

УДК 616.24—005.98—092.9—07:616.24—008.932.691

Х. М. Байманова, І. О. Серебровська

ДО ПИТАННЯ ПРО РОЛЬ ІНАКТИВАЦІЇ СУЛЬФІДРИЛЬНИХ СПОЛУК ЛЕГЕНЕВОЇ ТКАНИНИ В ПАТОГЕНЕЗІ НАБРЯКУ ЛЕГЕНЬ

Підвищення проникності повітряно-кров'яного бар'єра легень має важливе значення в патогенезі різних форм легеневого набряку [7]. Проте суть молекулярної патології, що лежить в основі порушення проникності легеневої мембрани, недостатньо досліджена. На підставі аналізу деяких літературних відомостей було висловлене припущення про те, що одним із механізмів цього порушення може послужити інактивація сульфідрильних груп білків мембрани [7]. За деякими даними [11, 14] відомо, що тіолові отрути здатні порушувати властивості біологічних мембран. В основі цього явища, очевидно, лежить та обставина, що в підтриманні їх нормальної проникності істотну роль відіграють SH-групи мембранних білків [12].

Припущення про те, що інактивація SH-груп легеневого аерогематичного бар'єра може бути одним з істотних механізмів підвищення його проникності і розвитку набряку легень, дістало підтвердження в ряді фактів. При деяких формах токсичного набряку легень [3, 5, 6, 10, 12, 17], а також при тих моделях набряку, які не пов'язані з токсичним впливом на аеро-гематичний бар'єр [3, 5, 8], було виявлено зниження концентрації SH-груп у легеневій тканині. Встановлено, що деякі донатори сульфідрильних груп (БАЛ, унітіол, тіосорбітол, цистеїн) виявляють запобігаючий або лікувальний вплив не тільки на токсичний набряк легень [1, 2, 4, 7, 9, 16], але й на нетоксичні його форми [4].

Відомо, що деякі тіолові отрути здатні викликати набряк легень [10, 12, 15, 16]. У світлі всіх наведених даних про можливу роль блокування SH-груп у розвитку набряку цей факт заслуговує на увагу. Для підтвердження його закономірного характеру ми досліджували здатність викликати легеневий набряк у кількох тіолопривних сполук з різним механізмом дії (окисні, меркаптидоутворювальні, алкілюючі).

Методика досліджень

Досліди проведені на 199 білих щурах лінії Вістар, з яких 29 були контрольними (інтактними). Було досліджено вісім тіолових отрут; внутрішньо у вигляді водного розчину вводили хлористий кадмій (0,2 мг/100 г), малеїмід (50 мг/100 г), монохлорфосфатну кислоту (5 мг/100 г); альфа-нафтилтіосечовину (2—3 мг/100 г) у вигляді 1% розчину в пропіленгліколі також вводили внутрішньо, тіосечовину (100 мг/100 г) — у водному розчині в черевну порожнину, а тіосемікарбазид (12—15 мг/100 г) — через зонд у шлунок. Субедемогенну дозу (0,03 мл/100 г) адреналіну вводили у вену. Тварин, які не загинули, вмертвляли введенням повітря у вену.

Гістохімічне виявлення SH-груп здійснювали за методом Барнета і Зелігмана. З цією метою проби набряклої і нормальної легені заливали в один блок і піддавали гістохімічній реакції одночасно (в одному зрізі). Для кількісного визначення сульфідрильних груп у крові і легеневій тканині застосовували амперометричне титрування нітратом срібла. В ряді дослідів для визначення стану проникності легеневих мікро-

До питання

судин застос
макроскопічн
коефіцієнта (З вост
виражена
вини та її
також у ал

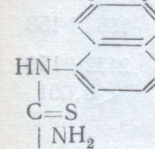
Розвит

Сер

I (контроль)

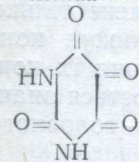
II Тіосечовина

III Альфа-наф



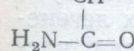
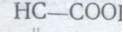
IV Тіосемікарб

V Алоксан

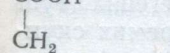


VI Нітрат нат

VII Малеїмід



VIII Монохлор



IX Хлористий

8 — Фізіологічні

судин застосовували тушовий метод [13]. Наявність і тяжкість набряку оцінювали макроскопічно і гістологічно (гематоксилін-еозин), за величиною легеневого вагового коефіцієнта (ЛК) і сухого залишку тканини легень (СЗ).

