 10.46235/1028-7221-17137-MCO

ТУЧНЫЕ КЛЕТКИ ЛЕГКИХ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ВОЗДЕЙСТВИИ ГЛИЦЕРИН-ПРОПИЛЕНГЛИКОЛЕВОЙ КУРИТЕЛЬНОЙ СМЕСИ

Арташян О. С. [1, 2],
Ярема О. П. [2]

[1] Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Института иммунологии и физиологии Уральского отделения Российской академии наук (ИИФ УрО РАН).
[2] Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина».

 ISSN 1028-7221 (Print)
ISSN 2782-7291 (Online)

10.46235/1028-7221-17137-MCO

MAST CELLS OF THE LUNGS DURING EXPERIMENTAL EXPOSURE TO GLYCERIN-PROPYLENE GLYCOL SMOKING MIXTURE

Artashyan O. S. [a, b],
Yarema O. P. [b]

[a] Institute of Immunology and Physiology of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences.
[b] Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "Ural Federal University named after the First President of Russia B.N. Yeltsin".

ISSN 1028-7221 (Print)
ISSN 2782-7291 (Online)

 10.46235/1028-7221-17137-MCO

Резюме

В последнее время помимо традиционных никотинсодержащих курительных смесей - табачных изделий или сигарет, стали популярные альтернативные методы курения, основанные на нагревании специальной жидкости - вейп, содержащие глицерин и пропиленгликоль. Действие курительных смесей для вейпа на легкие, на сегодняшний день, остается неизученным. Возможно, в патогенезе этих процессов участвуют тучные клетки, как обязательный компонент микроокружения дыхательных путей. Цель работы – изучение влияния на тучные клетки легких крыс глицерин-пропиленгликолевой курительной смеси. Эксперимент был проведен на крысах линии Wistar. Животных помещали в ингаляционную камеру, где ежедневно по 1 часу в течение 3 месяцев крысы подвергались воздействию: никотинсодержащей курительной смеси (контроль), курительной смеси для вейпа (опытная группа); группа сравнения – интактные крысы. Гистологическими методами проводили оценку общего состояния легочной ткани, с помощью толуидинового синего выявляли тучные клетки, с последующим их типированием. Рассчитывали коэффициент дегрануляции и средний гистохимический коэффициент. Статистическую обработку проводили с помощью критерия Манна-Уитни (* – при $p < 0.05$ – различия достоверны). Эксперимент показал, что после 3 месяцев воздействия в легких наблюдаются патологические изменения: фиброз стенок бронхов, лимфоцитарно-лейкоцитарные инфильтрации, образование булл, сладж-феномен в сосудах. Воздействие и никотинсодержащей и глицерин-пропиленгликолевой курительных смесей вызывает однонаправленные изменения в дыхательных путях, которые выражаются в развитии воспалительных процессов и ремоделировании тканей. При воздействии курительных смесей тучные клетки в легких неправильной формы, вытянутые или веретеновидные. Популяция тучных клеток в легких реагирует повышением функциональной активности, независимо от состава

 ISSN 1028-7221 (Print)
ISSN 2782-7291 (Online)

10.46235/1028-7221-17137-MCO

курительной смеси. Длительное воздействие глицерин-пропиленгликолевой курительной смеси приводит к увеличению числа общего количества тучных клеток, что расценивается как долгосрочная мера со стороны микроокружения, свидетельствующая о более весомом негативном влиянии данной курительной смеси.

Ключевые слова: тучные клетки, легкие, сигареты, вейп, курение.

