

ТУЧНЫЕ КЛЕТКИ ЛЕГКИХ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ВОЗДЕЙСТВИИ ГЛИЦЕРИН-ПРОПИЛЕНГЛИКОЛЕВОЙ КУРИТЕЛЬНОЙ СМЕСИ

Арташян О.С.^{1,2}, Ярема О.П.²

¹ ФГБУН «Институт иммунологии и физиологии» Уральского отделения Российской академии наук,
г. Екатеринбург, Россия

² ФГАОУ ВО «Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина»,
г. Екатеринбург, Россия

Резюме. В последнее время помимо традиционных никотинсодержащих курительных смесей — табачных изделий или сигарет, стали популярны альтернативные методы курения, основанные на нагревании специальной жидкости — вейпа, 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 толудинового 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 веретенновидные. Популяция тучных клеток в легких реагирует повышением функциональной активности, независимо от состава курительной смеси. Длительное воздействие глицерин-

Адрес для переписки:

Арташян Ольга Сергеевна
ФГБУН «Институт иммунологии и физиологии»
Уральского отделения Российской академии наук
620049, Россия, г. Екатеринбург,
ул. Первомайская, 106.
Тел.: 8 (343) 374-00-70.
E-mail: artashyan@inbox.ru

Address for correspondence:

Olga S. Artashyan
Institute of Immunology and Physiology,
Ural Branch, Russian Academy of Sciences
106 Pervomayskaya St
Ekaterinburg
620049 Russian Federation
Phone: +7 (343) 374-00-70.
E-mail: artashyan@inbox.ru

Образец цитирования:

О.С. Арташян, О.П. Ярема «Тучные клетки легких при экспериментальном воздействии глицерин-пропиленгликолевой курительной смеси» // Российский иммунологический журнал, 2025. Т. 28, № 3. С. 547–553. doi: 10.46235/1028-7221-17137-MCO

© Арташян О.С., Ярема О.П., 2025
Эта статья распространяется по лицензии
Creative Commons Attribution 4.0

For citation:

O.S. Artashyan, O.P. Yarema “Mast cells of the lungs during experimental exposure to glycerin-propylene glycol smoking mixture”, Russian Journal of Immunology/Rossiyskiy Immunologicheskii Zhurnal, 2025, Vol. 28, no. 3, pp. 547–553. doi: 10.46235/1028-7221-17137-MCO

© Artashyan O.S., Yarema O.P., 2025
The article can be used under the Creative
Commons Attribution 4.0 License

DOI: 10.46235/1028-7221-17137-MCO

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

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, Ural Branch, Russian Academy of Sciences, Ekaterinburg, Russian Federation

^b B. Yeltsin Ural Federal University, Ekaterinburg, Russian Federation

Abstract. Along with traditional nicotine-containing smoking mixtures (tobacco products or cigarettes), some alternative smoking methods have recently become popular. The latter are based on heating a special liquid, vape, containing glycerin and propylene glycol. The effect of smoking vaping mixtures on the lungs, to date, remains unexplored. Mast cells seem to be involved in pathogenesis of these processes, being an essential cellular component of respiratory tract environment. The aim of this work was to study the effect of glycerin-propylene glycol smoking mixture on rat lung mast cells. The experiment was conducted in 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 general pathology of the lung tissue, with mast cells being detected by means of toluidine blue staining 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 experimental series 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 caused unidirectional changes in the respiratory tract, which are expressed as 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 responds to the exposure 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 response from the microenvironment, suggesting a more significant negative effect of this smoking mixture.

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

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

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

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/м³, n = 9; КС для вейпа (ВКС) — 30% пропиленгликоль / 70% глицерин, 20 мг/м³, 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 пероральной дачи диэтилового эфира.

Для оценки 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 производились в программах STATISTICA 13.3, StatSoft Inc., IBM SPSS Statistics 25 (США) 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 Спирмена, 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 (табл. 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.

