

УДК 612.672.2/3:616.13—004.6—092.9

В. И. Полинская, Л. П. Черкасский

НЕКОТОРЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ ОБЕСПЕЧЕНИЯ ОРГАНИЗМА КИСЛОРОДОМ У МОЛОДЫХ И СТАРЫХ КРОЛИКОВ В НОРМЕ И ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ АТЕРОСКЛЕРОЗЕ

Изучение кислородного обеспечения организма со старением и развитием атеросклероза представляет значительный интерес, однако, литературных данных по этому вопросу недостаточно. Между тем, явления гипоксии часто встречаются в стареющем организме; они играют определенную роль в развитии старения уже в нормальных условиях [13, 14, 21, 23, 24, 25]. С другой стороны, частота заболеваний атеросклерозом также значительно увеличивается по мере старения [1, 2, 8, 12, 17, 18]. Можно полагать, что в сложном комплексе факторов, обуславливающих нарастание выраженности атеросклероза по мере старения, определенное место занимают явления гипоксии, характерные для старого организма [5].

Что касается влияния уровня общего снабжения организма кислородом на развитие атеросклеротического процесса, то, по имеющимся экспериментальным данным, кислородное голодание различной степени способствует развитию более значительной холестеринемии и атеросклероза [7, 32, 36], тогда как систематическая ингаляция кислорода уменьшает выраженность изменений липидного обмена и в определенной мере препятствует развитию экспериментального атеросклероза [11, 31, 32, 40].

Таким образом, сочетание возрастных изменений, постепенно накапливающихся в процессе старения, с атеросклеротическими может существенно повлиять на оба процесса, на их взаимоотношение, на картину изменений в организме в этих условиях.

В связи с этим естественно возник вопрос, в какой мере сам по себе процесс развития атеросклероза вызывает или сопровождается изменениями в газообмене. Результаты клинических исследований, выполненных при атеросклерозе по изучению газообмена, в частности потребления кислорода, насыщения крови кислородом, неоднородны. В то время как одни авторы указывают на снижение основного обмена при атеросклерозе [18, 19], другие наблюдали снижение основного обмена только у небольшой части больных [6], или даже умеренное его повышение [29]. Различны также сведения о насыщении крови кислородом и содержании кислорода в крови. По одним данным, преимущественно снижается насыщение венозной крови кислородом (или также и артериальной [29]) с увеличением артерио-венозного различия по кислороду и процента утилизации кислорода тканями [15, 16]; по другим — снижается насыщение артериальной крови кислородом с уменьшением у половины обследованных артерио-венозного различия по этому показателю [19], или наблюдается повышение насыщения венозной крови кислородом и уменьшение в связи с этим артерио-венозного различия и утилизации кислорода тканями [22]. Снижение содержа-

ния кислорода в артериальной и (более резкое) в венозной крови при атеросклерозе оказалось более значительным у пожилых и старых больных, чем у больных среднего возраста [30]. Отмечают, однако, что снижение содержания кислорода в крови и насыщения кислородом артериальной и венозной крови наблюдалось преимущественно у больных атеросклерозом в сочетании с эмфиземой легких, пневмосклерозом и нарушениями кровообращения I и II степени.

Таким образом, можно констатировать, что, хотя в приведенных клинических исследованиях авторы указывают на наличие гипоксических сдвигов у больных атеросклерозом, полученные результаты весьма неоднородны. Вероятно, это связано со значительной неоднородностью изученных групп больных как по характеру и тяжести атеросклеротического процесса и сопутствующих заболеваний, так и по возрастному составу.

Преимущества и возможности экспериментального изучения обсуждаемых вопросов использованы еще в сравнительно небольшой мере. Так, на взрослых кроликах [20] представлены данные об изменениях основного обмена в процессе воспроизведения атеросклероза. Стойкое снижение основного обмена отмечено с 40—50 дня опыта. Сведений о насыщении крови кислородом, о напряжении кислорода в крови, как и возможных возрастных особенностях снабжения организма кислородом при экспериментальном атеросклерозе в литературе нет.

