УДК: 616.13.002.2-004.6/616.24

Каримов Акмал Рахмонович – соискатель
Джумаев Каромат Шойимович – Ph.D., доцент
Бухарский государственный медицинский институт (Бухоро, Ўзбекистон)

ГИПЕРХОЛЕСТЕРИНЕМИЯ И ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ ФАКТОРЫ РИСКА: МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ПЕРЕСТРОЙКА ЛЁГОЧНОЙ ТКАНИ

Аннотация. *Гиперхолестеринемия традиционно рассматривается прежде всего как фактор атеросклеротического поражения сосудов, однако экспериментальные данные последних лет показывают, что нарушение липидного обмена затрагивает и лёгочную ткань. Особенно выраженные структурно-функциональные изменения возникают при сочетании гиперхолестеринемии с дополнительными повреждающими факторами — табачным дымом и никотином, хроническим употреблением этанола, гиподинамией, ожирением и другими состояниями, сопровождающимися оксидативным стрессом и системным воспалением. Цель настоящего обзора — систематизировать экспериментальные и клинические данные о морфофункциональной перестройке лёгочной ткани при гиперхолестеринемии в условиях дополнительных факторов риска, с акцентом на альвеолярно-септальный комплекс, альвеолярные макрофаги, сурфактант, микроциркуляторное русло, воспалительные и фибротические изменения. Анализ литературы показывает, что гиперхолестеринемия способна сопровождаться накоплением липидов в лёгочной ткани, увеличением количества пенистых макрофагов, утолщением альвеолярных перегородок, уменьшением воздушных пространств, активацией TLR2/TLR4–NF-κB-сигнализации, повышением оксидативного стресса и усилением процессов ремоделирования внеклеточного матрикса. В экспериментальных моделях сочетание атерогенной диеты с дефицитом ApoE приводит к более выраженному воспалению и эмфизематозным изменениям. Курение дополнительно нарушает обратный транспорт холестерина за счёт изменения ABCA1, ABCG1, APOE и SCARB1, а никотин непосредственно вызывает утолщение альвеолярных перегородок, инфильтрацию мононуклеарами, ангиогенез и активацию MMP-12. Хроническое воздействие этанола усиливает оксидативное повреждение, снижает антиоксидантную защиту и изменяет систему матриксных металлопротеиназ. Таким образом, морфологическая перестройка лёгких при гиперхолестеринемии формируется не как изолированный липидный дефект, а как результат взаимодействия липидного дисбаланса, воспаления, нарушения гомеостаза клеточного холестерина, оксидативного стресса и ремоделирования тканей.*

Ключевые слова: *гиперхолестеринемия, лёгочная ткань, морфология лёгких, альвеолы, альвеолярные макрофаги, холестерин, оксидативный стресс, воспаление, фиброз, никотин, табачный дым, этанол, гиподинамия, ремоделирование.*

Karimov Akmal Raxmonovich – izlanuvchi
Djumayev Karomat Shoyimovich – Ph.D., dotsent
Buxoro davlat tibbiyot institute (Buxoro, O‘zbekiston)

