

1. Агаджанян Н. А. Газовая среда обитания и реактивность организма // Гиперкапния, гипероксия, гипоксия.— Куйбышев, 1974.— С. 7—8.
2. Аюбян Н. С., Баклаваджан О. Г. Изменение напряжения кислорода и биоэлектрическая активность головного мозга животных при воздействии острой гипоксии // Физиол. журн. СССР.— 1975, 61, № 9.— С. 1303—1309.
3. Аршавский И. А. Проблема адаптации и стресс в свете данных физиологии онтогенеза // Физиологические и клинические проблемы адаптации к гипертермии, гипоксии и гиподинамии.— М., 1975.— С. 37—39.
4. Барбашова З. И. Акклиматизация к гипоксии и ее физиологические механизмы.— М., Л.: Изд-во АН СССР, 1960.— 215 с.
5. Березовский В. А. Напряжение кислорода в тканях животных и человека.— Киев: Наук. думка, 1975.— 280 с.
6. Гейровский Я. Техника полярографического исследования.— М.: Изд-во иностр. лит., 1951.— 152 с.
7. Дударев В. П. Роль гемоглобина в механизмах адаптации к гипоксии и гипероксии.— Киев: Наук. думка, 1979.— 250 с.
8. Казначеев В. П. Особенности газообмена при адаптации человека к условиям высокогорных широт // Современные аспекты адаптации.— Новосибирск: Наука, 1980.— С. 63—77.
9. Коваленко Е. А. Напряжение кислорода в головном мозгу у собак в условиях высоты при дыхании кислородом // Физиол. журн. СССР.— 1961, 47, № 9.— С. 1134—1141.
10. Красюк А. Н. Возможность использования высокогорной ступенчатой акклиматизации для реабилитации функций организма // Горы и здоровье.— Киев: Наук. думка, 1974.— С. 70—78.
11. Меерсон Ф. З. Механизм адаптации организма к высотной гипоксии и проблема профилактики // Патол. физиология и эксперим. терапия.— 1973.— № 3.— С. 7—15.
12. Миррахимов М. М. Сердечно-сосудистая система в условиях высокогорья.— Л.: Медицина, 1968.— 157 с.
13. Поляков Л. Я. Статистические методы исследования в медицине и здравоохранении.— Л.: Медицина, 1971.— 199 с.
14. Рябов С. И. Основы физиологии и патологии эритропоэза.— Л.: Медицина, 1971.— 255 с.
15. Середенко М. М. Некоторые итоги изучения проблемы гипоксии // Физиол. журн.— 1984.— 30, № 3.— С. 355—362.
16. Сиротинин М. М. Жизнь на высотах та хвороба висоти.— Київ: Вид-во АН УРСР, 1939.— 225 с.
17. Успенская Е. П., Губарева Н. В., Шуйская Г. А. Изучение функционального состояния сердечно-сосудистой системы у больных бронхиальной астмой в процессе баротерапии // Кровообращение в условиях высокогорной и экспериментальной гипоксии.— Душанбе: Дониш, 1978.— С. 240—241.
18. Юматов Е. А. Проблемы многосвязной регуляции дыхательных показателей (рН, P_{O_2} , P_{CO_2}) организма // Успехи физиол. наук.— 1975, № 4.— С. 34—64.
19. Adolph E. General and specific characteristics of physiological adaptations // Amer. J. Physiol.— 1956.— 124, N 1.— P. 18—28.
20. Dawies P., Brink F. Microelectrodes for measuring local oxygen tension in animal tissues // Rev. Sci. Instr.— 1942.— 13.— P. 524—533.
21. Dill D. B. Physiological adjustments to altitude changes // J. Amer. med. ASSOC.— 1968.— 105, N 11.— P. 123—129.
22. Heller W., Bhatnagar H., Nakagaki M. Theoretical investigation on the light scattering of spheres XIII. The wavelength exponent of differential turbidity spectra // J. Chem. Physiol.— 1962.— 36, N 5.— P. 1163—1170.
23. Klein K. E., Bruner H., Yovuy D. Influence of acclimatization to high altitude on the physiological response to stress // Industr. med. Scand.— 1963.— 32.— P. 75—80.
24. Siggaard-Anderson O. The pH, log pCO_2 , blood acid—base nomograms revised // Scand. J. Clin. and Lab. Invest.— 1962.— N 14.— P. 598—602.