Проведенные нами ранее исследования показали, что реакция сердечно-сосудистой системы на гипоксию у животных с атеросклерозом (особенно старых) существенно изменена [26, 27]. Было выявлено также умеренное повышение систолического давления в правом желудочке сердца у животных с атеросклерозом [28]. Не исключено, что в числе причин обнаруженных изменений находятся и сдвиги в газообмене, связанные с процессом воспроизведения атеросклероза.

Мы изучали некоторые показатели газообмена у молодых (6—10 мес) и старых (3,5—4,5 года) кроликов в норме и при воспроизведении атеросклероза.

Методика исследований

Атеросклероз воспроизводили по принятой в лаборатории методике [4, 5] введением малых доз холестерина (0,1 г/кг) в течение 60 дней с последующим переводом животных на обычный рацион. Потребление кислорода определяли у животных на аппарате КДПК-1 (закрытого типа) спустя 24—26 ч после последнего приема корма, насыщение крови кислородом — с помощью кюветного оксигемометра О-57, напряжение

Потребление кислорода, насыщение и напряжение кислорода в крови

Показатели	Здоровые кролики						
	Молодые (I)			Старые (II)			
	n	M	±m	n	M	±m	P II—I <
Потребление кислорода (мл/кг в 1 мин.)	15	8,71	0,34	34	6,67	0,80	0,01
Насыщение артериальной крови кислородом (%)	18	96,4	0,32	15	94,7	0,31	0,01
Насыщение венозной крови кислородом (%)	18	65,5	1,47	15	64,8	0,71	—
Артерио-венозное различие (%)	18	30,9	1,42	15	29,9	0,66	—
Утилизация кислорода тканями (%)	18	32,0	1,52	15	31,6	0,72	—
PO ₂ артериальной крови (мм рт. ст.)	15	84,3	1,79	11	82,0	1,50	—

кислорода — на аппарате микро-Аstrup (фирмы Radiometer) с использованием PO_2 электрода. Пробы артериальной крови получали посредством пункции центральной артерии уха. Для забора смешанной венозной крови под легким нембуталовым наркозом (10 мг/кг) проводили катетеризацию полости правого желудочка сердца через правую яремную вену. Положение конца катетера в правом желудочке контролировали по кри-
вой кровяного давления (электроманометр).

Результаты исследований и их обсуждение

Сравнение молодых и старых кроликов в норме (см. таблицу) выявляет снижение потребления кислорода у старых кроликов, сочетающееся со снижением насыщения артериальной крови кислородом и тенденцией к небольшому снижению напряжения кислорода в артериальной крови. Гипоксемия оказалась преимущественно артериальной: существенных различий в насыщении смешанной венозной крови кислородом и в артерио-венозной разнице по этому показателю не обнаружено. Полученные данные согласуются с существующим представлением о снижении основного обмена по мере старения организма, о явлениях гипоксии в поздний период онтогенеза.

Воспроизведение атеросклероза у молодых животных вызывало снижение потребления кислорода. Развитие экспериментального атеросклероза у старых кроликов сопровождалось более значительными изменениями. На фоне возрастных сдвигов, выявленных у старых кроликов в норме, при атеросклерозе наблюдается дополнительное снижение потребления кислорода, сочетающееся с уменьшением насыщения кислородом артериальной и смешанной венозной крови, а также тенденция к повышению артерио-венозного различия по этому показателю. Более отчетливо (по сравнению с уменьшением насыщения крови кислородом) снизилось PO_2 артериальной крови.

Наиболее выраженные изменения в исследованных показателях обнаруживаются при сравнении старых и молодых животных с атеросклерозом. У старых животных снижено потребление кислорода, насыщение кислородом артериальной и смешанной венозной крови; увеличено артерио-венозное различие по этому показателю и утилизация кислорода тканями, снижено напряжение кислорода в артериальной крови (см. таблицу).