GIPERXOLESTERINEMIYA VA QO‘SHIMCHA XAVF OMILLARI: O‘PKA TO‘QIMASINING MORFOFUNKSIONAL QAYTA QURILISHI

Annotatsiya*. Giperxolesterinemiya an’anaviy ravishda, avvalo, tomirlarning aterosklerotik zararlanishi uchun xavf omili sifatida qaraladi, biroq so‘nggi yillardagi eksperimental ma’lumotlar lipid almashinuvining buzilishi o‘pka to‘qimasiga ham ta’sir ko‘rsatishini ko‘rsatmoqda. Ayniqsa, giperxolesterinemiyaning qo‘shimcha zararlovchi omillar — tamaki tutuni va nikotin, etanolni surunkali iste’mol qilish, gipodinamiya, semirish va oksidativ stress hamda tizimli yallig‘lanish bilan kechuvchi boshqa holatlar bilan birgalikda ta’sir etishi natijasida strukturaviy-funksional o‘zgarishlar yanada yaqqol namoyon bo‘ladi. Ushbu sharhning maqsadi qo‘shimcha xavf omillari sharoitida giperxolesterinemiyada o‘pka to‘qimasining morfofunksional qayta qurilishi haqidagi eksperimental va klinik ma’lumotlarni tizimlashtirish hamda alveolyar-septal kompleks, alveolyar makrofaglar, surfaktant, mikrotsirkulyator o‘zan, yallig‘lanish va fibrotik o‘zgarishlarga alohida e’tibor qaratishdan iborat. Adabiyotlar tahlili shuni ko‘rsatadiki, giperxolesterinemiya o‘pka to‘qimasida lipidlarning to‘planishi, ko‘pikli makrofaglar sonining ortishi, alveolyar to‘siqlarning qalinlashishi, havo bo‘shliqlarining kamayishi, TLR2/TLR4–NF-κB signal yo‘lining faollashishi, oksidativ stressning kuchayishi va ekstrasellyulyar matriksning qayta qurilishi jarayonlarining faollashuvi bilan kechishi mumkin. Eksperimental modellarda aterogen parhezning ApoE yetishmovchiligi bilan birgalikda qo‘llanilishi yanada yaqqol yallig‘lanish va emfizematoz o‘zgarishlarga olib keladi. Chekish ABCA1, ABCG1, APOE va SCARB1 tizimlaridagi o‘zgarishlar hisobiga xolesterinning teskari transportini qo‘shimcha ravishda buzadi,*

nikotin esa bevosita alveolyar to‘siqlarning qalinlashishi, mononuklear hujayralar infiltratsiyasi, angiogenez va MMP-12 faollashuvini chaqiradi. Etanolning surunkali ta’siri oksidativ zararlanishni kuchaytiradi, antioksidant himoyani susaytiradi va matriks metalloproteinazalar tizimini o‘zgartiradi. Shunday qilib, giperxolesterinemiyada o‘pkaning morfologik qayta qurilishi alohida lipid nuqsoni sifatida emas, balki lipid muvozanatining buzilishi, yallig‘lanish, hujayra xolesterini almashinuvining buzilishi, oksidativ stress va to‘qimalarning qayta qurilishi o‘rtasidagi o‘zaro ta’sir natijasi sifatida shakllanadi.

Kalit so‘zlar: *giperxolesterinemiya, o‘pka to‘qimasi, o‘pka morfologiyasi, alveolalar, alveolyar makrofaglar, xolesterin, oksidativ stress, yallig‘lanish, fibroz, nikotin, tamaki tutuni, etanol, gipodinamiya, qayta qurilish.*

Karimov Akmal Rakhmonovich – researcher
Djumayev Karomat Shoyimovich – Ph.D., associate professor
Bukhara state Medical University (Bukhara, Uzbekistan)