Результати досліджень та їх обговорення

З восьми досліджених нами тіолопривних сполук найбільш чітко виражена здатність викликати набряк легень була виявлена у тіосечовини та її похідних — тіосемікарбазиду і альфа-нафтилтіосечовини, а також у алоксану (табл. 1).

Таблиця 1
Розвиток набряку легень після введення блокаторів сульфгідрильних груп

Серія дослідів	Доза (мг/100 г), спосіб введення	Кількість тварин		ЛК	СЗ
		всього	з наб- ряком	$M \pm m$ (порівн. з I) для контролю і дослідів з набряком	
I (контроль)	—	13		$0,69 \pm 0,03$	$21,7 \pm 0,20$
II Тіосечовина <chem>NC(=S)N</chem>	10 внутріочере- винно	12	12	$1,91 \pm 0,12$ $<0,001$	$14,0 \pm 0,60$ $<0,001$
III Альфа-нафтилтіосечовина <chem>NC(=S)c1ccc2ccccc2c1</chem>	2—3 внутрієнно	15	12	$1,09 \pm 0,03$ $<0,001$	$17,5 \pm 0,35$ $<0,001$
IV Тіосемікарбазид <chem>NC(=S)NN</chem>	12—15 в шлунок	19	18	$1,32 \pm 0,09$ $<0,001$	$15,1 \pm 0,43$ $<0,001$
V Алоксан <chem>O=C1NC(=O)NC(=O)N1</chem>	20—40 внутрієнно	20	10	$1,12 \pm 0,06$ $<0,001$	$16,3 \pm 0,38$ $<0,001$
VI Нітрат натрію <chem>[Na+].[O-][N-](=O)</chem>	50—60 підшкірно або внутрі- очеревинно	20	1	0,98	17,2
VII Малеймід <chem>NC(=O)C(=O)N</chem>	50 внутрієнно	20	2	0,81 і 1,0	17,2 і 17,2
VIII Моноіодоцтова кислота <chem>OC(=O)C1=CC=CC=C1I</chem>	5 внутрієнно	10	2	0,91 і 1,15	17,7 і 15,7
IX Хлористий кадмій <chem>CdCl2</chem>	0,2	12	2	0,85 і 0,90	17,2 і 17,2

З приводу набряку, викликаного тіосечовиною, альфа-нафтилтіосечовиною і алоксаном, відомо, що його ослаблюють деякі донатори сульфгідрильних груп [4, 16]. Всі ці факти посередньо вказують на прямий зв'язок виникнення даних моделей набряку з інактивацією легеневиx SH-груп. Для одержання прямих доказів цього положення вміст сульфгідрильних груп визначали в тканині легень кількісним методом амперометричного титрування і гістохімічно.

Таблиця 2
Зміни концентрації сульфгідрильних груп у легеневій тканині і в крові при набряку легень, викликаному деякими тіоловими отрутами

Серія дослідів	n	ЛК	СЗ	Вміст SH-груп ($M \pm m$ і p)		
		$M \pm m, p$		в мкм на 1 г тканини легень		в мкм на 100 мл крові
				сирої	сухої	
Контроль	12	$0,74 \pm 0,02$	$21,2 \pm 0,25$	$7,5 \pm 0,32$	$35,3 \pm 0,13$	1902 ± 120
Тіосечовина	12	$1,91 \pm 0,12$ <0,001	$14,0 \pm 0,60$ <0,001	$3,1 \pm 0,21$ <0,001	$21,7 \pm 0,16$ <0,001	2546 ± 210 <0,001
Контроль	10	$0,61 \pm 0,02$	$22,4 \pm 0,16$	$6,0 \pm 0,15$	$25,9 \pm 0,17$	1914 ± 86
Тіосемікарбазид	10	$1,41 \pm 0,11$ <0,001	$16,2 \pm 0,44$ <0,001	$2,7 \pm 0,28$ <0,001	$17,3 \pm 0,30$ <0,001	2515 ± 59 <0,001
Контроль	6	$0,59 \pm 0,03$	$21,7 \pm 0,54$	$5,9 \pm 0,68$	$27,1 \pm 0,12$	1864 ± 153
Алоксан	6	$1,45 \pm 0,17$ <0,001	$15,5 \pm 0,65$ <0,001	$2,5 \pm 0,36$ <0,001	$16,1 \pm 0,38$ <0,001	2432 ± 150 <0,001

