высоко патогенного вируса гриппа птиц A/H5N1 привело к эпизоотии глобального масштаба, в которую было вовлечено множество стран Азии, Европы и Африки [4]. Вирус гриппа A/H5N1 вызывает тяжелые случаи респираторных заболеваний среди людей, которые характеризуются развитием пневмонии, респираторного дистресс-синдрома и мультиорганных поражений [5,6,7].

Актуальность исследования вируса гриппа птиц A/H5N1 определяется возможностью заболевания человека и предполагаемым развитием новой пандемии [8]. Вирус гриппа А инфицирует разнообразные виды животных, включая свиней, лошадей, морских млекопитающих и птиц [9]. Мыши являются наиболее доступными и распространенными экспериментальными животными, что определяет их широкое использование для изучения разнообразных патологических состояний, в том числе, и заболевания гриппом. Вирусы гриппа А субтипа H5N1, выделенные как от птиц, так и от людей, вызывают у мышей заболевание с глубоким поражением легких без предварительной адаптации [10,11,12].

Целью данной работы явилось исследование особенностей патологических изменений в респираторной ткани экспериментальных животных (мышей), вызванного различными штаммами вируса гриппа A/H5N1.

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 H5N1. В эксперименте использовали следующие штаммы: A/Chicken/Kurgan/05/2005 (ЛД₅₀ при интраназальном заражении составляла $1,1 \pm 0,4 \lg$ ЭИД₅₀); A/Duck/Kurgan/08/2005 (ЛД₅₀ при интраназальном заражении составляла $4,7 \pm 0,6 \lg$ ЭИД₅₀/мл) и A/Chicken/Suzdalka/Nov-11/2005 (ЛД₅₀ при интраназальном заражении составляла $6,7 \pm 0,7 \lg$ ЭИД₅₀/мл) [13]. 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 обезживали 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, обезживали по стандартной методике, заливали в смесь эпона 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 легких мышей выявлено, что через 24 часа после инфицирования штаммом A/Chicken/Kurgan/05/2005 вируса гриппа А/H5N1 сохранялась воздушность альвеол. Часть их заполнена единичными десквамированными альвеолоцитами, эритроцитами, альвеолярными макрофагами, лимфоцитами, небольшим количеством фибрина. На срезах долей легких интраальвеолярные кровоизлияния занимали небольшую площадь. Межалвеолярные перегородки утолщались за счет дистелектаза, отека и переполнения капилляров эритроцитами. В целом, через 24 часа после заражения умеренное снижение

воздушности респираторной ткани за счет интраальвеолярных кровоизлияний приводило к незначительному нарушению вентиляционно-перфузионных функций респираторной ткани легкого. Отмечалась генерализированная реакция сосудистого компартмента, в которой преобладал парез крупных сосудов и альтерация сосудистой стенки.

Через двое суток после заражения животных в респираторном компартменте преобладали небольшие участки дистелектаза, чередующиеся с эмфизематозно расширенными альвеолами, локализованными преимущественно субплеврально. В просветах альвеол накапливалось много эритроцитов, единичные десквамированные эпителиальные клетки, альвеолярные макрофаги, лимфоциты, волокна фибрина. Стенки отдельных альвеол выстилали структуры, соответствующие гиалиновым мембранам. Межальвеолярные перегородки отечны и имеют скопления утолщенных пучков эластических волокон. Капилляры полнокровны, прослеживался стаз эритроцитов в капиллярах. Периваскулярно формировались небольшие очаги воспалительно-клеточной инфильтрации. Среди клеток инфильтрата дифференцировались лимфоциты, плазматические клетки и макрофаги. Таким образом, через двое суток после заражения мышей отмечались дистелектаз респираторной ткани; стаз эритроцитов в капиллярах; кровоизлияния в альвеолы. Развитие заболевания сопровождалось нарастанием проявлений геморрагического синдрома в виде обширных кровоизлияний в просветы альвеол, появления фибриновых тромбов и гиалиновых мембран.

