

УДК 612.273

И. Ф. Соколянский

ГИПЕРГИДРАТАЦИЯ ЛЕГКИХ БЕЛЫХ КРЫС В УСЛОВИЯХ КИСЛОРОДНОЙ ГИПЕРБАРИИ

В патогенезе нарушений, возникающих в организме под влиянием гипероксии ($P_{O_2}=0,8-1,0$ ата), наиболее существенными являются патоморфологические изменения легочной ткани. Это явление называют эффектом Лоррена Смита. При повышенных давлениях кислорода (3 ата и более) характерным симптомом кислородного токсикоза считают конвульсии. Этот эффект описал Поль Бер. В этих условиях смерть животных наступает раньше, чем развиваются патологические изменения в легких [1]. С другой стороны, описаны кровоизлияния в легочной ткани, обусловленные воздействием кислородной гипербарии [17]. Наличие изменений патологического характера подтверждено микроскопическими исследованиями [20, 23]. При воздействии гипероксисбарии наблюдается повышение легочного индекса. Однако в состоянии наркоза этого не происходит [18].

Повреждения легочной ткани под влиянием кислорода выражены в меньшей степени после предварительной адаптации к гипоксии [20].

Мы изучали степень гидратации легких белых крыс при кислородной гипероксисбарии, а также ее влияние на гидратацию легких после предварительного введения этирона, этиминала натрия и адаптации к условиям среднегорья.

Методика исследований

Эксперименты проведены на 50 взрослых белых крысах, которых подвергали воздействию гипероксисбарии (6 ата) в камере повышенного давления емкостью 20 л. Экспозиция на «площадке» составляла 40 мин, режим компрессии и декомпрессии — 0,2 ата/мин. Для поглощения выдыхаемой животными CO_2 применяли 10% раствор КОН.

После декомпрессии животных извлекали из камеры и декапитировали, выделяя легкие и взвешивая их на аналитических весах. Затем по три навески (по 100 мг) из каждого легкого высушивали до постоянного веса в сушильном шкафу при температуре 105°С в течение 3 сут. Надежность высушивания ткани контролировали трехразовым взвешиванием. Первое взвешивание проводили через 2 сут, а последующие с интервалами в 10—14 ч. Легочный индекс определяли следующим образом: легочный

$$\text{индекс} = \frac{\text{вес легких}}{\text{вес животного}} \times 100.$$

В проведенных экспериментах изучен легочный индекс, содержание воды и сухой остаток исследуемой ткани.

Исследование проведено на пяти группах животных по десять в каждой. Интактных крыс содержали в комнатных условиях, контрольных подвергали влиянию кислородной гипербарии. Такое же воздействие было осуществлено и на животных после введения им этирона (этил—изотиуроний), этиминала натрия, а также после предварительной адаптации в течение 4 нед к условиям среднегорья Кавказа.

Этаминал натрия и этирон вводили по 20 мг/кг внутривентрально, а белым крысам контрольной группы по 0,2 мл физиологического раствора. Через 10 мин после введения препарата животных подвергали влиянию кислорода под высоким давлением. У исследуемых животных изучали потребление кислорода методом Холдена в модификации Калабухова [4] с использованием таблиц Савченко.

Результаты исследований

Результаты экспериментального исследования приведены в таблице, из которой видно, что легочный индекс у интактных животных составлял $0,80 \pm 0,05$, сухой остаток ткани — $19,8 \pm 0,31\%$, содержание воды колебалось от 79 до 82 (в среднем $80,2 \pm 0,89\%$). Под влиянием кислородной гипербарии выявлено довольно значительное увеличение легочного индекса. Так, его значения у животных контрольной группы составили $1,45 \pm 0,11$.

Изменения характеристик легочной ткани белых крыс ($M \pm m$)

Группа животных	Давление O_2 , в ата	Вес животных, в г	Легочной индекс	Сухой остаток легочной тка- ни, в %	Содержание воды в легочной ткани, в %
Интактные	0,2	$181,5 \pm 4,48$	$0,80 \pm 0,05$	$19,8 \pm 0,31$	$80,2 \pm 0,89$
Контрольные	6,0	$191,8 \pm 5,67$	$1,45 \pm 0,11$	$15,63 \pm 0,38$	$84,37 \pm 0,39$
После введения этамнала натрия	6,0	$188,0 \pm 5,6$	$0,76 \pm 0,08$	$19,2 \pm 0,47$	$80,8 \pm 0,34$
После введения этирона	6,0	$190,0 \pm 6,6$	$0,94 \pm 0,08$	$19,4 \pm 0,31$	$81,6 \pm 0,37$
После адаптации к условиям средне- горья	6,0	$182,2 \pm 10,0$	$0,88 \pm 0,14$	$20,31 \pm 0,24$	$79,69 \pm 0,26$

В этих экспериментах получены данные, свидетельствующие об уменьшении сухого остатка легочной ткани. Он составил всего $15,63 \pm 0,38\%$. Содержание воды в легких возросло до $84,37 \pm 0,39\%$.