ISSN 1028-7221 (Print)
ISSN 2782-7291 (Online)

 10.46235/1028-7221-17137-MCO

Abstract

Recently, in addition to traditional nicotine-containing smoking mixtures such as tobacco products or cigarettes, alternative smoking methods based on heating a special liquid, vape, containing glycerin and propylene glycol, have become popular. The effect of smoking vaping mixtures on the lungs, to date, remains unexplored. It is possible that mast cells are involved in the pathogenesis of these processes, as an essential component of the microenvironment of the respiratory tract. The aim of the work was to study the effect of glycerin-propylene glycol smoking mixture on rat lung mast cells. The experiment was conducted on Wistar rats. The animals were placed in an inhalation chamber, where the rats were exposed daily for 1 hour for 3 months to: nicotine–containing smoking mixture (control), smoking mixture for vaping (experimental group); comparison group - intact rats. Histological methods were used to assess the general condition of the lung tissue, and mast cells were detected using toluidine blue, followed by their typing. The degranulation coefficient and the average histochemical coefficient were calculated. Statistical processing was performed using the Mann-Whitney criterion (* – at $p < 0.05$ – the differences are significant). The experiment showed that after 3 months of exposure, pathological changes are observed in the lungs: fibrosis of the bronchial walls, lymphocytic-leukocytic infiltrations, bull formation, and a vascular sludge phenomenon. Exposure to both nicotine-containing and glycerin-propylene glycol smoking mixtures causes unidirectional changes in the respiratory tract, which are expressed in the development of inflammatory processes and tissue remodeling. When exposed to smoking mixtures, mast cells in the lungs are irregularly shaped, elongated or fusiform. The mast cell population in the lungs reacts by increasing functional activity, regardless of the composition of the smoking mixture. Prolonged exposure to a glycerin-propylene glycol smoking mixture leads to an increase in the total number of mast cells, which is regarded as a long-term measure by the microenvironment, indicating a more significant negative effect of this smoking mixture.

 ISSN 1028-7221 (Print)
ISSN 2782-7291 (Online)

10.46235/1028-7221-17137-MCO

Keywords: mast cells, lungs, cigarettes, vape, smoking.

ISSN 1028-7221 (Print)
ISSN 2782-7291 (Online)

 10.46235/1028-7221-17137-MCO

1 **Введение**

Употребление табака является вторым по значимости фактором риска, ведущим к смертности и инвалидизации, для мужчин и шестым для женщин на 2019 год [5]. Тем не менее, в России на 2022 год, по данным Всероссийского центра изучения общественного мнения, курит 33% граждан, то есть порядка 48,5 миллиона человек.

В последнее время помимо традиционных никотинсодержащих курительных смесей (НКС) - табачных изделий или сигарет, стали популярны методы курения, основанные на нагревании специальной жидкости, превращающих ее в аэрозоль, который и вдыхает человек. Жидкости всегда в своей основе имеют растворители (глицерин, пропиленгликоль), к ним дополнительно добавляют ароматизаторы и никотин, однако есть и безникотиновые смеси. Устройства, работающие по такому принципу, получили название вейп (от англ. vapour «пар») или электронные сигареты. Вейп активно рекламируется как безопасная замена сигаретам или вспомогательное средство для отказа от курения, хотя на сегодняшний день, по данным ВОЗ, нет убедительных данных об эффективности такой «терапии». Люди употребляют вейп ради развлечения, вкуса, эксперимента, замены обычных сигарет и из-за социального давления [4]. В силу большого разнообразия электронных сигарет и составов курительных смесей (КС) для них влияние вейпа на дыхательную систему и организм человека до конца не исследовано. Существуют данные о крайне неблагоприятном влиянии КС для вейпа (ВКС) на человека, включая и летальные исходы [2,3]. Возможную роль в этих процессах играют тучные клетки (ТК) легких, как обязательный компонент их микроокружения. Как известно, ТК участвуют в развитии патологических воспалительных процессов и в ремоделировании тканей. Цель работы - изучение влияния на ТК легких крыс глицерин-пропиленгликолевой ВКС.