HYPERCHOLESTEROLEMIA AND ADDITIONAL RISK FACTORS: MORPHOFUNCTIONAL REMODELING OF LUNG TISSUE

Abstract*. Hypercholesterolemia has traditionally been regarded primarily as a risk factor for atherosclerotic vascular disease; however, experimental evidence from recent years indicates that disturbances in lipid metabolism also affect lung tissue. Particularly pronounced structural and functional changes occur when hypercholesterolemia is combined with additional damaging factors, including tobacco smoke and nicotine exposure, chronic ethanol consumption, physical inactivity, obesity, and other conditions associated with oxidative stress and systemic inflammation. The aim of this review was to systematize experimental and clinical data on the morphofunctional remodeling of lung tissue in hypercholesterolemia in the presence of additional risk factors, with particular emphasis on the alveolar-septal complex, alveolar macrophages, surfactant, the microcirculatory bed, and inflammatory and fibrotic changes. Analysis of the literature indicates that hypercholesterolemia may be associated with lipid accumulation in lung tissue, an increased number of foam macrophages, thickening of alveolar septa, reduction of air spaces, activation of TLR2/TLR4–NF-κB signaling, increased oxidative stress, and enhanced extracellular matrix remodeling. In experimental models, the combination of an atherogenic diet with ApoE deficiency results in more pronounced inflammation and emphysematous changes. Smoking additionally impairs reverse cholesterol transport through alterations in ABCA1, ABCG1, APOE, and SCARB1, while nicotine directly induces alveolar septal thickening, mononuclear cell infiltration, angiogenesis, and MMP-12 activation. Chronic ethanol exposure enhances oxidative injury, reduces antioxidant defense, and alters the matrix metalloproteinase system. Thus, morphological remodeling of the lungs in hypercholesterolemia does not develop as an isolated lipid defect but rather as a result of interactions among lipid imbalance, inflammation, impaired cellular cholesterol homeostasis, oxidative stress, and tissue remodeling.*

Keywords: *hypercholesterolemia, lung tissue, lung morphology, alveoli, alveolar macrophages, cholesterol, oxidative stress, inflammation, fibrosis, nicotine, tobacco smoke, ethanol, physical inactivity, remodeling.*

Введение.

Холестерин является не просто циркулирующим липидом, а важным структурным и сигнальным компонентом лёгкого. Лёгочная ткань получает значительную часть холестерина из плазменных липопротеинов, а альвеолярные клетки II типа используют липидные субстраты для формирования сурфактанта. Поэтому изменение системного липидного профиля потенциально способно отражаться на клеточном составе, сурфактантном комплексе и состоянии альвеолярно-капиллярного барьера [1]. В лёгком особенно важным является поддержание равновесия между поступлением, синтезом, эстерификацией и выведением холестерина. Нарушение этого равновесия приводит к накоплению липидов в макрофагах и эпителиальных клетках, причём образующиеся пенистые клетки могут становиться не только морфологическим маркером липидного дисбаланса, но и активным источником провоспалительных медиаторов [2]. Именно поэтому гиперхолестеринемию целесообразно рассматривать как один из факторов, способных изменять иммунометаболическое состояние лёгочной ткани.

Экспериментальные исследования подтверждают эту взаимосвязь достаточно конкретно. У мышей C57BL/6J, получавших рацион с 20% жира, 1,25% холестерина и 0,5% холата натрия в течение 12–16 недель, постепенно усиливались гиперхолестеринемия и накопление липидов в лёгких. Одновременно в просветах альвеол увеличивалось количество макрофагов, а вокруг сосудов появлялась лимфоцитарная инфильтрация; экспрессия TLR2 и TLR4 возрастала, сопровождалась активацией ядерной транслокации NF-κB [3]. Эти изменения имеют принципиальное морфологическое значение: липидная перегрузка превращается в воспалительный процесс, который способен изменять толщину альвеолярных перегородок и структуру межклеточного матрикса.

В другой экспериментальной модели у ApoE-дефицитных мышей, получавших высокожировую диету в течение 12 недель, выявлялось системное повышение TNF-α, IFN-γ, GM-CSF, RANTES и других провоспалительных факторов. В бронхоальвеолярной жидкости возрастала концентрация TNF-α, IFN-γ и MIP-1α, а морфологически отмечались преимущественно моноцитарно-макрофагальная инфильтрация, увеличение отложения коллагена и повышение активности MMP-9 [4]. Важно, что гиперхолестеринемия в данной модели не ограничивалась изменением липидограммы: она сопровождалась перестройкой лёгочного интерстиция. В ещё одной работе ApoE-дефицит в сочетании с Western-type diet вызывал липидоз лёгких, а через 12 недель наблюдались увеличение толщины альвеолярных перегородок и mean linear intercept, тогда как через 24 недели формировались гранулематозные изменения; активация TLR4–MyD88–NF-κB при этом рассматривалась как один из ключевых механизмов [5].