Через трое суток после заражения в области корня легкого появлялись небольшие ателектазы, формировались мелкие очаги воспаления. В респираторной ткани в инфильтрате межальвеолярных перегородок встречались нейтрофильные лейкоциты, особенно много их было в перибронхиальных участках. В просветах альвеол находились эритроциты, десквамированные эпителиоциты, волокна фибрина, единичные альвеолярные макрофаги, лимфоциты и нейтрофилы. Стенки единичных альвеол выстилали гиалиновые мембраны. Таким образом, через трое суток после заражения на фоне прогрессивного снижения воздушности респираторной ткани и сохранения крупных интраальвеолярных кровоизлияний формировались очаги воспалительно-клеточной инфильтрации, выявлены морфологические признаки ДВС-синдрома.

Через 4-5 суток после заражения животных в участках дистелектаза появлялись небольшие очаги мононуклеарной инфильтрации с преимущественно периваскулярной локализацией. Очаги ателектазов возникали одновременно с формированием гиалиновых мембран, сохранялись крупные интраальвеолярные кровоизлияния (рис. 1).

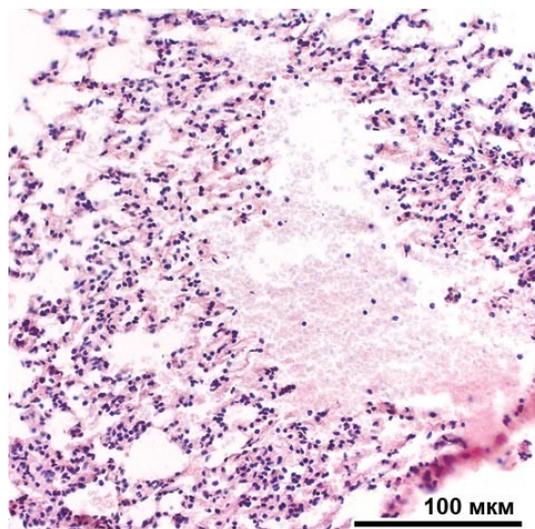


Рис. 1. Патологические изменения респираторной ткани легких после заражения вирусом гриппа H5N1. Крупное кровоизлияние в альвеолы через 4 дня после заражения штаммом A/Chicken/Kurgan/05/2005. Окраска гематоксилином и эозином.

В стенках альвеол локализовались утолщенные пучки эластических волокон, развивался отек и лейкоцитарная инфильтрация с преобладанием лимфоцитов и нейтрофилов. В просветах альвеол накапливались отечная жидкость и фибрин. Учитывая локализацию воспалительно-клеточного инфильтрата преимущественно в межальвеолярных перегородках, можно сделать заключение о развитии интерстициальной пневмонии у мышей, инфицированных штаммом A/Chicken/Kurgan/05/2005 вируса гриппа H5N1.

Через 6 суток после заражения у мышей на фоне развития воспалительной реакции (преобладали перибронхиальные и периваскулярные очаги воспалительно-клеточной инфильтрации) и интраальвеолярных кровоизлияний сохранялись фрагменты гиалиновых мембран, очаги ателектаза (рис. 2). В отдельных альвеолах наблюдались отечная жидкость, отложения фибрина. При наличии пневмонии и признаков отека легкого в респираторной ткани легкого одновременно в бронхах отмечено развитие гнойно-некротического бронхита.

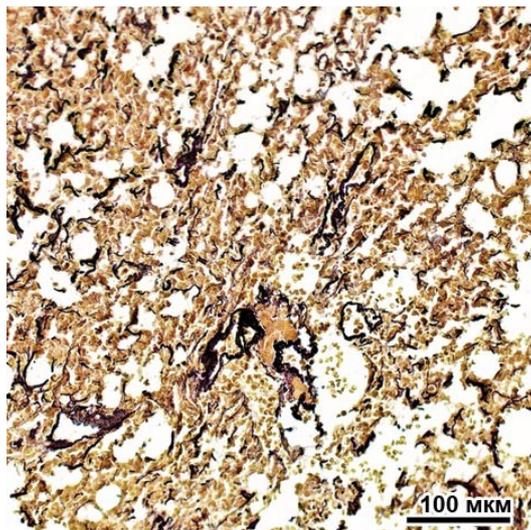


Рис. 2. Патологические изменения респираторной ткани легких после заражения вирусом гриппа H5N1. Участок ателектаза, неравномерное распределение эластических волокон через 6 суток после заражения штаммом A/Chicken/Kurgan/05/2005. Окраска по методу ван Гизона.