Материалы и методы

 ISSN 1028-7221 (Print)
ISSN 2782-7291 (Online)

Исследование проводилось на самках крыс линии Wistar, в возрасте 4 месяцев. Животные были получены из вивария ИИФ УрО РАН. Все животные предварительно прошли карантин. Животных помещали в ингаляционную камеру, где ежедневно по 1 часу в течение 3 месяцев крысы подвергались воздействию следующих КС: в качестве контроля – НКС - табачный дым, 60 мг/м^3, n=9; КС для вейпа (ВКС) – 30% пропиленгликоль / 70% глицерин, 20 мг/м^3, n=9. Группа сравнения – интактные крысы (ИК), n=9. По окончании каждой серии экспериментов собирался гистологический материал легких. Выведение животных из эксперимента производилось спустя 12 недель после начала путем передозировки диэтилового эфира.

Для оценка морфофункционального состояния тканей легких и популяции ТК были проведены гистологические исследования легких. По стандартной схеме изготавливали препараты для дальнейшего микроскопирования. Было выполнено окрашивание гематоксилином и эозином, также проводилось окрашивание толуидиновым синим для идентификации ТК. Легкие исследовались на наличие патологических признаков: наличие фиброза, клеточных инфильтраций, сладж-комплексов в сосудах, оценивалось количество сосудов и форма альвеол. Также подсчитывали количество ТК, оценивали их морфологию и локализацию. ТК типировали по содержанию гранул в цитоплазме, характеру их распределения и дегрануляции. Определяли синтетическую активность, вычисляя средний гистохимический коэффициент (СГК), и дегрануляционную активность, вычисляя коэффициент дегрануляции (КД) [1].

Математический анализ и статистическая оценка результатов производился в программах STATISTICA 13.3, StatSoft Inc., IBM SSPS Statistics 25 и при помощи языка программирования R. Для оценки достоверности различий между данными использовался критерий Манна-Уитни, различия считались достоверными при $p < 0,05$. Для оценки достоверности корреляции между данными был использован критерий

Спирмана, корреляции считались достоверными при $p < 0,05$. Для исключения ошибок первого рода при исследовании корреляции был использован метод Бенджамина-Хохберга, данные считались достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Длительное воздействие НКС и ВКС вызывает однонаправленные изменения, которые приводят к развитию воспалительного процесса и структурным перестройкам ткани легких (Таблица 1). В группе с воздействием ВКС данные изменения носят более выраженный характер, по сравнению с группой, подвергавшейся действию НКС. Вероятно, это происходит в результате того, что компоненты пара ВКС конденсируются на дыхательных путях и являются длительное время раздражающим фактором.

Таблица 1. Оценка изменений легочной ткани и функциональной активности популяции тучных клеток легких крыс после воздействия КС.

Table 1. Assessment of changes in lung tissue and functional activity of rat lung mast cell population after exposure to SM

ТК дыхательных путей характеризуются большой гетерогенностью из-за обилия различных анатомических областей и сред. В ходе работы была изучена популяция ТК соединительнотканного типа в легких экспериментальных животных. Эти клетки более долгоживущие, по сравнению с ТК слизистого типа, и играют значительную регуляторную роль, участвуют в поддержании гомеостаза.

В норме в легких крыс ТК овальные или округлые по форме, чаще встречаются клетки с бледной окраской с малой насыщенностью гранулами. У экспериментальных животных клетки по форме встречаются удлиненные или сильно вытянутые. В локализации между группами не было выявлено существенных различий. ТК встречаются около кровеносных сосудов, в стенках бронхов, в плевре, реже наблюдаются в паренхиме легких.

10.46235/1028-7221-17137-MCO

Общая синтетическая активность достоверно увеличивается и в группе НКС, и в группе ВКС по сравнению с ИК. Дегрануляционная активность также значительно увеличивается в обеих экспериментальных группах. Увеличение же общего количества ТК фиксируется лишь в группе ВКС, что может свидетельствовать о более сильном негативном воздействии данной КС на ткани дыхательных путей.