Оренбург. мед. ин-т
М-ва здравоохранения РСФСР

Поступила 26.12.85

УДК 612.273.2

Сурфактанты легкого при острой гипоксической гипоксии

В. Ю. Горчаков, И. И. Мащакевич

Сурфактанты легкого образуют на альвеолярной поверхности выстилающий комплекс, основная функция которого — снижение межфазного поверхностного натяжения. При дыхании часть сурфактантов удаляется с альвеолярной поверхности через дыхательные пути по градиенту по-

верхностного давления, а часть окисляется, становится гидрофобной, уходит в гипофазу, где попадает в альвеолярные макрофаги. Подробный механизм удаления сурфактантов с альвеолярной поверхности обсуждался ранее [3]. Недостаток сурфактантов на альвеолярной поверхности компенсируется синтезом и секрецией его пневмоцитами II типа [12].

Ранее было показано, что сурфактант может окисляться при прямом контакте с молекулярным кислородом [2]. При гипоксической гипоксии концентрация кислорода во вдыхаемом воздухе снижается, а следовательно, должны снижаться окисление сурфактантов молекулярным кислородом и уменьшаться расход сурфактантов с альвеолярной поверхности. Однако было показано, что при гипоксической гипоксии происходит резкое уменьшение количества фосфолипидов на альвеолярной поверхности, что может быть связано либо с уменьшением синтеза компонентов сурфактантов пневмоцитами II типа, либо с активацией процессов удаления сурфактантов с альвеолярной поверхности, вызванного увеличением частоты дыхания или усилением перекисного окисления. Последнее предположение возникло в связи с данными [9], указывающими на то, что острая гипоксическая гипоксия активирует перекисное окисление в тканях организма. Вопрос о роли перекисного окисления сурфактантов при острой гипоксии изучен мало, поэтому целью настоящего исследования было выяснить роль перекисного окисления в удалении сурфактантов с альвеолярной поверхности при острой гипоксической гипоксии.

Методика

Исследования проведены на беспородных белых крысах-самцах массой 150—200 г, содержащихся в условиях вивария. Поверхностное натяжение измеряли в экстракте, приготовленном из 10 мг ткани легкого, на поверхностных весах [6]. По значениям максимального и минимального поверхностного натяжения ($\Pi_{\text{макс}}$ и $\Pi_{\text{мин}}$) рассчитывали индекс стабильности (ИС), используя следующую формулу: $\text{ИС} = [(\Pi_{\text{макс}} - \Pi_{\text{мин}})] / (\Pi_{\text{макс}} + \Pi_{\text{мин}})$. 2. Понижение значения ИС свидетельствует о снижении поверхностной активности сурфактантов легкого и наоборот, повышение значения ИС свидетельствует о повышении поверхностной активности. При исследовании перекисного окисления липидов использовали смыв с альвеолярной поверхности или экстракт, приготовленный из 500 мг ткани легкого. Для получения смывов и экстрактов использовали 15 мл фосфатного буфера pH 7,45. Полученные экстракты и смывы центрифугировали в течение 5 мин при 900 г. Для исследования хемилюминесценции (ХЛ) 10 мл надосадочной жидкости переносили в специальную кювету, а для определения ТБК-активных продуктов — в термостатированную колбу. ХЛ, инициированную ионами двухвалентного железа, регистрировали по методу Владимирова [4]. При изучении ХЛ, инициированной H_2O_2 , к 10 мл поверхностно-активных веществ легкого (ПАВ_л) добавляли 0,5 мл перекиси водорода (0,3 %-ный раствор). Люминесценцию регистрировали в течение 15 мин. ТБК-активные продукты определяли по методу Владимирова [5], изучая скорость накопления дималонного альдегида (ДМА) на 10, 30, 60 и 90-й минутах инкубации. Количество фосфора определяли в сурфактанте, выделенном из 1 г

Таблица 1. Влияние гипоксической гипоксии на сурфактанты легкого

Исследуемый показатель	Контроль	Гипоксия	
		6000 м	9000 м
Поверхностное натяжение экстракта ткани легкого, мН/м:			
максимальное	43,9±0,9	46,5±1,0	41,0±1,0
минимальное	10,4±0,7	15,9±1,0	19,3±0,8
Индекс стабильности	1,23±0,04	0,98±0,033	0,72±0,020
Концентрация фосфора фосфолипидов в 1 г ткани легкого, мкг/г	632 ± 31	459±17	318±15
Концентрация поглощенного I_2 в 1 г фосфолипидов, мкг/г	80,5±3×10 ⁻⁴	78,3±4×10 ⁻⁴	14,9±4×10 ⁻⁴