Даже через 7-8 суток после заражения в респираторной ткани преобладали крупные периваскулярные кровоизлияния. В просветах альвеол присутствовали единичные альвеолярные макрофаги и лимфоциты, эритроциты, десквамированные клетки, фрагменты отслоившихся гиалиновых мембран, характеризующие фазу разрешения респираторного дистресс-синдрома.

Таким образом, интраназальное заражение штаммом A/Chicken/Kurgan/05/2005 вызывает в респираторном отделе легкого мышей следующие патологические изменения: уменьшение воздушности паренхимы легких с развитием дис- и ателектазов, появление интраальвеолярных кровоизлияний и формирование гиалиновых мембран, выраженных нарушений микроциркуляции и очагов воспаления. Патологические изменения респираторного компартмента в виде расстройства гемодинамики и формирования гиалиновых мембран являются специфичными для повреждения легких вирусом гриппа [13], однако в данном эксперименте с первых суток после заражения животных расстройства кровообращения принимают выраженный характер, развиваются ателектазы, формируются гиалиновые мембраны и отек легкого, появляются признаки ДВС-синдрома. Характерно развитие мелкоочаговой пневмонии уже на третьи сутки эксперимента с последующим нарастанием воспалительных изменений с максимальным их проявлением на 6 сутки.

При патоморфологическом исследовании легких мышей, инфицированных штаммом **A/Duck/Kurgan/08/2005** вируса гриппа H5N1, через 24 часа после заражения выявлено утолщение межальвеолярных перегородок и их инфильтрация лимфоцитами и единичными нейтрофилами в участках дистелектаза и ателектаза. В глубине инфильтрата скапливались базофильные или эозинофильные некротические массы. Участки инфильтрации характеризовали формирование очаговой пневмонии. Просветы воздушных альвеол оптически прозрачны, только в некоторых из них встречались скопления эритроцитов, альвеолярных макрофагов и лимфоцитов, волокна фибрина. Таким образом, уже через 24 часа после заражения отмечалось формирование мелких очагов воспаления с участками некроза.

Через двое суток после заражения животных появлялись крупные интраальвеолярные кровоизлияния. Межальвеолярные перегородки расширялись за счет скоплений утолщенных эластических волокон, умеренной воспалительно-клеточной инфильтрации. В альвеолах находились лимфоциты, альвеолярные макрофаги, нейтрофилы и отечная жидкость. В целом, через двое суток после заражения найдены явления умеренного отека и воспалительно-клеточная инфильтрация стромы, уменьшение воздушности респираторной ткани за счет дис- и ателектазов и интраальвеолярных кровоизлияний, которые соответствуют формированию перибронхиальных, периваскулярных и мелких паренхиматозных очагов воспаления характерных для мелкоочаговой пневмонии с выраженными нарушениями гемодинамики. В этот же период наблюдения отмечалось развитие воспалительных изменений в бронхах.

В ходе 3 - 6 суток эксперимента выявлялись крупные очаговые интраальвеолярные кровоизлияния, и развивалось воспаление преимущественно в перибронхиальной паренхиме легкого (рис. 3).