Вышеприведенные морфометрические данные свидетельствуют о функциональной активации ТК в ответ на негативное воздействие НКС и ВКС. ТК начинают интенсивно формировать гранулы с медиаторами, выделять их в межклеточное пространство. Последние, через воздействие на клетки-мишени, играют роль в формировании структурных изменений в легких, которые касаются микроциркуляторного русла, иммунных и соединительнотканных компонентов. Эта гипотеза была подтверждена проведенным корреляционным анализом (Таблица 1). Можно говорить о существовании корреляции между развитием патологических процессов в легких и активностью ТК при воздействии КС. Увеличение СГК коррелирует с увеличением толщины бронхов, а увеличение КД - практически со всеми изменениями в легочной ткани.

Рисунок 1. Структурные изменения в тканях легких и реакция популяции легочных ТК при воздействии НКС и ВКС.

Figure 1. Structural changes in lung tissues and the response of the lung mast cells population under the influence of NSM and VSM.

ТК, через выделение соответствующих медиаторов, влияют на наблюдаемые морфологические изменения легочной ткани (см. рисунок 1). Так, одно из главных веществ ТК гистамин, а также химаза, триптаза, VEGF, способствуют расширению сосудов, увеличению проницаемости капилляров и ангиогенезу. Увеличение количества сосудов наблюдается в обеих

ISSN 1028-7221 (Print)
ISSN 2782-7291 (Online)

 10.46235/1028-7221-17137-MCO

экспериментальных группах. Секретируемые ТК PAF, PDGF вызывают активацию тромбоцитов, что способствует возникновению агрегации эритроцитов и других форменных элементов (сладж-феномену). Увеличение проницаемости позволяет иммунным клеткам проще проникать в ткани. Протеазы ТК усиливают рекрутинг лейкоцитов. Интерлейкины (IL - 1, 2, 3, 5, 15 и др.), TNF-α, лейкотриен B4, продуцируемые ТК, имеют провоспалительный характер действия, привлекают гранулоциты, способствуют пролиферации и активации иммунных клеток. Так, мы отмечаем значительно большие по площади, в сравнении с островками лимфоидной ткани бронхов (BALT) интактных животных, очаги лимфоцитарно-лейкоцитарной инфильтрации при воздействии ВКС. В развитии фиброза также играют роль ТК – фактор роста TGF-β, IL-6, выделяемые ими, стимулируют пролиферацию фибробластов и отложение коллагена [6]. Таким образом, большинство медиаторов ТК усиливаю патологические изменения, наступающие при длительном воздействии КС.

Выводы

1. Воздействие и никотинсодержащей и глицерин-пропиленгликолевой КС вызывает однонаправленные изменения в дыхательных путях, которые выражаются в развитии воспалительных процессов и ремоделировании тканей легких.

2. Популяция ТК в легких реагирует повышением функциональной активности независимо от состава курительной смеси. Однако длительное воздействие глицерин-пропиленгликолевой курительной смеси приводит еще и к увеличению числа ТК в ткани, что может расцениваться как долгосрочная мера со стороны микроокружения, свидетельствующая о более весомом негативном влиянии данной курительной смеси.

Работа выполнена в рамках государственного задания ИИФ УрО РАН (Регистрационный номер НИОКТР № 122020900136–4) с использованием оборудования ЦКП ИИФ УрО РАН.

 ISSN 1028-7221 (Print)
ISSN 2782-7291 (Online)

10.46235/1028-7221-17137-MCO

Благодарности

Выражаем благодарности Федотикову Евгению Романовичу за помощь в проведении эксперимента и конструирование ингаляционной камеры.

ISSN 1028-7221 (Print)
ISSN 2782-7291 (Online)

10.46235/1028-7221-17137-MCO

ТАБЛИЦЫ

Таблица 1. Оценка изменений легочной ткани, функциональной активности популяции ТК легких крыс после воздействия КС и оценка корреляции между данными параметрами.