Таблица 2. Влияние гипоксии на перекисное окисление липидов сурфактантов

Условия эксперимента	ХЛ, индуцированная Fe^{2+}			
	$S, \times 10^3 \text{ c}^{-1}$	$H_{\text{быстр}}, 1$	$h_{\text{медл}}, 1$	$\Delta H/t, 1$
Смыв ПАВ _л				
Контроль	$15,5 \pm 1,2$	$36,3 \pm 1,5$	$22,4 \pm 1,2$	$0,96 \pm 0,07$
Гипоксия (9 000 м)	$20,0 \pm 1,8$	$65,0 \pm 3,6$	$29,1 \pm 2,8$	$1,14 \pm 0,11$
Р	$< 0,01$	$< 0,001$	$< 0,005$	$< 0,05$
Контроль	$16,7 \pm 1,3$	$51,8 \pm 2,3$	$21,4 \pm 1,5$	$0,64 \pm 0,07$
Гипоксия (6 000 м)	$18,4 \pm 1,4$	$55,6 \pm 2,4$	$24,0 \pm 1,6$	$0,83 \pm 0,08$
Р	$> 0,05$	$> 0,05$	$< 0,05$	$> 0,05$
Экстракты ПАВ _л				
Контроль	$20,3 \pm 1,2$	$35,9 \pm 1,4$	$22,3 \pm 0,6$	$0,69 \pm 0,04$
Гипоксия (9 000 м)	$25,9 \pm 1,7$	$68,0 \pm 2,7$	$46,3 \pm 3,3$	$1,52 \pm 0,14$
Р	$< 0,05$	$< 0,01$	$< 0,01$	$< 0,01$
Контроль	$20,1 \pm 1,5$	$32,5 \pm 1,3$	$23,9 \pm 1,7$	$0,85 \pm 0,05$
Гипоксия (6 000 м)	$21,3 \pm 1,5$	$31,6 \pm 1,3$	$34,8 \pm 1,8$	$1,11 \pm 0,08$
Р	$> 0,05$	$> 0,05$	$< 0,05$	$> 0,05$

ткани легкого по методике Abrams [11]. Из выделенных ПАВ_л хлороформ-метаноловой смесью (2:1) экстрагировали липиды. В одной части объема полученного экстракта определяли количество двойных связей по иодному числу, в другой — концентрацию фосфора, по которой судили о количестве фосфолипидов [8].

Гипоксическую гипоксию создавали при «подъеме» животных в барокамере на «высоту» 6 000 и 9 000 м на 2 ч. Животных забивали сразу после «спуска».

Результаты и их обсуждение

При исследовании поверхностной активности сурфактантов интактных крыс было установлено, что $ПН_{\text{макс}}$ составило $43,9 \text{ мН/м} \pm 0,9 \text{ мН/м}$, а $ПН_{\text{мин}}$ — $10,4 \text{ мН/м} \pm 0,7 \text{ мН/м}$, ИС — $1,23 \pm 0,04$. Пребывание животных в барокамере на «высоте» 6 000 и 9 000 м в течение 2 ч привело к понижению поверхностной активности экстрактов из ткани легкого. Снижение было тем более выражено, чем резче была гипоксия. Пребывание на «высоте» 6 000 м привело к снижению ИС до $0,98 \pm 0,033$, а на «высоте» 9 000 м — до $0,91 \pm 0,031$ (табл. 1). Исследование количества фосфора фосфолипидов сурфактантов, полученных из 1 г ткани легкого, показало, что двухчасовая гипоксия, соответствующая подъему на 6 000 м, привела к уменьшению количества фосфолипидов до 72,5 % исходного, пребывание на «высоте» 9 000 м — до 50,4 %. Аналогичные данные получены также в других работах [1, 13]. Исследование количества связанного иода на 1 000 мг фосфора позволило оценить количество двойных связей на заданное количество фосфолипидов.