Таким образом, на измененном исходном возрастном фоне воспроизведение атеросклероза у старых животных приводит к углублению проявлений гипоксии при компенсаторном повышении утилизации кислорода тканями. Следует подчеркнуть выявленное в опытах сниже-

молодых и старых кроликов в норме и при атеросклерозе

Кролики с атеросклерозом								
Молодые (III)				Старые (IV)				
n	M	$\pm m$	$P_{III-I} <$	n	M	$\pm m$	$P_{IV-II} <$	$P_{IV-III} <$
17	7,62	0,29	0,01	11	5,68	0,34	0,05	0,001
30	96,5	0,41	—	8	92,4	0,71	0,01	0,001
30	68,6	1,04	0,1	8	58,8	2,38	0,05	0,01
30	27,9	0,82	0,1	8	33,6	1,91	0,1	0,02
30	29,0	0,91	0,1	8	36,5	2,27	0,1	0,02
24	82,5	1,12	—	8	75,6	2,80	0,05	0,05

ние PO_2 артериальной крови, выраженное в относительно большей мере, чем снижение насыщения крови кислородом. Известно, что уровень PO_2 крови является важным фактором в снабжении тканей кислородом [3].

В итоге можно считать, что воспроизведение атеросклероза, особенно у старых животных, закономерно вызывает существенные изменения в кислородном снабжении тканей гипоксического характера.

Внимание исследователей привлекают возможные механизмы влияния гипоксии на липидный обмен и развитие атеросклероза. Можно допустить [9], что метаболизм холестерина связан с напряжением окислительных процессов, что может в известной мере объяснить явления гиперхолестеринемии при кислородной недостаточности. Уместно заметить, что Мясников [18] с этой точки зрения рассматривает противоположное, гипохолестеринемическое влияние воздействий, усиливающих окислительные процессы (ингаляция кислорода, введение аскорбиновой кислоты, гормонов щитовидной железы). Установлено, далее, снижение липолитической активности стенки аорты при длительном воздействии гипоксии [10]. Выявлены обратные взаимоотношения между накоплением в сосудистой стенке меченых липидов и липопротеидов, с одной стороны, и напряжением кислорода в газовой смеси инкубационных камер — с другой [37]. В условиях гипоксии отмечено накопление кислых мукополисахаридов в межучточном веществе сосудистой стенки [37], накопление липидов в гладкомышечных клетках аорты [38, 39], значительное увеличение синтеза жирных кислот в ткани аорты [34].

По данным ряда авторов, изменения в плазме крови, связанные с повышением содержания в ней белка и холестерина, затрудняют процесс диффузии кислорода в системе кровь — ткани [33, 35], что ухудшает снабжение тканей кислородом, в частности ткани крупных сосудов, особенно той части сосудистой стенки, в которую кислород поступает из просвета сосуда.

С учетом приведенных и других данных литературы [41], выявленные нами проявления гипоксии, закономерно обнаруживаемые у старых животных при введении им холестерина, в сочетании с известными биохимическими изменениями в плазме крови, также более выраженными у старых животных при воспроизведении атеросклероза [5], должны быть отнесены к существенным факторам, определяющим особенности развития атеросклеротического процесса у старых животных.

Выводы

1. Потребление кислорода и насыщение кислородом артериальной крови у старых (3,5—4,5 года) здоровых кроликов по сравнению с молодыми (6—10 мес) снижено.

2. Воспроизведение атеросклероза приводит у молодых кроликов к снижению потребления кислорода по сравнению с нормальными животными.

3. Воспроизведение атеросклероза у старых кроликов вызывает углубление гипоксических сдвигов, обнаруживаемых у них в норме. Снижено потребление кислорода, насыщение кислородом артериальной и (в большей мере) смешанной венозной крови, выявлена тенденция к увеличению артерио-венозного различия по этому показателю. Замечено снижено PO_2 артериальной крови.

4. Сдвиги гипоксического характера у старых животных в норме и их значительное углубление при воспроизведении атеросклероза следует отнести к числу патогенетических факторов развития атеросклероза у старых животных.