Table 1. Assessment of changes in lung tissue, functional activity of the rat lung MC population after exposure of SM and assessment of the correlation between these parameters.

Оценка изменений легочной ткани и функциональной активности популяции ТК легких крыс после воздействия КС. Значения представлены медианами с абсолютным медианным отклонением. Assessment of changes in lung tissue and functional activity of rat lung MC population after exposure of SM. The values are represented by medians with an absolute median deviation.			
Оцениваемый признак Evaluated feature	ИК IR	НКС NSM	ВКС VSM
Процентная выраженность изменения формы альвеол, % Percentage severity of alveolar shape changes, %	0	40*±12,14	25*±13,33
Толщина стенки бронха, мкм Bronchial wall thickness, μm	23,88±4,90	51,50*±17,45	74,60*±14,48
Площадь клеточной инфильтрации, мм^2/ 1 мм^2	0,0006±0,0005	0,0036*±0,0086	0,0239*,**±0,005

ISSN 1028-7221 (Print)
ISSN 2782-7291 (Online)

10.46235/1028-7221-17137-MCO

The area of cellular infiltration, mm^2/ 1 mm^2			
Количество участков инфильтрации, шт/ 1 $мм^2$ The number of infiltration sites in 1 mm^2	0,1156±0,013	0,4839*±0,196	0,4688*±0,110
Процентная выраженность сладж-комплексов, % The percentage of sludge complexes, %	0±3,58	43*±20,1	57*±11,83
Количество средних сосудов (d = 20-70 мкм), шт/ 1 $мм^2$ The number of medium vessels (d = 20-70 μm) in 1 mm^2	0,38±0,11	0,82*±0,19	0,65±0,13
Количество мелких сосудов (d = 0-20 мкм) , шт/ 1 $мм^{2-}$ The number of small vessels (d = 0-20 μm) in 1 mm^2	1,68±0,34	2,70*±0,74	2,26±0,38
Общее количество ТК, шт/ 0,1 $мм^2$ Total number of MC in 0.1 mm^2	5,66±3,98	5,66±3,69	9,43*,**±3,53
Значение СГК	1,01±0,09	1,45*±0,19	1,55*±0,12

ISSN 1028-7221 (Print)
ISSN 2782-7291 (Online)

10.46235/1028-7221-17137-MCO

The value of AHC			
Значение КД The value of CD	0,58±0,03	0,84*±0,04	0,85*±0,03

Оценка корреляции между изменениями в легких и активностью ТК Evaluation of the correlation between changes in the lungs and MC activity							
Параметр	Коэффициент корреляции						
СГК ТК AHC of MC	-	0,68	-	0,64	0,60	-	-
Параметр изменения легочной ткани Parameter of lung tissue change	Изменение формы альвеол Alveolar shape change	Площадь участков инфильтрации The area of the infiltration sites	Количество участков инфильтрации The number of the infiltration sites	Фиброз стенки бронха Bronchial wall fibrosis	Наличие сладж-комплексов The presence of sludge complexes	Количество средних сосудов The number of medium vessels	Количество мелких сосудов The number of small vessels
КД ТК CD of MC	0,69	0,50	0,65	0,48	0,54	0.54	0.51

Примечание – * - значения группы достоверно отличаются от значений группы ИК; по критерию Манна-Уитни p <0,05, ** - значения группы достоверно отличаются от значений группы НКС; по критерию Манна-Уитни p <0,05.

ISSN 1028-7221 (Print)
ISSN 2782-7291 (Online)

10.46235/1028-7221-17137-MCO

Note – * - the values of the group significantly differ from the values of the IR group; according to the Mann-Whitney criterion, $p < 0.05$, ** - the values of the group significantly differ from the values of the NSM group; according to the Mann-Whitney criterion, $p < 0.05$.