Следовательно, морфологический субстрат гиперхолестеринемии может включать несколько взаимосвязанных звеньев: липидное накопление, активацию макрофагов, утолщение межальвеолярных перегородок, изменение коллагенового каркаса и нарушение воздушного пространства. При этом степень повреждения существенно зависит от сопутствующих факторов. В клиническом исследовании MESA, включавшем 6700 взрослых, снижение HDL-C на одно стандартное отклонение ассоциировалось с увеличением площади высокоплотных участков лёгочной ткани на 2,12%; кроме того, снижение HDL-C было связано с увеличением сывороточных MMP-7 на 3,53% и SP-A на 6,37% [6]. Эти данные интересны именно с морфофункциональной точки зрения, поскольку MMP-7 и SP-A отражают соответственно процессы ремоделирования внеклеточного матрикса и повреждения альвеолярного эпителия.

Материалы и методы.

Настоящий материал представляет собой аналитический обзор экспериментальных и клинических исследований, посвящённых взаимосвязи гиперхолестеринемии, нарушения лёгочного липидного гомеостаза и дополнительных факторов риска. В анализ включались работы с экспериментальными животными, исследования клеточных моделей и клинические исследования, в которых оценивались морфологические, морфометрические, гистологические, иммуногистохимические, биохимические или функциональные параметры лёгких. Основное внимание уделялось публикациям, содержащим конкретные показатели толщины альвеолярных перегородок, площади или объёма воздушных пространств, липидного накопления, количества макрофагов, активности MMP, уровня провоспалительных цитокинов, показателей оксидативного стресса и маркеров фиброза. Поиск осуществлялся по ключевым понятиям hypercholesterolemia, cholesterol, lung morphology, pulmonary inflammation, alveolar macrophage, cigarette smoke, nicotine, alcohol, physical inactivity, pulmonary fibrosis, lipid homeostasis, ABCA1, ABCG1, ApoE и related terms. Для окончательной библиографии были отобраны более 20 международных публикаций; основные 20 источников использованы в тексте с последовательной нумерацией [1]–[20].

Результаты и обсуждение.

Одним из наиболее важных механизмов морфологической перестройки лёгочной ткани при гиперхолестеринемии является нарушение внутрилёгочного транспорта холестерина. В норме альвеолярные макрофаги постоянно участвуют в удалении компонентов сурфактанта, а транспортёры ABCA1 и ABCG1 обеспечивают выведение клеточного холестерина. Эксперименты на мышах с дефицитом ABCG1 показали, что нарушение холестеринового эффлюкса вызывает выраженный лёгочный липидоз, накопление холестерина в альвеолярных макрофагах и клетках II типа, а также хроническое воспаление с участием макрофагов, лимфоцитов и других иммунных клеток [7]. В модели дефицита ABCA1 содержание общего холестерина в лёгочной ткани увеличивалось примерно на 50%, содержание эфиров холестерина — в 17,5 раза, а в альвеолярных макрофагах общий холестерин возрастал примерно в 4,8 раза; одновременно развивались альвеолярный протеиноз и признаки дыхательной недостаточности [8]. Эти цифры особенно важны для морфолога: они показывают, что нарушение транспорта липидов способно непосредственно менять не только биохимию ткани, но и её микроскопическую организацию.

Дополнительное значение имеет способность альвеолярных макрофагов превращаться в пенистые клетки. При перегрузке холестерином изменяется их метаболическое состояние, повышается продукция медиаторов воспаления, нарушается эфероцитоз и меняется взаимодействие с эпителиальными клетками. В нормальных условиях 25-гидроксихолестерин, образующийся под действием cholesterol 25-hydroxylase, активирует LXR-зависимые механизмы и способствует разрешению воспаления. У Ch25h-дефицитных мышей после LPS-индуцированного воспаления отмечалось замедленное разрешение нейтрофильной инфильтрации, тогда как введение 25-гидроксихолестерина или агониста LXR частично восстанавливало этот процесс [9]. Получается своеобразный парадокс: холестерин и его производные могут поддерживать повреждение при нарушенном метаболизме, но отдельные

оксистеролы участвуют и в нормальном завершении воспалительной реакции. Не всякий холестерин одинаков по своему биологическому эффекту.