После предварительного введения животным этаминала натрия влияние кислородной гипербарии не сопровождалось увеличением содержания воды в легочной ткани, равно как и легочного индекса. Средняя величина легочного индекса составляла $0,76 \pm 0,03$, а сухой остаток $19,2 \pm 0,4\%$. Аналогичное явление отмечено у белых крыс после их предварительного пребывания в условиях среднегорья Кавказа. В период последствий гипероксигенации у адаптированных животных легочный индекс составил $0,88 \pm 0,14$, содержание воды в ткани — $79,69 \pm 0,26\%$, сухой остаток — $20,31 \pm 0,24\%$.

Введение белым крысам этирона не вызывало уменьшения величины сухого остатка легочной ткани под влиянием кислородной гипербарии в 6 ата. Сухой остаток ткани составил $19,4 \pm 0,31\%$, содержание воды $80,6 \pm 0,37\%$, легочный индекс $0,94 \pm 0,08$.

Сравнение величин сухого остатка легочной ткани показало, что в контрольной группе он оказался на 21% меньшим, чем у интактных животных. Введение животным этаминала натрия, этирона, а также предварительная адаптация к условиям среднегорья предотвращали изменения сухого остатка легочной ткани под влиянием кислородной гипербарии. Средние значения легочных индексов у таких животных отличались от полученных у интактных животных всего на 5—10%. В контрольной группе величина рассматриваемого показателя возросла на 81%.

Обсуждение результатов исследований

Легочный индекс у взрослых белых крыс в наших экспериментах составил $0,80 \pm 0,05$. Эти данные согласуются с литературными, свидетельствующими о колебаниях легочного индекса от 0,67 до 0,95 [2, 3,

10]. Содержание воды в легких белых крыс ($80,2 \pm 0,89\%$) близко к ранее описанному ($79-80\%$), у млекопитающих [5].

Выявление изменения сухого остатка легочной ткани у животных контрольной группы свидетельствуют об усилении ее гидратации под влиянием кислородной гипербарии в 6 *ата*. Неодинаковые количественные изменения сухого остатка и легочного индекса могут быть доказательством того, что под влиянием изучаемого фактора они обусловлены в большей мере не гипергидратацией легких, а их переполнением кровью. Так, в наших опытах под влиянием кислородной гипербарии легочный индекс возрос на 81%, тогда как содержание воды в легочной ткани — на 5,2%.

При хорошо выраженном отеке легких количество воды в них может увеличиваться на 13—17% [6]. Появление в легких кровоизлияний, ателектазов и развитие отека под влиянием гипероксии приводят к изменению диффузионных характеристик аэрогематического барьера, что влияет на массоперенос кислорода кровью. При этом патологические изменения в легких локализуются, главным образом, в стенках капилляров и альвеолах [23]. Изменения аэрогематического барьера могут быть выражены в такой мере, что легкие прекращают газообменную функцию. Развивается асфиксия, или «гипероксическая аноксия» [14].

Характерно, что при введении животным этаминала натрия в дозе примерно в два раза меньше необходимой для достижения наркоза, после воздействия кислородной гипербарии сухой остаток легких был близким к нормальным величинам ($19,2 \pm 0,47\%$). Сходное явление отмечено также при предварительном введении животным этирона и адаптации к условиям среднегорья. При этом отсутствие изменений сухого остатка легких и легочного индекса у исследуемых животных коррелировало.

Отметим, что после введения изучаемых фармакологических веществ в условиях гипероксии (давление кислорода 6 *ата*) P_{O_2} в скелетных мышцах поддерживается на достаточно высоком уровне, в то время как у животных контрольной группы уже на 5—15 *мин* тканевое P_{O_2} быстро снижается, приближаясь к его исходным или нулевым значениям [12, 13]. Таким образом, при изучаемых условиях можно отметить параллелизм между характером изменений тканевого P_{O_2} в условиях повышенного давления кислорода и признаками поражения легочной ткани.

Повышение устойчивости легких к кислороду при применении этаминала натрия, этирона и адаптации к гипоксии, по-видимому, обусловлено увеличением и мобилизацией антиоксидантов в организме и их перераспределением.