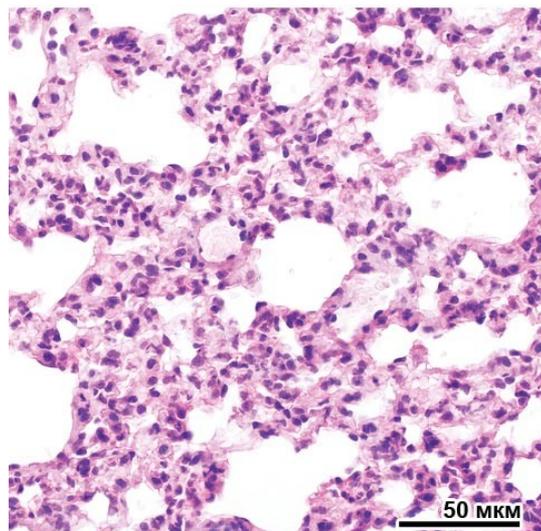


Рис. 3. Патологические изменения респираторной ткани легких после заражения вирусом гриппа H5N1. Воспалительно-клеточная инфильтрация межальвеолярных перегородок через 6 суток после заражения штаммом A/Duck/Kurgan/05/2005. Окраска гематоксилином и эозином.

Через 7 суток после заражения мышей в просветах альвеол находили эритроциты, лимфоциты, альвеолярные макрофаги, десквамированные эпителиальные клетки, волокна фибрина и отечную жидкость. Межальвеолярные перегородки выглядели утолщенными за счет отека и воспалительно-клеточной инфильтрации, здесь скапливались утолщенные эластические волокна. В периваскулярных и перибронхиальных участках воздушность респираторной ткани утрачивалась из-за выраженной инфильтрации полиморфноядерными клетками (рис. 4). По сравнению с 6 сутками эксперимента отмечено формирование крупных очагов пневмонии.

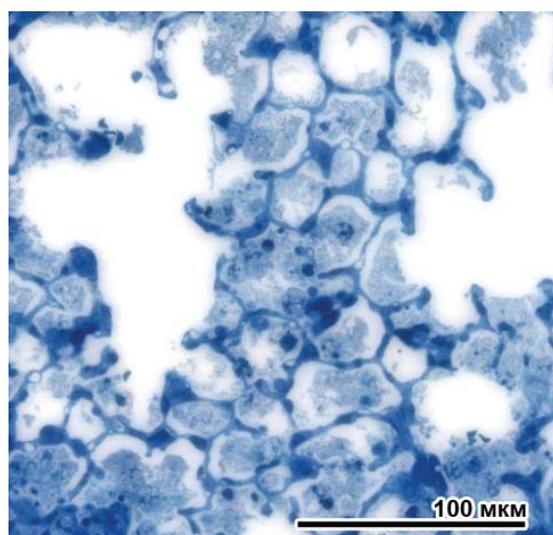


Рис. 4. Патологические изменения респираторной ткани легких после заражения вирусом гриппа H5N1. Фибрин, альвеолярные макрофаги и клеточный детрит в просветах альвеол через 5 суток после заражения штаммом A/Chicken/Kurgan/05/2005. Полутонкий срез. Окраска азуром II.

Через 8 суток после заражения мышей в респираторных отделах легких на фоне крупных интраальвеолярных кровоизлияний, отека легких и очагов воспаления повышалось количество активированных альвеолярных макрофагов.

Таким образом, при интраназальном заражении мышей вирусом штаммом A/Duck/Kurgan/08/2005 в респираторном отделе легкого возникают дис- и алетектазы, а также нарушения микроциркуляции, приводящие к интраальвеолярным кровоизлияниям. Развитие воспалительных изменений с формированием пневмонических очагов происходит с первых суток после инфицирования экспериментальных животных. Воспаление в бронхах и респираторной ткани легких нарастает в динамике, сопровождаясь усилением нарушений кровообращения.