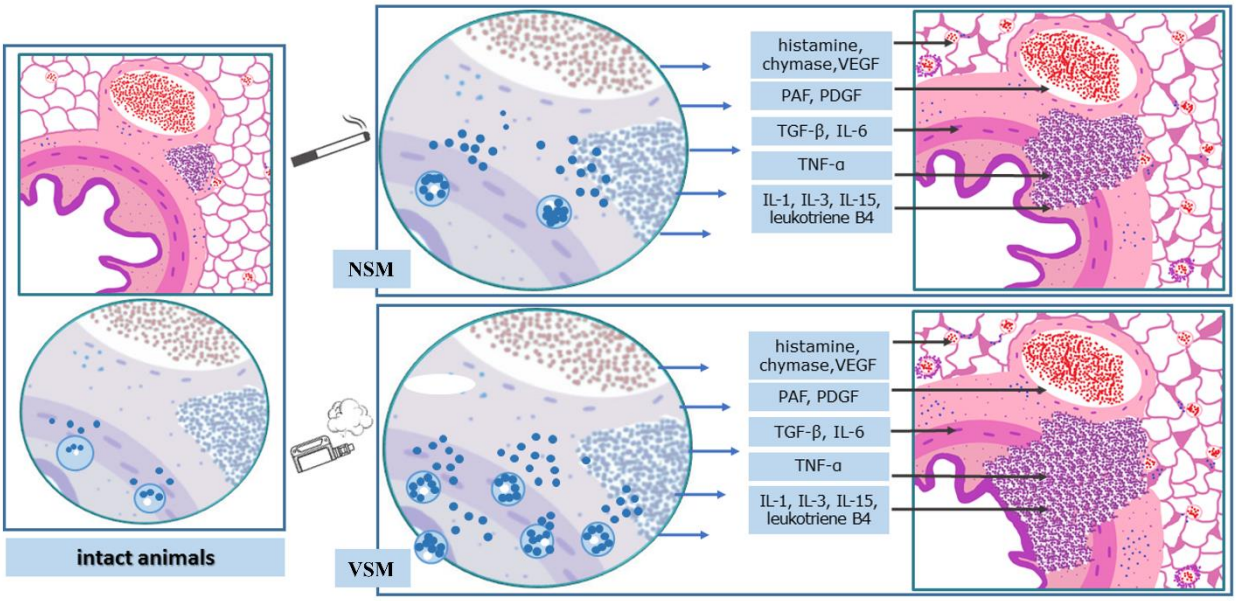
ISSN 1028-7221 (Print)
ISSN 2782-7291 (Online)

10.46235/1028-7221-17137-MCO

РИСУНКИ

Рисунок 1. Структурные изменения в тканях легких и реакция популяции легочных ТК при воздействии НКС и ВКС.

Figure 1. Structural changes in lung tissues and the response of the lung mast cells population under the influence of NSM and VSM (scheme).



ISSN 1028-7221 (Print)
ISSN 2782-7291 (Online)

 10.46235/1028-7221-17137-MCO

ТИТУЛЬНЫЙ ЛИСТ_МЕТАДАННЫЕ

Блок 1. Информация об авторе ответственном за переписку

Арташян Ольга Сергеевна, канд. биол. наук, ст. науч. сотрудник лаборатории иммунофизиологии и иммунофармакологии Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института иммунологии и физиологии Уральского отделения Российской академии наук (ИИФ УрО РАН);
адрес: 620049, г. Екатеринбург, ул. Первомайская, 106;
телефон: 8(343)374-00-70;
e-mail: artashyan@inbox.ru
Artashyan Olga Sergeevna, PhD, senior researcher of the laboratory of immunophysiology and immunopharmacology of Institute of Immunology and Physiology;
address: Ural Branch of RAS, 620049 Yekaterinburg, Pervomayskaya street, 106;
telephone: 8(343)374-00-70;
e-mail: artashyan@inbox.ru

Блок 2. Информация об авторах

Ярема Ольга Павловна, лаборант департамента биологии и фундаментальной медицины Института естественных наук и математики Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина;
Yarema Olga Pavlovna, Laboratory Assistant at the Department of Biology and Fundamental Medicine at the Institute of Natural Sciences and Mathematics of the Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education Ural Federal University named after the First President of Russia B.N. Yeltsin.