Сурфактантный комплекс также является чувствительным элементом. Эксперимент на Wistar-крысах, получавших рацион с 1,25% холестерина и 0,5% холата натрия в течение 17–20 дней, показал, что сама гиперхолестеринемия не всегда увеличивает тяжесть экспериментального повреждения лёгких и не обязательно меняет состав сурфактантного холестерина. Однако при определённых моделях повреждения ухудшалась способность сурфактанта снижать поверхностное натяжение [10]. Это наблюдение необходимо учитывать, поскольку оно указывает на неоднозначность эффекта гиперхолестеринемии: структурные изменения не всегда развиваются линейно вслед за повышением сывороточного холестерина, а зависят от длительности воздействия, состава диеты и дополнительного повреждающего стимула.

При этом более длительная гиперхолестеринемия имеет значительно более выраженный морфологический эффект. В исследовании на крысах Sprague-Dawley стандартный рацион сравнивали с рационом, содержащим 1% холестерина, на протяжении восьми недель. В гиперхолестеринемической группе выявлялись воспалительная клеточная инфильтрация, увеличение толщины альвеолярных стенок и уменьшение расстояния между альвеолами. Окраска Oil Red O выявляла накопление липидных капель непосредственно в альвеолярных перегородках. Параллельно увеличивался оксидативный стресс, а также активность провоспалительных и профибротических механизмов [11]. Таким образом, здесь уже прослеживается последовательная цепочка «липидное накопление — воспаление — утолщение септ — интерстициальное ремоделирование».

Особое место среди дополнительных факторов риска занимает табачный дым. Курение не просто усиливает общий оксидативный стресс, но и непосредственно вмешивается в лёгочный транспорт холестерина. В эксперименте с мышами и анализом человеческих лёгочных транскриптомных данных было показано, что табачный дым изменяет экспрессию ABCA1, ABCG1, APOE и SCARB1 — основных компонентов обратного транспорта липидов [12]. В другой работе было установлено, что сигаретный дым снижает экспрессию ABCA1 в лёгких и макрофагах, нарушает выведение холестерина, активирует TLR4/MyD88 и увеличивает экспрессию MMP-9 и MMP-13. Фармакологическая активация LXR в ряде условий восстанавливала ABCA1 и уменьшала воспалительный ответ [13]. Поэтому при сочетании гиперхолестеринемии и курения создаются взаимно усиливающие условия: в кровь поступает избыток атерогенных липопротеинов, а в лёгком одновременно снижается способность макрофагов эффективно избавляться от избытка холестерина.

На уровне морфологии никотин также демонстрирует достаточно специфическое действие. В эксперименте на самцах Wistar никотин вводили внутрибрюшинно в дозе 1 мг/кг/сутки в течение восьми дней. Во всех никотиновых группах обнаруживалось утолщение альвеолярных перегородок, сопровождавшееся мононуклеарной инфильтрацией, ангиогенезом и очагами коллапса. Через 96 часов выявлялись макрофаги, экспрессирующие MMP-12, а после 192 часов сохранялись воспаление, фиброз и макрофагальная инфильтрация. Морфометрически отмечалось увеличение объёмной доли альвеолярной паренхимы, снижение объёмной и поверхностной доли эластических волокон перегородок и увеличение численной плотности микрососудов [14]. Для исследуемой проблемы это имеет особое значение: никотиновое воздействие способно изменять сразу несколько компонентов лёгочной структуры — эпителиально-септальный комплекс, эластический каркас, сосудистое русло и макрофагальную систему.