При патоморфологическом исследовании легких мышей, инфицированных штаммом A/Chicken/Suzdalka/Nov-11/2005 вируса гриппа H5N1, через 24 часа после заражения выявлено, что в отдельных альвеолах скапливались отечная жидкость, группы эритроцитов, единичные лимфоциты, деструктивно измененные клеточные элементы. В участках крупных интраальвеолярных кровоизлияний локализовались волокна фибрина. Просветы капилляров переполнялись эритроцитами, прослеживалась их агрегация. У отдельных животных в респираторной ткани появлялись небольшие очаги воспалительно-клеточной инфильтрации: периваскулярно расположенные альвеолы заполнялись гранулоцитами, утолщенные межальвеолярные перегородки инфильтрировались полиморфноядерными клетками. Появлялось много коротких утолщенных пучков эластических волокон в стенках альвеол. Таким образом, уже через 24 часа после заражения снижалась воздушность респираторной ткани легких, формировались мелкие очаги пневмонии. Нарушения кровообращения проявлялись в полнокровии капилляров с агрегацией и сладжем эритроцитов, развитии интраальвеолярных, периваскулярных и перибронхиальных кровоизлияний, выраженном отеке стромы и накоплении отечной жидкости в просветах альвеол.

Через двое суток после заражения мышей воздушность респираторной ткани еще более снижалась за счет формирования крупных очагов воспалительно-клеточной инфильтрации. Среди клеток инфильтрата преобладали нейтрофильные лейкоциты,

между которыми находились единичные эозинофилы. Очаги пневмонии локализовались преимущественно вокруг сосудов и бронхов. В участках ателектаза просматривались некротические массы и деструктурированные лейкоциты. Интраальвеолярные кровоизлияния распределялись неравномерно, наряду с эритроцитами в просветах альвеол присутствовали альвеолярные макрофаги, лимфоциты, гранулоциты и десквамированные альвеолоциты, волокна фибрина. В участках крупных кровоизлияний нарушалась целостность стенок альвеол, отмечены альтеративные изменения сосудов. В целом, через двое суток после заражения экспериментальных животных в респираторном компартменте выявляли дис- и ателектаз респираторной ткани и множественные очаги воспалительно-клеточной инфильтрации. Стаз эритроцитов в капиллярах приводил к снижению снабжения ткани кислородом, накоплению продуктов распада и гибели альвеолоцитов. Появлялись кровоизлияния в альвеолы, развивалась дистония сосудистого русла (парез венозного и спазм артериальных участков), венозное полнокровие.

В течение 3-5 суток после заражения животных воздушность респираторной ткани оставалась неравномерно сниженной. В субплевральных участках альвеолы эмфизематозно расширялись. Интраальвеолярные кровоизлияния распределялись в ткани неравномерно, сопровождалась разрывом стенок альвеол. Воспалительно-клеточная инфильтрация межальвеолярных перегородок представлена в основном лимфоцитами, просматривались единичные макрофаги и нейтрофилы. Обращало на себя внимание повышенное количество эозинофилов. Подобное увеличение количества эозинофильных лейкоцитов в легких описано Н.Танакэ с соавт. (2003) [14] при инфицировании мышей вирусами гриппа H5N1 штаммов A/Hong Kong/156/97 и A/Hong Kong/483/97. Очаги воспалительно-клеточной инфильтрации паренхимы легкого занимали значительные участки паренхимы легкого. Через 6-7 суток после заражения воздушность респираторной ткани оставалась пониженной. Единичные альвеолы содержали эритроциты и отечную жидкость. В участках ателектаза отмечалась воспалительно-клеточная инфильтрация межальвеолярных перегородок, скопление мононуклеаров и бластных клеток в просветах сосудов и капилляров, уплотнение пучков эластических волокон. Очаги воспалительно-клеточной инфильтрации респираторной ткани имели различные размеры. В участках пневмонии просветы альвеол заполнены преимущественно нейтрофилами. В отдельных случаях воспаление

носило сливной характер и занимало до половины доли легкого (рис. 5). На фоне очагов воспаления просматривались альвеолы, выстланные гиалиновыми мембранами.