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

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

Оцениваемый признак / Evaluated feature	ИК / IR	НКС / NSM	ВКС / VSM				
Процентная выраженность изменения формы альвеол, % Percentage severity of alveolar shape changes, %	0	40,00*±12,14	25,00*±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, мм²/1 мм² Area of cellular infiltration, mm²/1 mm²	0,0006±0,0005	0,0036*±0,0086	0,0239*. **±0,0050				
Количество участков инфильтрации, шт/1 мм² Number of infiltration sites in 1 mm²	0,1156±0,0130	0,4839*±0,1960	0,4688*±0,1100				
Процентная выраженность складж-комплексов, % Percentage of sludge complexes, %	0,00±3,58	43,0*±20,1	57,00*±11,83				
Количество средних сосудов (d = 20-70 мкм), шт/1 мм² Number of medium vessels (d = 20-70 μM) in 1 mm²	0,38±0,11	0,82*±0,19	0,65±0,13				
Количество мелких сосудов (d = 0-20 мкм), шт/1 мм² Number of small vessels (d = 0-20 μM) in 1 mm²	1,68±0,34	2,70*±0,74	2,26±0,38				
Общее количество ТК, шт/0,1 мм² Total number of MC in 0.1 mm²	5,66±3,98	5,66±3,69	9,43*. **±3,53				
Значение СГК Value of AHC	1,01±0,09	1,45*±0,19	1,55*±0,12				
Значение КД 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 / Parameter	Коэффициент корреляции / Correlation coefficient						
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 Area of the infiltration sites	Количество участков инфильтрации Number of the infiltration sites	Фиброз стенки бронха Bronchial wall fibrosis	Наличие складж-комплексов Presence of sludge complexes	Количество средних сосудов Number of medium vessels	Количество мелких сосудов 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 представлены медианами с абсолютным медианным отклонением. * – 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 $p < 0,05$.

Note. The values are represented by medians with an absolute median deviation. *, 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, $p < 0.05$.

бронхов, в плевре, реже наблюдаются в паренхиме легких.

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 соединительнотканых компонентов. Эта гипотеза была подтверждена проведенным корреляционным анализом (табл. 1). Можно говорить о существовании корреляции между развитием патологических процессов в легких и активностью ТК при воздействии КС. Увеличение SGK коррелирует с увеличением толщины бронхов, а увеличение КД — практически со всеми изменениями в легочной ткани.

ТК, через выделение соответствующих медиаторов, влияют на наблюдаемые морфологические изменения легочной ткани (рис. 1, см. 3-ю стр. обложки). 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 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, IL-2, IL-3, IL-5, IL-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 усиливают 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 remodelировании 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.

Благодарности

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

Список литературы / References

1. Юшков Б.Г., Черешнев В.А., Климин В.Г., Арташян О.С. Тучные клетки. Физиология и патофизиология. М.: Медицина, 2011. 237 с. [Yushkov B.G., Chereshev V.A., Klimin V.G., Artashyan O.S. Mast cells. Physiology and pathophysiology]. Moscow: Meditsina, 2011. 237 p.
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, e13541. doi: 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, 12. doi: 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. *J. Adolesc. Health*, 2018, Vol. 62, no. 4, pp. 457-462.

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. *Lancet*, 2020, Vol. 396, no. 10258, pp. 1223–1249.
6. Okayama Y., Ra C., Saito H. Role of mast cells in airway remodeling. *Curr. Opin. Immunol.*, 2007, Vol. 19, no. 6, pp. 687–693.