Из приведенных данных следует, что после пребывания животных на «высоте» 6 000 м количество двойных связей на 1 000 мг фосфора снизилось лишь до 97,3 %, в то время как двухчасовое пребывание на «высоте» 9 000 м уменьшило количество двойных связей до 18,5 % исходного. Исследование ХЛ показало, что гипоксическая гипоксия, соответствующая «высоте» 6 000 м, мало изменяет перекисное окисление липидов сурфактантов инициированного ионами двухвалентного железа. В этих условиях наблюдали достоверное увеличение только амплитуды и скорости нарастания медленной вспышки свечения экстрактов, полученных из гомогенатов ткани легкого. Все остальные показатели находились в пределах контрольных значений (табл. 2). После 2 ч пребывания на «высоте» 9 000 м было выявлено статистически достоверное увеличение светосуммы, амплитуды быстрой и медленной вспышек свечения, инициированной ионами двухвалентного железа в экстрактах и смывах ПАВ_л. При исследовании ХЛ, инициированной перекисью водорода, после гипоксического воздействия выявлены более сложные изме-

ХЛ, индуцированная H_2O_2			ТБК-активные продукты	
$S \cdot 10^5 \text{ c}^{-1}$	$H_{\text{быстр}}, 1$	$h_{\text{медл}}, 1$	Концентрация МДА, нмоль/г	Скорость образования гидроперекиси, нмоль/мин · г
Смыв ПАВ _л				
$52,0 \pm 2,8$	$38,6 \pm 2,8$	$1,23 \pm 0,15$	$4,08 \pm 0,16$	$0,282 \pm 0,6008$
$38,5 \pm 2,5$	$57,6 \pm 2,1$	$2,82 \pm 0,13$	$4,21 \pm 0,12$	$0,318 \pm 0,008$
$< 0,01$	$< 0,001$	$< 0,01$	$< 0,05$	$< 0,05$
$41,3 \pm 2,3$	$48,7 \pm 3,6$	$2,20 \pm 0,23$	$3,85 \pm 1,12$	$0,278 \pm 0,009$
$46,7 \pm 2,4$	$58,7 \pm 2,4$	$2,79 \pm 0,14$	$4,07 \pm 0,11$	$0,299 \pm 0,008$
$> 0,05$	$< 0,05$	$> 0,05$	$> 0,05$	$> 0,05$
Экстракты ПАВ _л				
$52,1 \pm 2,2$	$47,5 \pm 2,1$	$2,81 \pm 0,18$	$6,75 \pm 0,24$	$0,441 \pm 0,019$
$42,4 \pm 3,6$	$69,0 \pm 4,0$	$4,27 \pm 0,25$	$6,98 \pm 0,18$	$0,584 \pm 0,020$
$< 0,05$	$< 0,001$	$< 0,01$	$< 0,01$	$< 0,001$
$46,4 \pm 2,1$	$56,8 \pm 3,2$	$2,41 \pm 0,18$	$6,11 \pm 0,20$	$0,503 \pm 0,017$
$50,1 \pm 2,4$	$65,0 \pm 3,0$	$3,16 \pm 0,17$	$5,68 \pm 0,22$	$0,472 \pm 0,017$
$> 0,05$	$< 0,05$	$> 0,01$	$> 0,05$	$> 0,05$

нения параметров свечения. Гипоксическая гипоксия, соответствующая пребыванию на 9 000 м, вызвала значительное понижение светосуммы хемилюминесцентной реакции смывов и экстрактов ткани легкого. В то же время амплитуда и скорость затухания вспышки перекисного свечения достоверно увеличивались. Гипоксия меньшей степени вызвала уменьшение только амплитуды вспышки перекисной реакции экстрактов ткани легкого.

Исследование ТБК-активных продуктов окисления липопротеидов сурфактантов показало увеличение концентрации ДМА ($P < 0,01$) только в экстрактах ткани легкого животных, находившихся на «высоте» 9 000 м. В остальных случаях концентрация ДМА оставалась в пределах нормы.

Усиление светосуммы, амплитуды быстрой и медленной вспышек ХЛ, инициированной ионами двухвалентного железа, указывает на увеличение количества гидроперекисей и снижение антиоксидантных свойств сурфактантов легкого [4]. Изменение параметров ХЛ, инициированной перекисью водорода, дает основание предполагать, что острая гипоксическая гипоксия вызывает изменение пероксидазных свойств сурфактантов [5, 10]. Повышение концентрации и скорости нарастания ДМА указывает на повышенную способность липидов ПАВ_л к перекислению после гипоксической гипоксии.

На основании изложенных данных можно предположить, что в первые 2 ч пребывания на «высоте» 6000 м снижение поверхностной активности сурфактантов легкого происходит за счет усиленного вымывания ПАВ_л из легкого, вызванного увеличением минутного объема дыхания. Более жесткая гипоксия (9000 м) вызывает их перекисное окисление и, возможно, увеличивает удаление с помощью альвеолярных макрофагов.