Сигаретный дым дополнительно вызывает накопление липидов непосредственно в альвеолярных макрофагах. В мышиной модели быстрое появление пенистых макрофагов сопровождалось повышенным высвобождением IL-1α; введение окисленного LDL в лёгкие воспроизводило часть воспалительного фенотипа, характерного для воздействия дыма [15]. Следовательно, при сочетании гиперхолестеринемии и курения возникает не простое суммирование двух факторов. Окисленный LDL и компоненты табачного дыма воздействуют на одни и те же клетки — макрофаги и альвеолярный эпителий, а нарушение липидного обмена становится частью воспалительного механизма.

Интересны результаты экспериментов, где фармакологически активировали LXR во время воздействия сигаретного дыма. В нормальных условиях стимуляция LXR увеличивала экспрессию генов, связанных с экспортом липидов, однако при курении чрезмерная активация этого пути сопровождалась увеличением числа нейтрофилов в бронхоальвеолярной жидкости, IL-1α, CCL2 и G-CSF, а также истощением сурфактанта [16]. Это показывает, что нарушение лёгочного липидного обмена имеет сложную дозозависимую и контекстную природу. Изменять один метаболический путь без учёта состояния сурфактанта и степени окислительного повреждения недостаточно.

Другим значимым фактором является алкоголь. Хроническое воздействие этанола связано с повышенной чувствительностью лёгких к

повреждению, снижением антиоксидантной защиты и нарушением функции альвеолярных макрофагов. В экспериментальной модели хронического употребления этанола было показано, что этанол увеличивает оксидативный стресс альвеолярных макрофагов посредством изменения активности NADPH-оксидаз, включая Nox1, Nox2 и Nox4 [17]. В другом исследовании крысы получали этанол в дозе 1,6 г/кг массы тела в сутки до 36 недель. В лёгочной ткани увеличивались TBARS, нитрит, карбонильные производные белков, окисленный глутатион и активность GST, тогда как GSH, глутатионредуктаза, глутатионпероксидаза, каталаза и супероксиддисмутаза снижались. Одновременно увеличивалась суммарная активность матриксных металлопротеиназ, а гистопатологическая тяжесть повреждения лёгких возрастала с продолжительностью воздействия [18]. Следовательно, при сочетании гиперхолестеринемии с хроническим алкоголем следует ожидать более выраженного оксидативного и матриксного компонента повреждения.

Гиподинамия также заслуживает внимания, хотя прямых экспериментальных исследований именно сочетания гиперхолестеринемии и гиподинамии с морфометрической оценкой лёгких существенно меньше, чем исследований курения. В мышиной модели взаимодействия физической активности и курения выраженная неподвижность сама по себе увеличивала воспаление в лёгких, а при сочетании с табачным дымом усиливала воспалительный процесс и эмфизематозные изменения [19]. Другие экспериментальные работы показывают, что регулярная аэробная нагрузка, напротив, уменьшает концентрацию IL-1β, IL-6, TNF-α и других медиаторов воспаления в лёгких, одновременно повышая IL-10 и антиоксидантную защиту [20]. Поэтому гиподинамию можно рассматривать не только как поведенческий фактор, но и как состояние, способное изменять системный липидный обмен, воспалительный фон и адаптационные возможности лёгочной ткани.

В совокупности рассмотренные данные позволяют выделить несколько морфофункциональных фенотипов. Первый связан преимущественно с липидным накоплением: в альвеолярных перегородках и макрофагах появляются липидные капли, увеличивается количество пенистых клеток, нарушается сурфактантный обмен. Второй представляет собой воспалительный фенотип — макрофагальная и лимфоцитарная инфильтрация, повышение TLR2/TLR4, NF-κB, IL-1β, IL-6 и TNF-α. Третий характеризуется ремоделированием: утолщением альвеолярных перегородок, изменением эластических волокон, повышением MMP, отложением коллагена и развитием фибротических участков. Четвёртый фенотип формируется при выраженном повреждении альвеолярного пространства и проявляется его расширением, эмфизематозной перестройкой и нарушением механических свойств лёгких. Эти варианты могут переходить один в другой, особенно при сочетанном воздействии факторов.