Показано [11], что адаптация к высокогорной гипоксии совершенствует обмен веществ в организме, усиливая его антиоксидантные свойства.

Отсутствие изменений в легких при воздействии кислородной гипербарии после введения фармакологических веществ можно охарактеризовать как повышение резистентности ткани, обусловленное угнетением обмена веществ в целостном организме. Это согласуется с тем, что под влиянием этаминала натрия и этирона у белых крыс снижается потребление кислорода соответственно на $0,49 \pm 0,1$ и $0,66 \pm 0,04$ *мл/100 г/мин* при исходных величинах $2,24 \pm 0,1$ и $2,26 \pm 0,1$ *мл/100 г/мин*.

Данные литературы [18] также свидетельствуют об угнетении обмена веществ пентобарбиталом натрия, однако его стимуляция при введении L-тиронина или электрическим током не сопровождалась увеличением легочного индекса под влиянием кислородной гипербарии. Можно полагать, что отсутствие изменений в легких под влиянием гипероксиса-

рии после введения фармакологических веществ обусловлено не только изменениями обменных процессов. Действие этаминала натрия на организм связано с угнетением ЦНС, подавлением проведения импульсов в активирующей системе ствола мозга, понижением тонуса симпатической нервной системы и чувствительности сердца к адреналину [7]. Фармакологическое влияние этирона обусловлено присутствием в его молекуле атома серы [8], что в конечном итоге приводит к нормализации деятельности гипофиза и надпочечных желез при действии кислорода при повышенном давлении.

В настоящее время показано, что в генезе повреждений легочной ткани, обусловленных воздействием кислорода, важную роль играет симпат-адреналовая система [15, 16], поскольку при удалении надпочечников и гипофизэктомии возрастает латентный период появления геморрагий в легких животных, подвергаемых действию гипероксии. Эти данные согласуются с представлениями и фактами о роли симпатической нервной системы в генезе отека легких у больных, сопровождающегося гипертензией, тахикардией, проливным потом. Как известно, введение животным токсических доз адреналина вызывает развитие синдрома отека легких [9].

В генезе отека легких определенную роль играют нарушения рефлекторной регуляции легочного кровообращения [9]. Объем плазмы и внеклеточной жидкости обуславливается рецепторными влияниями левого предсердия [21]. Известно также, что повышенные концентрации кислорода окисляют поверхностноактивные соединения фосфолипидной природы (сурфактант) [19]; физиологическое действие сурфактанта связывают с поддержанием альвеол в раскрытом состоянии и предотвращением трансудации жидкости через альвеолярную стенку [24, 22].

Некомпенсированное усиление трансудации и, как ее следствие, гипергидратация легочной ткани обусловлены повышением гидростатического давления крови в капиллярах, увеличением площади фильтрации, проницаемости стенки легочных капилляров и возрастанием способности легочной ткани удерживать воду, а также уменьшением противодавления в альвеолах и онкотического давления крови [6].

В условиях кислородной гипербарии развитие гипергидратации можно связать с легочной гипертензией, увеличением проницаемости стенок легочных капилляров и альвеол, что обусловлено уменьшением поверхностноактивных веществ в альвеолах и неферментативным окислением клеточных мембран. Компенсация этих явлений при изученных условиях возможна предварительным введением животным этаминала натрия, этирона и адаптацией к гипоксии.

Выводы

1. Под влиянием кислородной гипербарии у белых крыс развивается гипергидратация легочной ткани.

2. Развитие гипергидратации легких можно предотвратить введением в организм животных этаминала натрия, этирона и предварительной адаптацией к гипоксии.

Литература

1. Дионесов С. М., Кравчинский Б. Д., Прикладовицкий С. И. Токсическое действие высоких давлений кислорода на животный организм.— Физиол. журн. СССР, 1934, 17, № 5, с. 1004—1018.
2. Западнюк И. П., Западнюк В. И., Захария Е. А. Лабораторные животные, их развитие, содержание и использование в эксперименте. Киев, 1962, 346 с.
3. Западнюк И. П., Западнюк В. И., Захария Е. А. Лабораторные животные. К., «Вища школа», 1974. 303 с.