Авторы:

Арташян О.С. — к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории иммунофизиологии и иммунофармакологии ФГБУН «Институт иммунологии и физиологии» Уральского отделения Российской академии наук; доцент департамента биологии и фундаментальной медицины ФГАОУ ВО «Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина», г. Екатеринбург, Россия

Ярема О.П. — магистрант департамента биологии и фундаментальной медицины ФГАОУ ВО «Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина», г. Екатеринбург, Россия

Authors:

Artashyan O.S., PhD (Biology), Senior Researcher, Laboratory of Immunophysiology and Immunopharmacology, Institute of Immunology and Physiology, Ural Branch, Russian Academy of Sciences; Associate Professor, Department of Biology and Fundamental Medicine, B. Yeltsin Ural Federal University, Ekaterinburg, Russian Federation

Yarema O.P., Master's Student, Department of Biology and Fundamental Medicine, B. Yeltsin Ural Federal University, Ekaterinburg, Russian Federation

Поступила 25.03.2025
Отправлена на доработку 27.03.2025
Принята к печати 25.05.2025

Received 25.03.2025
Revision received 27.03.2025
Accepted 25.05.2025

ИЛЛЮСТРАЦИИ К СТАТЬЕ «ТУЧНЫЕ КЛЕТКИ ЛЕГКИХ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ВОЗДЕЙСТВИИ ГЛИЦЕРИН-ПРОПИЛЕНГЛИКОЛЕВОЙ КУРИТЕЛЬНОЙ СМЕСИ» (АВТОРЫ: АРТАШЯН О.С., ЯРЕМА О.П. [с. 547-552])

ILLUSTRATIONS FOR THE ARTICLE "MAST CELLS OF THE LUNGS DURING EXPERIMENTAL EXPOSURE TO GLYCERIN-PROPYLENE GLYCOL SMOKING MIXTURE" (AUTHORS: ARTASHYAN O.S., YAREMA O.P. [pp. 547-552])

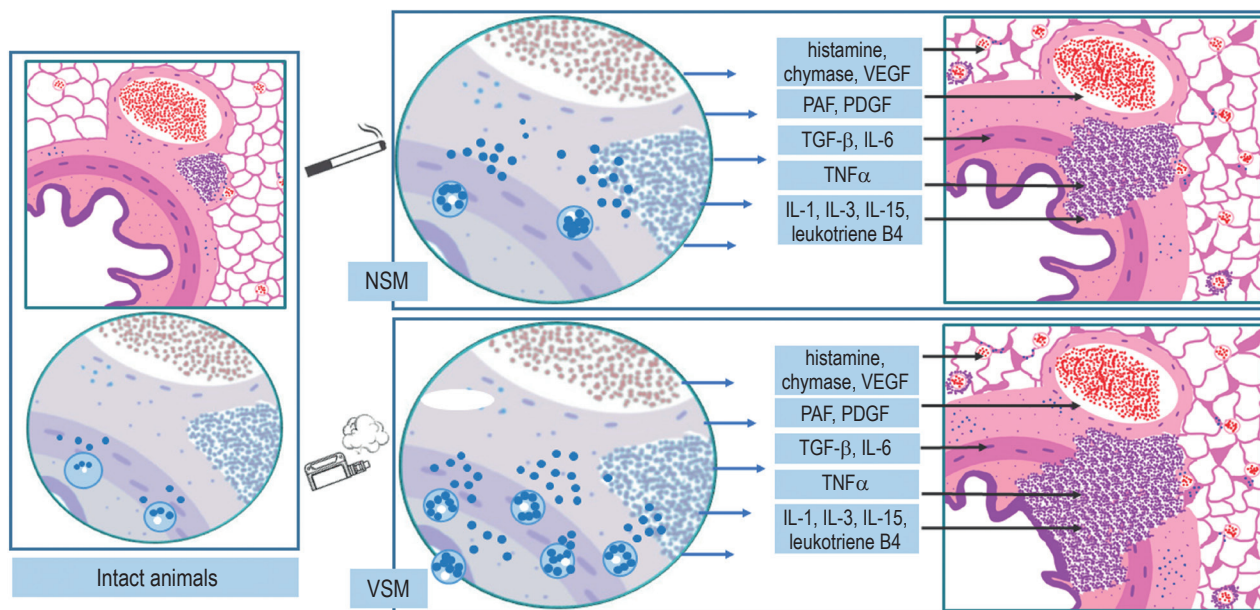


Рисунок 1. Структурные изменения в тканях легких и реакция популяции легочных ТК при воздействии НКС и ВКС

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