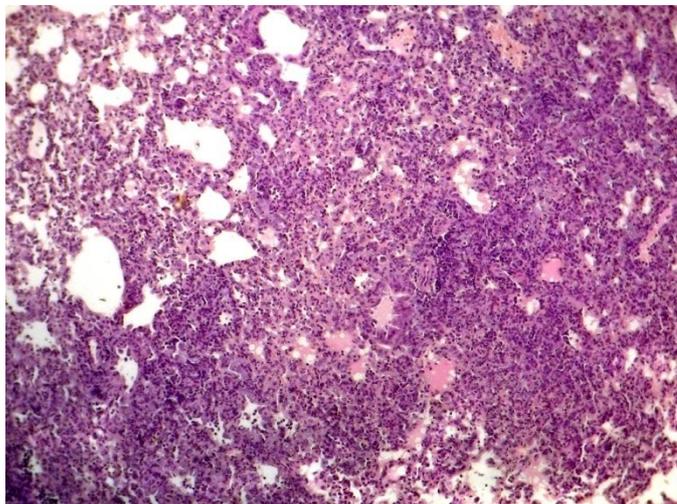


Рис. 5. Патологические изменения респираторной ткани легких после заражения вирусом гриппа H5N1. Интенсивная воспалительно-клеточная инфильтрация межальвеолярных перегородок через 6 суток после заражения штаммом A/Chicken/Suzdalka/Nov-11/2005. Окраска гематоксилином и эозином.

Через 8 суток после заражения животных в респираторных отделах легких мышей преобладали крупные интраальвеолярные кровоизлияния. На значительном протяжении субплеврально располагались эмфизематозно расширенные альвеолы, но даже в очагах эмфиземы сохранялись мелкие участки воспаления и воспалительно-клеточная инфильтрация межальвеолярных перегородок, что свидетельствовало о развитии эмфиземы на фоне пневмонии.

Таким образом, при заражении мышей штаммом A/Chicken/Suzdalka/Nov-11/2005 в респираторном отделе легкого происходит развитие дис- и алетектазов, появление интраальвеолярных кровоизлияний и формирование гиалиновых мембран (на 5 сутки), отмечаются выраженные нарушения микроциркуляции, нарушение гистоархитектоники соединительнотканых волокон, развитие воспалительных изменений начиная с первых суток после заражения. Пневмония в первые сутки после заражения носит мелкоочаговый, но уже со вторых суток начинает принимать сливной характер. Обращает на себя внимание то, что в состав воспалительно-клеточного инфильтрата входит большое количество эозинофилов, а в участках ателектаза прослеживаются очаги некроза. Кроме этого, выявленные изменения сопровождаются с первых суток

эксперимента развитием воспаления в воздухопроводящем компартменте легкого, появлением признаков ДВС-синдрома и выраженными нарушениями гемодинамики, мукоидным набуханием стенок сосудов и их дистонией. Следует отметить отсутствие признаков присоединения вторичной инфекции.

Изучение особенностей патологического процесса в респираторной ткани мышей, вызванного штаммами вируса гриппа А/Н5N1, обладающими разной патогенностью для этого вида животных, показало, что, несмотря на определенные отличия в степени выраженности и времени возникновения отдельных структурных изменений, прослеживаются закономерности, характерные для исследуемой инфекции. У экспериментальных животных, зараженных вирусом гриппа А/Н5N1, в респираторном отделе легких одновременно развиваются несколько патологических процессов: выявляются морфологические признаки синдрома дыхательных расстройств, воспаления и расстройств гемодинамики, включающие морфологические эквиваленты синдрома ДВС. В первую очередь следует отметить раннее развитие признаков воспаления (пневмонии).

Развитие первичной вирусной пневмонии при гриппозной инфекции представляет собой особую проблему. Принято считать, что пневмония является относительно редким осложнением гриппа и в большинстве случаев развивается при вторичном инфицировании бактериальной микрофлорой [14,15]. Однако при инфицировании людей вирусом гриппа А субтипа Н5N1 заболевание отличается тяжестью клинических проявлений, связанных именно с развитием первичной вирусной пневмонии и респираторного дистресс-синдрома [15]. Аналогичные данные получены при экспериментальном инфицировании вирусом гриппа А/Н5N1 обезьян, у которых развивался острый респираторный дистресс-синдром и лихорадка, ассоциированные с некротической интерстициальной пневмонией [9]. В настоящем эксперименте появление воспалительно-клеточной инфильтрации, начиная с первых суток заболевания при заражении вирусом гриппа птиц штаммами А/Duck/Kurgan/08/2005 и А/Chicken/Suzdalka/Nov-11/2005, также свидетельствует о первично-вирусном характере выявленных изменений. Особенностью развившейся первичной вирусной пневмонии при заражении мышей вирусом гриппа птиц Н5N1 являлось ее быстрое прогрессирование.