 ISSN 1028-7221 (Print)
ISSN 2782-7291 (Online)

 10.46235/1028-7221-17137-MCO

Блок 3. Метаданные статьи

ТУЧНЫЕ КЛЕТКИ ЛЕГКИХ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ВОЗДЕЙСТВИИ ГЛИЦЕРИН-ПРОПИЛЕНГЛИКОЛЕВОЙ КУРИТЕЛЬНОЙ СМЕСИ

MAST CELLS OF THE LUNGS DURING EXPERIMENTAL EXPOSURE TO GLYCERIN-PROPYLENE GLYCOL SMOKING MIXTURE

Сокращенное название статьи для верхнего колонтитула:
ВЕЙП И ТУЧНЫЕ КЛЕТКИ ЛЕГКИХ
VAPE AND LUNG MAST CELLS

Ключевые слова: тучные клетки, легкие, сигареты, вейп, курение.
Keywords: mast cells, lungs, cigarettes, vape, smoking.

Иммунологические чтения в Челябинске 2025.
Количество страниц текста – 6
Количество таблиц – 1,
Количество рисунков – 1.
25.03.2023

 ISSN 1028-7221 (Print)
ISSN 2782-7291 (Online)

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Порядковый номер ссылки	Авторы, название публикации и источника, где она опубликована, выходные данные	ФИО, название публикации и источника на английском	Полный интернет-адрес (URL) цитируемой статьи или ее doi.
1	Юшков Б.Г., Черешнев В.А., Климин В.Г., Арташян О.С. Тучные клетки. Физиология и патофизиология. – М.: Медицина, 2011. – 237 с.	Jushkov B. G., Chereshnev V. A., Klimin V. G., Artashyan O.S. Mast cells. Physiology and pathophysiology. – M.: Medicine, 2011. – 237 p.	http://i.uran.ru/nasledie/content/tuchnye-kletki-fiziologiya-i-patofiziologiya
2	Adhikari R., Koritala T., Gotur R., Malayala S.V., Jain N.K. EVALI - E-Cigarette or Vaping Product Use-Associated Lung Injury: A Case Report. Cureus, 2021, Vol. 13, no. 2, pp. 1–8.	-	DOI: https://doi.org/10.7759/cureus.13541
3	Belok S.H., Parikh R., Bernardo J., Kathuria H. E-cigarette or vaping, product-use associated lung injury: a review. Pneumonia, 2020, Vol. 12, no. 12, pp. 1–9.	-	DOI: https://doi.org/10.1186/s41479-020-00075-2

4	Evans-Polce R.J., Patrick M.E., Lanza S.T., Miech R.A., O'Malley P.M., Johnston L.D. Reasons for Vaping Among U.S. 12th Graders. Journal of Adolescent Health, 2018, Vol. 62, no. 4, pp. 457–462.	-	DOI: https://doi.org/10.1016/j.jadohealth.2017.10.009
5	Murray C.J.L., Aravkin A.Y., Zheng P., Abbafati C., Abbas K.M., Abbasi-Kangevari M., Abdollahpour I. Global burden of 87 risk factors in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. The Lancet, 2020, Vol. 396, no. 10258, pp. 1223–1249.	-	DOI: https://doi.org/10.1016/s0140-6736(20)30752-2
6	Okayama Y., Ra C., Saito H. Role of mast cells in airway remodeling. Current Opinion in Immunology, 2007, Vol. 19, no. 6, pp. 687–693.	-	DOI: https://doi.org/10.1016/j.coi.2007.07.018