При всіх трьох досліджених формах набряку, викликаного тіолопривними речовинами, здійснювалося значне і достовірне зниження концентрації SH-груп у легеневій тканині (табл. 2). Важливо відзначити, що збіднення на сульфгідрильні групи виявлялось не тільки при розрахунку на одиницю ваги сирої тканини, але й на 1 г її сухої речовини. Інакше кажучи, це зменшення при набряку не було зумовлене тільки накопиченням у легенях великого надлишку рідини, яка знижує концентрацію SH-груп в 1 г досліджуваної тканини. Підвищення їх концентрації в крові після завершення розвитку набряку пояснюється значним її згущенням з підвищенням концентрації гемоглобіну — головного носія кров'яних SH-груп.

Виявлене біохімічним методом зменшення кількості сульфгідрильних речовин у тканині легень було підтверджене гістохімічним дослідженням. При всіх згаданих моделях набряку інтенсивність забарвлення набрякової тканини, незважаючи на звичайно спостережуваний в ній надлишок позаклітинного білка і еритроцитів, багатих на SH-групи, була закономірно більш слабкою щодо нормальної тканини.

Дослідження набряклих легень після внутрішнього введення туші показало помітні відмінності їх із здоровими легеньми. В зрізах легеневої тканини контрольних щурів при найретельнішому їх вивченні частинки туші вдавалося бачити тільки в крупних судинах, з яких вони також зникали через кілька хвилин (рис. 1). В набряклих легенях туш виявлялась не тільки в крупних судинах, але і у вигляді окремих скупчень у капілярах, повністю заповнювала їх просвіт або інфільтрувала їх стінку по всій окружності поперечного зрізу. Подекуди можна було бачити частинки туші, які проникли в просвіт альвеол, заповнених наб-

До питання

ряковою і
нено як п
лярної ме
Щодо
сполук —
вої кислот

кількостях
невий набр
Збільшенн
досягло ме
Для б
таких сил
проведені і

Р

Серія дослідів

- I Адреналін
- II Моноіодо
ва кислот
- III Моноіодо
ва кислот
+ адренал

ряковою рідиною, в якій не містилось еритроцитів, що має бути розцінено як показник сильного підвищення проникності альвеолярно-капілярної мембрани (рис. 2).

Щодо едемогенних властивостей інших чотирьох досліджених нами сполук — нітрату натрію, малеїміду, хлористого кадмію і монойодоцтової кислоти — літературних даних нема. Всі ці сполуки в застосованих



Рис. 1. Легеня здорового щура після внутрішньовенного введення туші.
Туш видна тільки в просвіті артеріол. 10 мкм. Гематоксилін-еозин.
Ок. 7, об. 40.

кількостях спричинили тяжкий загальнотоксичний вплив, тоді як легеневий набряк розвинувся лише у однієї-двох тварин з 10—20 (табл. 1). Збільшення їх дози супроводжувалось швидкою загибеллю щурів і не досягло мети.

Для більш переконливого виявлення едемогенних властивостей у таких сильно токсичних тіолових отрут, як монойодоцтова кислота, були проведені ще дві серії дослідів. В одній із них при введенні тієї ж кіль-

Таблиця 3
Розвиток набряку легень, викликаного монойодоцтовою кислотою на фоні субедемогенної дози адреналіну

Серія дослідів	Введена доза (мг/100 г)	Кількість щурів		ЛК	СЗ
		всього	з набряком	M ± m	
I Адреналін	0,003	11	1	0,81	17,5
II Монойодоцтова кислота	0,5	10	2	0,91 і 1,15	17,7 і 15,7
III Монойодоцтова кислота + адреналін	0,5	15	8	1,24 ± 0,2	16,8 ± 0,46
	0,003	p для I і III < 0,001			
		p для II і III < 0,001			