Известно, что при респираторных инфекциях общие неспецифические изменения, как и при других инфекционных заболеваниях, заключаются в возникновении дистрофических процессов, а также расстройствах кровообращения [16]. 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 [1,17,18]. Дистрофические изменения альвеолярного эпителия в ходе эксперимента варьировали по степени выраженности, отмечалось формирование очагов некроза в респираторной ткани. Известно, что поражение альвеолярного эпителия при гриппе происходит в результате комбинации прямого цитолитического эффекта и непрямого токсического действия вирусной инфекции [19].

Наличие выстилающих альвеолы гиалиновых мембран, отечной жидкости, эритроцитов и волокон фибрина в просветах альвеол мышей, зараженных вирусом гриппа А/Н5N1, расценивались как морфологические признаки респираторного дистресс-синдрома. Подобные изменения в альвеолах были описаны при гриппе у людей [20, 21]. В респираторной ткани у заболевших животных происходило повреждение аэрогематического барьера, приводящее к накоплению отечной жидкости в альвеолах за счет повышения проницаемости эндотелия капилляров. Сама отечная жидкость и сформированные гиалиновые мембраны блокировали поступление кислорода в организм, а прилежащие альвеолы – спадались, еще больше усиливая дыхательную недостаточность.

При любых инфекционных заболеваниях и, в частности, при гриппе существенное значение в танатогенезе придается нарушениям кровообращения и развитию ДВС-синдрома. При гриппе действие вирусов и продуктов метаболически-протеолитических процессов на стенку сосудов приводит к микроциркуляторным нарушениям, проявляющихся спазмом капилляров с последующей дилатацией, стазами, тромбозами, повышением проницаемости сосудистой стенки и появлением микродиapedезных кровоизлияний [22,23]. Тромбообразование происходит в результате выраженного венозного застоя и нарушений микроциркуляции в виде агрегации эритроцитов, затрудняющих и останавливающих кровотоки. В частности, развитие ДВС-синдрома в респираторном компартменте легких при заражении животных тремя штаммами вируса гриппа А/Н5N1 характеризовалось стазом и агрегацией эритроцитов с их деформацией

и изменением тинкториальных свойств, расслоением крови на эритроциты и плазму в просвете сосудов, выпадением в просвете сосудов и альвеол свободно лежащих нитей фибрина, а также формированием тромбов различного характера. Эти изменения сопровождались интерстициальным отеком и внутриаальвеолярными кровоизлияниями. Фактически, в настоящем исследовании выявлены все основные патоморфологические признаки фазы гиперкоагуляции синдрома ДВС, а именно: внутрисосудистая коагуляция, микротромбы, геморрагии и некрозы участков респираторной ткани.

Следует обратить внимание и на присутствие структурных признаков реорганизации соединительной ткани межальвеолярных перегородок, которые проявлялись в виде значительного утолщения эластических волокон и исчезновения их извитости. Компактные скопления эластики отмечались не только в очагах ателектаза, но и распределялись диффузно в паренхиме легкого.

Таким образом, при исследовании особенностей патологического процесса, вызванного вирусом гриппа птиц, в респираторной ткани экспериментальных животных выявлены следующие патоморфологические признаки: раннее развитие первичной вирусной пневмонии и респираторного дистресс-синдрома, этапность развития патологического процесса (респираторный дистресс синдром осложняется развитием пневмонии или синдром дыхательных расстройств и вирусная пневмония развиваются одновременно), а также выраженными нарушениями гемодинамики (ДВС-синдром) и появлением признаков интерстициального фиброза. Полученные данные позволяют предполагать стереотипность патологических изменений в респираторном компартменте легких мышей, зараженных различными штаммами вируса гриппа А/Н5N1.