Л и т е р а т у р а

1. Автандилов Г. Г. Динамика атеросклеротического процесса у человека (вопросы морфогенеза и патогенеза).— М. : Медицина, 1970.— 270 с.
2. Аничков Н. Н. Патологическая анатомия и патогенез атеросклероза по данным международного секционного материала.— Архив биол. наук, 1935, 39, № 1, с. 51—85.
3. Березовский В. А. Напряжение кислорода как показатель функционального состояния ткани.— В кн.: Полярографическое определение O_2 в биологических объектах. Киев, 1968, с. 218—235.
4. Горев Н. Н., Кожура И. М. Некоторые возрастные особенности развития экспериментального атеросклероза.— В кн.: Актуальные проблемы сердечно-сосудистой патологии. М., 1967, с. 54—62.
5. Горев Н. Н., Кожура И. М., Костюк Л. В., Ступина А. С., Черкасский Л. П. Экспериментальный атеросклероз и возраст.— М. : Медицина, 1972.— 208 с.
6. Иванова И. Ю. Недоокисленные продукты, основной обмен и липопротеиды крови у больных атеросклерозом.— В кн.: Гипертоническая болезнь, атеросклероз, коронарная недостаточность. Киев : Здоровье, 1966, с. 195—197.
7. Кипшидзе Н. Н. Влияние кислородного голодания на развитие экспериментального атеросклероза коронарных артерий.— Бюл. эксперим. биол. и мед., 1959, № 4, с. 54—60.
8. Ланг Г. Ф. Болезни системы кровообращения.— М. : Госмедиздат, 1958.— 484 с.
9. Лейтес С. М. Патофизиология холестерина обмена. В кн.: Лейтес С. М., Лаптева Н. Н. Очерки по патофизиологии обмена веществ. М., 1967.— 423 с.
10. Лейтес С. М., Чжоу-су. Липолитическая активность стенки аорты при некоторых экспериментальных патологических состояниях.— Клиническая медицина, 1962, № 7, с. 15—21.
11. Лисовский В. А., Микушкин М. К. Влияние кислорода на развитие экспериментального атеросклероза у кроликов.— Патол. физиол. и эксперим. терапия, 1962, 6, № 1, с. 33—36.
12. Лукомский П. Е., Тареев Е. М. Происхождение и течение инфаркта миокарда.— В кн.: Труды XIV Всесоюзного съезда терапевтов, М., 1958, с. 267—296.
13. Мильман М. С. Учение о росте, старости и смерти.— Баку, 1926.— 246 с.
14. Мильман М. С. Генез старости.— В кн.: Старость (Труды конф.), Киев, 1940, с. 41—53.
15. Михнев А. Л., Безуглый В. П., Осадчая Н. В. Роль гипоксии в развитии атеросклероза.— Врач. дело, 1961, № 7, с. 3—7.
16. Михнев А. Л., Заноздра Н. С., Нужный Д. А. Гипоксия и кислородная задолженность при атеросклерозе.— Врач. дело, 1964, № 6, с. 3—9.
17. Мясников А. Л. Атеросклероз.— М. : Медгиз, 1960.— 444 с.
18. Мясников А. Л. Гипертоническая болезнь и атеросклероз.— М. : Медицина, 1965.— 613 с.
19. Олишанский Г. С. Коррелятивные взаимоотношения между холестеринемией и некоторыми показателями оксидоредукции у больных атеросклерозом.— Терап. архив, 1968, № 1, с. 46—48.
20. Самошкин Н. П. Об изменениях основного обмена у кроликов в процессе развития экспериментального атеросклероза.— Архив патологии, 1957, 19, № 5, с. 38—44.
21. Сиротинин Н. Н. Значение гипоксии в генезе, профилактике и лечении преждевременного старения.— В кн.: Механизмы старения. Киев : Здоровье, 1963, с. 341—351.
22. Стригин В. М. Патология капилляров, транскапиллярного обмена и кислородного баланса тканей у больных гипертонической болезнью и атеросклерозом: Автореф. дис. ... канд. мед. наук.— Новосибирск, 1974.— 38 с.
23. Фролькис В. В. Регулирование, приспособление и старение.— Л. : Наука, 1970.— 432 с.
24. Фролькис В. В. Регуляция дыхания в старости.— В кн.: Дыхание, газообмен и гипоксические состояния в пожилом и старческом возрасте. Киев, 1975, с. 17—30.
25. Чеботарев Д. Ф., Коркушко О. В. Некоторые особенности газообмена в пожилом и старческом возрасте.— В кн.: Дыхание, газообмен и гипоксические состояния в пожилом и старческом возрасте. Киев, 1975, с. 7—17.
26. Черкасский Л. П. Влияние гипоксии на сердечную деятельность молодых и старых животных с экспериментальным атеросклерозом.— Кардиология, 1967, 7, № 10, с. 119—122.