кості монойодоцтової кислоти ($5 \text{ мг}/100 \text{ г}$) були створені більш сприятливі умови для прояву її едемогенної дії. Це досягалось додатковим введенням дуже малої дози адреналіну ($0,003 \text{ мг}/100 \text{ г}$), яка виявилась здатною викликати слабкий набряк лише у одного з 11 щурів (табл. 3). Водночас ін'єкція цієї субедемогенної кількості адреналіну через 1 рік після введення монойодоцтової кислоти у восьми з 15 тварин провоку-

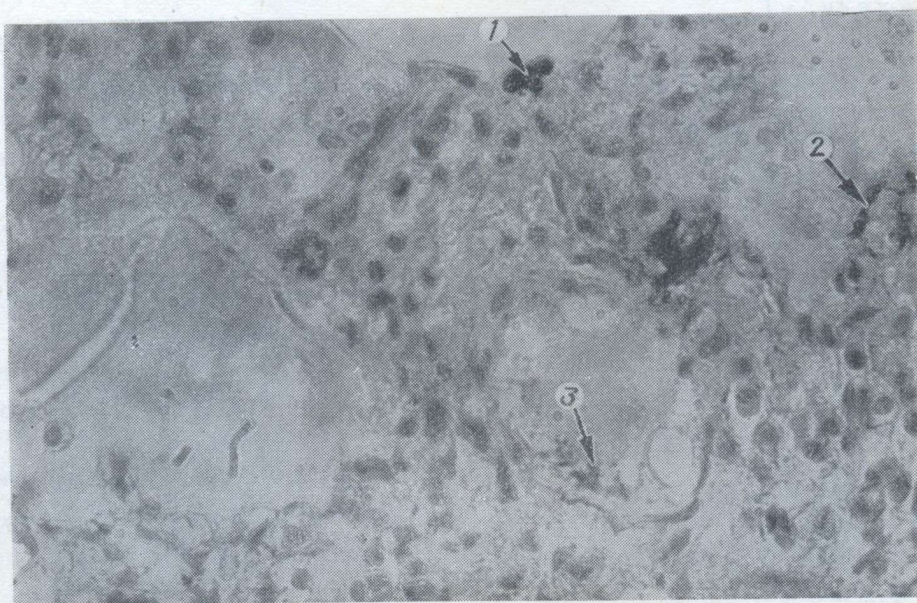


Рис. 2. Легеня після внутрішньовенового введення туші. Тіосемікарбамідний набряк.

1 — альвеолярний капіляр заповнений частинками туші; 2 — частинки туші інфільтрували стінку альвеолярного капіляра; 3 — частинки туші в просвіті альвеоли, яка не містить еритроцитів. 10 $\mu\text{м}$. Гематоксилін-еозин. Ок. 7, об. 40.

вала розвиток набряку. Очевидно, слабкий токсичний вплив застосованої дози монойодоцтової кислоти на легеневу мембрану, недостатній для розвитку набряку в більшості досліджень, в умовах невеликого підвищення капілярного тиску в малому колі (яке в більшості дослідів також не було здатне викликати набряк), закінчилось явним порушенням водного балансу тканини легень.

Отже, результати проведеного дослідження свідчать про те, що тіолопривні сполуки з різними механізмами інактивуючої дії на SH-групи здатні викликати розвиток легеневого набряку. Едемогенна дія цих сполук може бути значно підсилена порушеннями легеневої гемодинаміки.

В сукупності з раніше одержаними даними про запобігаючий вплив донаторів SH-груп на різні форми експериментального набряку легень результати нашого дослідження дозволяють гадати, що інактивація сульфгідрильних груп легневих мембран відіграє істотну роль у розвитку набряку. Можна гадати, що відновлення тіолових структур повітряно-кров'яного бар'єра легень має відігравати певну роль у профілактиці і лікуванні набряку.