Особого внимания требует вопрос о роли α-SMA-положительных клеток и CD68-положительных макрофагов. При гиперхолестеринемии увеличение количества CD68-положительных клеток может отражать накопление активированных макрофагов в интерстиции и альвеолярных пространствах, тогда как увеличение α-SMA-положительных структур потенциально указывает на усиление сосудистого и миофибробластического компонента ремоделирования. Однако литература пока недостаточно однородна для того, чтобы считать изменения этих маркеров специфичными именно для гиперхолестеринемии. Поэтому их оценка особенно информативна в комбинированных экспериментальных моделях, где можно сравнивать интактную группу, гиперхолестеринемию и гиперхолестеринемию в сочетании с конкретным фактором риска.

Отдельно следует отметить терапевтические эксперименты. В модели гиперхолестеринемии у крыс аторвастатин в дозе 30 мг/кг/сутки и эзетимиб в дозе 10 мг/кг/сутки в течение восьми недель снижали общий холестерин, триглицериды и LDL-C, одновременно уменьшая воспалительные и гистологические изменения в лёгких [11]. В другой модели атерогенная диета увеличивала содержание интерстициального коллагена примерно в 2,9 раза, коллаген в адвентиции бронхиол — в 2,3 раза, а толщину эпителия бронхиол — в 3,4 раза; симвастатин значительно уменьшал эти изменения [21]. Такие результаты поддерживают гипотезу о том, что липидное нарушение участвует в формировании лёгочного ремоделирования не только как сопутствующий маркер, но и как патогенетический фактор.

Заключение.

Проведённый анализ показывает, что гиперхолестеринемия способна вызывать морфофункциональную перестройку лёгочной ткани через несколько взаимосвязанных механизмов: накопление липидов в альвеолярных макрофагах и эпителиальных клетках, нарушение ABCA1/ABCG1-зависимого холестеринового эфлюкса, изменение сурфактантного комплекса, активацию TLR2/TLR4–MyD88–NF-κB, усиление оксидативного стресса и ремоделирование внеклеточного матрикса. Дополнительные факторы риска — никотин и табачный дым, этанол, гиподинамия и метаболические нарушения — способны существенно менять выраженность этих процессов. Наиболее убедительные морфологические признаки включают утолщение альвеолярных перегородок, накопление липидных ка-

пель, увеличение количества CD68-положительных макрофагов, нарушение эластического каркаса, изменение микрососудистого компонента, повышение активности MMP и появление фибротических либо эмфизематозных изменений.

Для экспериментальной морфологии особенно перспективным является сравнительный анализ нескольких моделей, в которых гиперхолестеринемия сочетается с разными факторами риска. Такой дизайн позволяет определить не только наличие структурного повреждения, но и его характер: преимущественно воспалительный, липидный, сосудистый, фибротический или эмфизематозный. При этом наиболее информативным представляется сочетание классической гистологии и морфометрии с Oil Red O, CD68, α-SMA и маркерами окислительного повреждения. Именно такой комплекс способен показать переход от раннего липидного дисбаланса к устойчивой структурной перестройке лёгочной ткани.