LUNG SURFACTANTS WITH ACUTE HYPOXIC HYPOXIA

V. Yu. Gorchakov, I. I. Mashchakevich

Acute hypoxic hypoxia corresponding to the ascent of 6000 and 9000 m activates lipid peroxidation of the lung surfactants, which parallel with the phospholipid synthesis inhibition decreases the number of surfactants on the alveolar surface. On the whole these changes induce a decrease in the surface activity of lung surfactants. This decrease is shown to be the more pronounced, the stronger is the hypoxic action.

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

1. Арбузов А. А. Влияние острой гипоксической гипоксии на сурфактантную систему легких крыс // Сурфактанты легкого в норме и патологии.— Киев, Наук. думка, 1983.— С. 114—120.
2. Березовский В. А., Горчаков В. Ю. Поверхностно-активные вещества легкого.— Киев: Наук. думка, 1982.— 165 с.
3. Березовский В. А., Горчаков В. Ю. Влияние ингаляций кислорода на состояние сурфактанта легких // Пульмонология.— 1977.— Вып. 3.— С. 122—124.
4. Владимиров Ю. А., Оленев В. И., Суслова Т. В. Информация анализа кривых хемилюминесценции при перекисном окислении липидов // Сверхслабое свечение плазмы крови в клинической диагностике.— М., 1974.— С. 6—34.
5. Владимиров Ю. А., Арчаков А. И. Перекисное окисление липидов в биологических мембранах.— М.: Наука, 1972.— 252 с.
6. Горчаков В. Ю. Метод ранней диагностики изменения активности сурфактантов легкого // Новые приборы и методы современной медицины.— Киев: Наук. думка, 1982.— С. 84—86.
7. Ланкин В. З., Гуревич С. М., Бурлакова Е. Б. Изучение аскарбатзависимого перекисления липидов при помощи теста с 2-тиобарбитуровой кислотой // Биоантиоксиданты.— М.: Наука, 1975.— С. 73—78.
8. Остапеч М. Г., Романська Н. М. Практикум з біохімії.— Київ: Вища шк., 1974.— 252 с.
9. Петренко Е. П. Свободно-радикальное окисление и ферментативные антиоксиданты цитоструктур в норме и при некоторых патологических состояниях в экспериментальных и клинических исследованиях.— Киев: Наук. думка, 1984.— 183 с.
10. Серкиз Я. И., Чеботарев Е. Е., Барабой В. А. и др. Хемилюминесценция крови в экспериментальной и клинической онкологии.— Киев: Наук. думка, 1984.— 183 с.
11. Abrams M. E. Isolation and quantitative estimation of pulmonary surface active lipoprotein // J. Appl. Physiol.— 1966.— 21, N 6.— P. 718—720.
12. Kikawa Y., Motoyama E. K., Gonedda K. The type II epithelial cells of the lung. 2. Chemical composition and phospholipid synthesis.— Lab. Invest.— 1975.— 32, N 3.— P. 295—302.
13. Newman D., Neimark A. Palmitate-¹⁴C uptake by rat lung: effect of altered gas tension // Amer. J. Physiol.— 1968.— 214, N 2.— P. 305—312.

Ин-т физиологии им. А. А. Богомольца
АН УССР, Киев

Поступила 29.05.85

УДК 591.127

Исследование способности животных целенаправленно изменять дыхательный стереотип

В. И. Миняев, С. А. Грабельников

Известно, что произвольное управление дыханием ограничено императивным стимулом — усилением хеморецепторной стимуляции дыхательного центра [1, 8]. Произвольные изменения режима дыхания, связанные прежде всего с гиповентиляцией, обязательно сопровождаются нарушением постоянства газового состава артериальной крови и усилением стимулов, идущих с артериальных и медулярных хеморецепторов [1, 3, 7, 8]. При определенной интенсивности хеморецепторной стимуляции произвольное управление дыханием становится невозможным: дыхательные движения полностью подпадают под контроль непроизвольных гуморальнорефлекторных механизмов, т. е. императивный стимул не допускает снижения объема вентиляции легких ниже облигатного уровня, служащего естественной границей диапазона произвольного управления дыханием [1, 7, 8].

Считается, что произвольное дыхание свойственно лишь человеку, поскольку любое произвольное действие отличается от непроизвольного прежде всего осознанностью необходимости его осуществления. В то же время известно, что и произвольные действия человека, и сложные поведенческие акты животных осуществляются аналогичными нейрофизиологическими механизмами. Исследования показывают, что инструментальное обучение с использованием биологической обратной связи позволяет научить животных направленно изменять и некоторые вегетативные функции [12, 13].