27. Черкасский Л. П. Возрастные особенности реакции сердца кроликов на гипоксию в процессе развития экспериментального атеросклероза.— В кн.: Сердце, сосуды и возраст. Киев, 1969, с. 253—261.
28. Черкасский Л. П., Полинская В. И. О возрастных изменениях уровня кровяного давления и сократительной функции миокарда правого желудочка сердца при экспериментальном атеросклерозе.— Кардиология, 1972, 12, № 9, с. 53—58.
29. Шварц Л. С. Функциональная патология атеросклероза.— Саратов, 1969.—350 с.
30. Щепотин Б. М. и др. Газовый состав крови и содержание недоокисленных продуктов у больных атеросклерозом в разных возрастных группах. В кн.: Дыхание, газообмен и гипоксические состояния в пожилом и старческом возрасте. Киев, 1975, с. 233—236.
31. Altschul R. Einfluss von Sauerstofftherapie auf experimentelle Cholesterin Atherosclerose.— Zeitschr. Kreislaufforsch. 1955, 44, S. 129—132.
32. Astrup P., Kjeldsen K., Wanstrup J. The effects of exposure to carbon monoxide, hypoxia and hyperoxia on the development of experimental atherosclerosis in rabbits.— In: Atherosclerosis (Proc. of the 2nd Intern. Symp.). N. Y., 1970, p. 108.
33. Chisolm G. M. et al. Plasma proteins, oxygen transport and atherosclerosis.— Atherosclerosis, 1972, N 15/3, p. 327—343.
34. Filipovic I., Buddecke E. Increased fatty acid synthesis in arterial tissue in hypoxia.— Europ. J. Biochem, 1971, 20, p. 587.
35. Gainer J., Chisolm G. Oxygen diffusion and atherosclerosis.— Atherosclerosis, 1974, N 19/1, p. 135—138.
36. Kjeldsen K., Wanstrup J., Astrup P. Enhancing influence of arterial hypoxia on the development of atheromatosis in cholesterol-fed rabbits.— Atheroscler. res., 1968, 8, N 5, p. 835—845.
37. Lazzarini-Robertson A. Effects of oxygen tension on the uptake of labelled lipoproteins by human atheromatous plaques.— Circulation, 1961, 24, N 4 (p II), p. 1096—1097.
38. May J., Zemplényi T., Paule W. et al. Studies on the effect of hypoxia on arterial smooth muscle cell cultures.— In: The smooth muscle of the arterial wall. N. Y., London, 1975, p. 144.
39. Paule W., Zemplényi T., Rounds D., Bankenhorn D. Light- and electron-microscopic characteristics of arterial smooth muscle cell cultures subjected to hypoxia or carbon monoxide.— Atherosclerosis, 1976, 25, N 1, p. 111—123.
40. Wanstrup J., Kjeldsen K., Astrup P. Reversal of rabbit atheromatosis by hyperoxia.— Atherosclerosis res., 1969, 10, p. 173.
41. Wohlrab F. Initiale Änderungen im Gefäßwandmetabolismus und ihre Beziehungen zur Atherogenese.— Zschr. ges. inn. Medizin, 1976, 31, N 13, S. 465—473.

Лаборатория патофизиологии
Института геронтологии АМН СССР, Киев

Поступила в редакцию
1.VI 1978 г.

V. I. Polinskaya, L. P. Cherkasskij

SOME INDEXES OF OXYGEN SUPPLY IN YOUNG AND OLD RABBITS IN NORM AND UNDER EXPERIMENTAL ATHEROSCLEROSIS

Summary

Changes in oxygen supply are detected in old rabbits as compared to young ones, already under normal conditions, being more pronounced in reproduced atherosclerosis. Against an altered initial age background, the development of atherosclerosis resulted in an enhancement of hypoxia. Apart from the additional decrease in oxygen consumption and arterial blood saturation with oxygen, there is a more developed and essential than in arterial blood decrease in the saturation of the mixed venous blood with oxygen combined with a tendency to an increase of the arteriovenous difference in this index. It should be emphasized that the decrease in PO_2 of arterial blood is more marked than that in blood saturation with oxygen. Certain changes in the oxygen supply were also found in young animals with atherosclerosis, but to a less extent than in old rabbits.

Laboratory of Pathophysiology, Institute of Gerontology,
Academy of Medical Sciences, USSR, Kiev