4. Калабухов Н. И. Методика экспериментального исследования по экологии наземных позвоночных. М., «Советская наука», 1951. 176 с.
5. Кузин А. М. Общая биохимия. М., «Высшая школа», 1969. 255 с.
6. Лазарис Я. А., Серебровская И. А. Отек легких. М., Медгиз, 1962. 369 с.
7. Лазарев Н. В. Руководство по фармакологии. Т. 1. Л., Медгиз, 1961. 611 с.
8. Мухин Е. М. Материалы по фармакологии изотипуриновых соединений. Автореф. докт. дис. Л., 1967. 34 с.
9. Парин В. В. Патологическая физиология малого круга кровообращения. Руководство по патологической физиологии. М., «Медицина». 1966, 3, с. 264—287.
10. Середенко М. М., Шута М. Г. Вікові особливості розвитку набряку легень в умовах гострої гіпоксії.— Фізіол. журн. АН УРСР, 1973, 19, № 1, с. 39—44.
11. Сиротинин Н. Н. Регуляция дыхания и физиологические приспособления дыхательной функции к гипоксии.— Физиол. журн. СССР. 1971, 57, № 12, с. 1788—1792.
12. Соколянский И. Ф. Изменения напряжения кислорода в скелетных мышцах белых крыс под влиянием повышенных давлений кислорода от 1 до 6 атм.— Полярографическое определение кислорода в биологических объектах. К., «Наукова думка», 1974, с. 232—237.
13. Соколянский И. Ф. Влияние кислорода под высоким давлением на PO_2 в скелетных мышцах и головном мозгу.— Оксидантные и аноксидантные процессы при экспериментальной и клинической патологии. Киев, 1975, с. 200—203.
14. Bean J. W. Effect of oxygen at increased pressure.— *Physiol. Rev.*, 1945, 25, p. 1—147.
15. Bean J. W., Smith Ch. W. Hypophyseal and adrenocortical factors in pulmonary damage induced by oxygen at atmospheric pressure.— *Amer. J. Physiol.*, 1953, 172, N 1, p. 169—174.
16. Bean J. W., Johnson P. C. Epinephrine and neurogenic factors in the pulmonary edema and CNS reactions induced by O_2 at high pressure.— *Amer. J. Physiol.*, 1955, 180, N 2, p. 438—444.
17. Bean J. W. Tris buffer CO_2 and sympatho-adrenal system in reactions to O_2 at high pressure.— *Amer. J. Physiol.*, 1961, 201, N 4, p. 737—739.
18. Ban J. W., Lee D. Metabolism and the protection by anesthesia against toxicity of O_2 at high pressure.— *J. Appl. Physiol.*, 1965, 20, N 3, p. 525—530.
19. Beckman D. L., Holihan R. T. Hyperbaric oxygen and alveolar surfactants.— *Aerospace Medicine*, 1973, 44, p. 422—424.
20. Brauer B. W., Parrish D. E., Way R. O. Pratt Ph. C., Pessotti R. L. Protection by altitude acclimatization against lung damage from exposure to oxygen at 825 mm Hg.— *J. Appl. Physiol.*, 1970, 28, N 4, p. 474—481.
21. Gauer O. H. Selected features of reflex volume control and their possible bearing on physiological changes in the weightless condition.— Человек в космосе. Тр. IV Международн. симпозиума по основным проблемам жизни человека в космическом пространстве. Ереван, 1—2 октября 1971. М., 1974, с. 176—193.
22. Pattle R. E. Surface lining lung alveoli.— *Physiol. Rev.*, 1965, 45, p. 48—79.
23. Kistler C. S., Caldwell P. R. B., Weibel E. R. Development of fine structural damage to alveolar and capillary lining cells in oxygen poisoning rat lungs.— *J. Cell. Biol.*, 1967, 32, p. 605—628.
24. Winter M., Smith G. The toxicity of oxygen.— *Anesthesiol.*, 1972, 2, p. 210—241.

Отдел гипоксических состояний

Института физиологии им. А. А. Богомольца, Киев

Поступила в редакцию

29.VI 1977 г.

I. F. Sokoljanskij

HYPERHYDRATION OF ALBINO RAT LUNGS UNDER CONDITIONS OF OXYGEN HYPERBARIA

Summary

In experiments on albino rats changes in pulmonary index, content of water and dry residue were studied as affected by oxygen hyperbaria. It is shown that under high oxygen pressure hyperhydration of pulmonary tissue, an increase in pulmonary index and a decrease of dry residue are observed. Preliminary administration of ethiron, sodium ethaminal and adaptation to hypoxia increase resistance of the pulmonary tissue to oxygen. A rise in values of the studied indexes characterizing the state of the pulmonary tissue, the pulmonary index and water content in the tissue as well as a decrease of the dry residue was not observed under these conditions.

Department of Hypoxic States,
the A. A. Bogomoletz Institute of Physiology,
Academy of Sciences, Ukrainian SSR, Kiev