1. Абрамов шок в опыте, цесса, Л., М
2. Арбузов ного отека л и патологии
3. Байманов групп в лег Пат. физиол
4. Байманов ных групп физиол., 197
5. Гирс Е. с ства сульфг отека в обл сердечно-сос
6. Гришко Е. риментальнс
7. Лазарис
8. Михайло вите отека
9. Романов реферат док
10. Соколов окисью азот
11. Соколов 1962, 4, 460.
12. Соколов цина», 1971.
13. Чернух А М., «Медици
14. Bagron G 201.
15. Born O. V 124, 4, 502.
16. Gruhzit of certain st
17. Jamieson high pressur disulphide g

Кафедра пат Карагандинськ

ON I
COM

An ability and various me experiments with in the SH-group intensity of the

A weakly p considerably by with the previou of the lung me which disturbs it

Department of P Medical Ins

Література

1. Абрамова Ж. И. Влияние дитиопропанола на токсический отек легких и ожоговый шок в опытах на животных.— В кн.: Лекарственная регуляция воспалительного процесса, Л., Медгиз, 1958, 221.
2. Арбузов Е. Е. Роль нервных и гуморальных факторов в развитии ацетонитрильного отека легких.— В кн.: Нейрогуморальная регуляция функций организма в норме и патологии, Ярославль, 1969, 144.
3. Байманова Х. М., Серебровская И. А. Содержание сульфгидрильных групп в легочной ткани при некоторых формах экспериментального отека легких.— Пат. физиол., 1974, XVIII, 1, 74.
4. Байманова Х. М., Серебровская И. А. Влияние донаторов сульфгидрильных групп на развитие некоторых форм экспериментального отека легких.— Пат. физиол., 1973, XVII, 2, 74.
5. Гирс Е. Ф. Изменение проницаемости гемато-альвеолярной мембраны и количества сульфгидрильных групп в тканях белых крыс при различных видах легочного отека в облученном и необлученном организме.— В сб.: Физиология и патология сердечно-сосудистой системы, Ярославль, 1972, 40.
6. Гришко Н. С. Токсикологическая динамика и биохимические изменения при экспериментальном остром токсическом отеке легких. Автореферат канд. дис., Киев, 1971.
7. Лазарис Я. А., Серебровская И. А. Отек легких, М., Медгиз, 1962.
8. Михайлов В. П. О путях влияния ваготомии и перерезок спинного мозга на развитие отека легких. Автореферат канд. дис., Ярославль, 1972.
9. Романов С. С. Физиологические и биохимические механизмы отека легких. Автореферат докт. дис., Львов, 1970.
10. Соколовская Т. М. О биохимическом механизме отека легких, вызванного двуокисью азота. Канд. дис., Л., 1974.
11. Соколовский В. В. О гемолитическом действии тиоловых ядов.— Цитология, 1962, 4, 460.
12. Соколовский В. В. Гистохимические исследования в токсикологии. Л., «Медицина», 1971.
13. Чернух А. М., Александров П. Н., Алексеев О. В.— Микроциркуляция, М., «Медицина», 1975, 103.
14. Barron G. Thiol groups of biological importance.— In: b: Adv. enzymol., 1951, 11, 201.
15. Born O. V. Acute oedema in the isolated perfused lung of rabbits.— J. physiol., 1954, 124, 4, 502.
16. Gruhzt C. C., Peralta B., Moe L. K. The pulmonary arterial pressor effect of certain sulphydryl inhibitors.— J. pharmac. exper. ther., 1951, 101, 7, 107.
17. Jamieson D., Ladner K., Brenk H. A. van den Pulmonary damage due to high pressure oxygen breathing in rats 4. Quantitative analysis of sulphydryl and disulphide groups in the rat lung.— Austral. J. exper. biol. med. sci., 1963, 41, 3, 491.

Кафедра патологічної фізіології
Карагандинського медичного інституту

Надійшла до редакції
27.X 1975 р.

Kh. M. Baimanova, I. A. Serebrovskaja

ON ROLE OF INACTIVATION OF LUNG TISSUE SULPHYDRYL COMPOUNDS IN PATHOGENESIS OF PULMONARY EDEMA

Summary

An ability of eight inhibitors of sulphydryl groups with different chemical structure and various mechanisms of thiopropive effect to induce pulmonary edema was shown in experiments with 199 albino rats. Development of edema is accompanied by a decrease in the SH-group concentration determined by amperometric titration and by a release in intensity of the lung tissue histochemical response to sulphydryl compounds.

A weakly pronounced ability of monoiodoacetic acid to cause an edema was intensified considerably by the subedemogenic dose of adrenalin. The results obtained in combination with the previously described data and communications from literature permit inactivation of the lung membrane SH-groups to be considered an essential pathogenic mechanism which disturbs its permeability in the lung eudema.

Department of Pathological Physiology,
Medical Institute, Karaganda