ЛИТЕРАТУРА

1. Fessler, M. B., & Parks, J. S. (2011). Intracellular lipid flux and pulmonary immunity. *Progress in Lipid Research, 50*(4), 369–377.
2. Fessler, M. B., & Parks, J. S. (2017). A new frontier in immunometabolism: Cholesterol in lung health and disease. *Annals of the American Thoracic Society, 14*(Supplement 5), S399–S405.
3. Fang, Y., Wang, S., Zhu, T., Zhang, Y., & Lian, X. (2017). Atherogenic high cholesterol/high fat diet induces TLRs-associated pulmonary inflammation in C57BL/6J mice. *Inflammation Research, 66*(1), 39–47.
4. Baldán, A., Gomes, A. V., Ping, P., & Edwards, P. A. (2008). Loss of ABCG1 results in chronic pulmonary inflammation. *The Journal of Immunology, 180*(5), 3560–3568.
5. Ouyang, Q., et al. (2015). Apolipoprotein E deficiency and high-fat diet cooperate to trigger lipidosis and inflammation in the lung via the toll-like receptor 4 pathway. *Molecular Medicine Reports, 12*, 6581–6588.
6. Podolanczuk, A. J., Raghu, G., Tsai, M. Y., Kawut, S. M., Peterson, E., Sonti, R., et al. (2017). Cholesterol, lipoproteins and subclinical interstitial lung disease: The MESA study. *Thorax, 72*(5), 472–474.
7. Baldán, A., Tarr, P. T., Lee, R., & Edwards, P. A. (2006). Loss of ABCG1 results in progressive pulmonary lipid accumulation and inflammation. *Journal of Biological Chemistry, 281*, 163–171.
8. Bodzioch, M., Orsó, E., Klucken, J., Langmann, T., Bottcher, A., Diederich, W., et al. (1999). The gene encoding ATP-binding cassette transporter 1 is mutated in Tangier disease. *Nature Genetics, 22*, 347–351.
9. Madenspacher, J. H., Morrell, E. D., Gowdy, K. M., McDonald, J. G., Thompson, B. M., Muse, G., et al. (2020). Cholesterol 25-hydroxylase promotes efferocytosis and resolution of lung inflammation. *JCI Insight, 5*(11), e137189.
10. Milos, S. M., Hiansen, J. Q., Banaschewski, B., Zuo, Y. Y., Yao, L. J., McCaig, L. A., et al. (2016). The effect of diet-induced serum hypercholesterolemia on the surfactant system and the development of lung injury. *Biochemistry and Biophysics Reports, 7*, 180–187.
11. Seenak, P., Kumphune, S., Prasitsak, T., Nernpermpisooth, N., & Malakul, W. (2022). Atorvastatin and ezetimibe protect against hypercholesterolemia-induced lung oxidative stress, inflammation, and fibrosis in rats. *Frontiers in Medicine, 9*, 1039707.
12. Jubinville, É., Talbot, M., Bérubé, J. C., Hamel-Auger, M., Maranda-Robitaille, M., Beaulieu, M. J., et al. (2017). Interplay between cigarette smoking and pulmonary reverse lipid transport. *European Respiratory Journal, 50*(3), 1700681.
13. Smoak, K. A., et al. (2018). A critical role for ABC transporters in persistent lung inflammation in the development of emphysema after smoke exposure. *American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology, 315*, L155–L166.
14. Valença, S. S., da Fonseca, A. S., da Hora, K., Porto, L. C., & colleagues. (2004). Lung morphometry and MMP-12 expression in rats treated with intraperitoneal nicotine. *Experimental and Toxicologic Pathology, 55*(5), 393–400.
15. Hussain, T., et al. (2015). Disruption of pulmonary lipid homeostasis drives cigarette smoke-induced lung inflammation in mice. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, 191*, 978–989.
16. Morissette, M. C., et al. (2019). Pharmacological activation of liver X receptor during cigarette smoke exposure adversely affects alveolar macrophages and pulmonary surfactant homeostasis. *American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology, 316*, L651–L663.
17. Yeligar, S. M., Harris, F. L., Hart, C. M., & Brown, L. A. S. (2012). Ethanol induces oxidative stress in alveolar macrophages via upregulation of NADPH oxidases. *Journal of Immunology, 188*(11), 5527–5535.
18. Joshi, P. C., Mehta, A., Jabber, W. S., Fan, X., & Guidot, D. M. (2010). Long-term ethanol consumption leads to lung tissue oxidative stress and injury. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity, 3*(6), 414–421.
19. Degens, H., et al. (2015). Interaction between physical activity and smoking on lung, muscle, and bone in mice. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology, 308*, R1018–R1025.
20. Ribeiro, S. P., et al. (2018). Aerobic exercise inhibits acute lung injury: From mouse to human evidence. *Exercise Immunology Review, 24*, 72–88.