Список литературы

1. Цинзерлинг А.В., Цинзерлинг В.А. Современные инфекции. Патологическая анатомия и вопросы патогенеза. С-Петербург, 2002.
2. Chan P. Outbreak of avian influenza A (H5N1) virus infection in Hong Kong in 1997. Clin. Infect. Dis. 2002, 1: 58-64.
3. Roberts H., Lim W.S. Viral lung infections and the potential for a human pandemic. Medicine. 2008, 36: 291-294.

4. Horimoto T., Kawaoka Y. Influenza: lessons from past pandemics, warnings from current incidents. *Nat. Rev. Microbiol.* 2005, 3: 591-600.
5. Соминина А.А., Сорокин Е.В., Царева Т.Р., Коренько И.Е. Вирус гриппа А (H5N1) как один из вероятных возбудителей предстоящей пандемии. Цитокины и воспаление. 2006, 1: 3-9.
6. 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, 351: 472-477.
7. 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, 279: 393- 396.
8. Агафонов А.П., Демина О.К., Шиков А.Н. и др. Вирус гриппа птиц (H5N1) // Вакциноуправляемые респираторные вирусные инфекции. Грипп, корь, краснуха, эпидемический паротит / Под ред. И.Г.Дроздова. – Новосибирск, 2008.
9. Rimmelzwaan G.F., Kuiken T., van Amerongen G. et al. Pathogenesis of influenza A (H5N1) virus infection in primate model. *J. Virol.* 2001, 75: 6687-6691.
10. Gao P., Watanabe S., Ito T. et al. Biological heterogeneity, including systemic replication in mice, of H5N1 influenza A virus isolated from humans in Hong Kong. *J. Virol.* 1999, 73: 3184-3189.
11. Lu X., Tumpey T.M., Morken T. et al. A mouse model for the evaluation of pathogenesis and immunity to influenza A (H5N1) viruses isolated from humans. *J. Virol.* 1999, 73: 5903-5911.
12. Dybing J.K., Schultz-Cherry K.S., Swayne D.E. et al. Distinct pathogenesis of Hong Kong H5N1 viruses in mice compared to that of other highly pathogenesis H5 avian influenza viruses. *J. Virol.* 2000, 74: 1443-1450.
13. 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.
14. Tanaka H., Park C., Ninomiya A. et al. Neurotropism of the 1997 Hong Kong H5N1 influenza virus in mice. *Vet. Microbiology.* 2003, 95: 1-13.
15. Цинзерлинг А.В. Этиология и патологическая анатомия острых респираторных инфекций. Л.: Медицина, 1977.
16. Bay A., Etlik O., Oner A.F. et al. Radiological and clinical course of pneumonia in patients with avian influenza H5N1. *Eur. J. Radiol.* 2007, 61: 245-250.

17. 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, 171: 1215-1223.
18. 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, 7: 318-328.
19. Bruder D., Srikiatkachorn A., Enelow R.I. Cellular immunity and lung injury in respiratory virus infection. *Viral. Immunol.* 2006, 19: 147-155.
20. Ware L.B., Matthay M.A. The acute respiratory distress syndrome. *N. Engl. J. Med.* 2000, 342: 1334-1349.
21. Taubenberger J.K., Reid A.H., Lourens R.M. et al. Characterization of the 1918 influenza virus polymerase genes. *Nature.* 2005, 437: 889-893.
22. Цинзерлинг А.В., Анисимова Ю.Н., Иоакимова Н.В. Острые респираторные инфекции у умерших детей и роль ДВС-синдрома при этих заболеваниях. *Арх. патол.* 1990, 6: 7-12.
23. Осидак Л.В., Жилинская И.Н., Дринеvский В.П. и др. Новый этиотропный комплекс для лечения гриппа. *Детские инфекции.* 2004, 4: 54-57.