

ISSN 0201-8489

# Физиологический журнал

ТОМ 33 № 3 1987

3'87



#### РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Ф. Н. СЕРКОВ  
(главный редактор)  
В. А. БЕРЕЗОВСКИЙ  
Н. В. БРАТУСЬ  
М. Я. ВОЛОШИН  
М. И. ГУРЕВИЧ  
Б. Е. ЕСИПЕНКО  
А. Г. ЗАДОРЖНЫЙ  
(ответственный секретарь)  
Н. Н. ЗАЙКО  
Н. В. ИЛЬЧЕВИЧ  
П. Г. КОСТЮК  
А. А. МОИБЕНКО  
(зам. главного редактора)  
З. А. СОРОКИНА  
В. В. ФРОЛЬКИС  
В. А. ЧЕРКЕС

#### РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Ф. Н. СЕРКОВ  
Г. М. БУТЕНКО  
Ф. П. ВЕДЯЕВ  
Н. Н. ГОРЕВ  
В. Н. КАЗАКОВ  
А. В. КВАСНИЦКИЙ  
К. В. КОВАНОВ  
В. П. КОМИССАРЕНКО  
А. О. НАВАКАТИКАН  
В. Н. НИКИТИН  
Е. Н. ПАНАСЮК  
В. С. РАЙЦЕС  
Г. И. ФЕДОРОВИЧ  
Г. А. ХАСАБОВ  
А. И. ХОМАЗЮК

---

Научный редактор Ф. Н. СЕРКОВ

Ответственный секретарь редакции Г. С. СОКИРКО

Адрес редакции: 252024 Киев-24, ул. Богомольца, 4  
Телефон: 293-29-54

---

37. БФ 25576. Формат 70×108/16.  
Уч.-изд. л. 12,68. Тираж 1000 экз.

и. 252004, Киев 4, ул. Репина, 4.



АКАДЕМИЯ НАУК УКРАИНСКОЙ ССР

ИНСТИТУТ ФИЗИОЛОГИИ им. А.А.БОГОМОЛЬЦА

# Физиологический журнал

ТОМ 33 № 3 1987

МАЙ-ИЮНЬ

Научно-теоретический журнал • Основан в 1955 г.

Выходит 1 раз в 2 месяца • Киев Наукова думка

## СОДЕРЖАНИЕ

- ШИК Л. Л., ВИНИЦКАЯ Р. С., ХАНЛАРОВА Т. А. Управление вентиляцией легкого при мышечной нагрузке у здоровых нетренированных людей . . . . . 3
- ВИНИЦКАЯ Р. С., КОГАНОВА Н. А., МАРКОСЯН А. А., СЕРЕГИН Г. И. Спонтанные колебания состава альвеолярного воздуха в покое и при нагрузке . . . . . 7
- ✓ БЕРЕЗОВСКИЙ В. А., СЕРЕБРОВСКАЯ Т. В. Вентиляторный ответ на гиперкапнический стимул как показатель реактивности системы дыхания человека . . . . . 12
- КРАСНИКОВ Н. П. Влияние гиперкапнической газовой смеси на внешнее дыхание, кислотно-основное состояние крови при мышечном утомлении . . . . . 18
- КОРКУШКО О. В., ИВАНОВ Л. А., ПИСАРУК А. В. Количественная оценка факторов, определяющих напряжение кислорода в смешанной венозной крови у пожилых и старых людей . . . . . 25
- РАГУЗИН А. В. Напряжение кислорода в мозгу новорожденных крыс и его динамика при гипо- и гипероксии . . . . . 28
- ВОРОНЦОВ В. А., РУСАНОВА Н. Р. Газовый режим организма в период адаптации и деадаптации к прерывистой гипобарической гипоксии . . . . . 33
- ✓ ГОРЧАКОВ В. Ю., МАЩАКЕВИЧ И. И. Сурфактанты легкого при острой гипоксической гипоксии . . . . . 38
- МИНЯЕВ В. И., ГРАБЕЛЬНИКОВ С. А. Исследование способности животных целенаправленно изменять дыхательный стереотип . . . . . 42
- ✓ СЕРЕДЕНКО М. М., ФИЛИППОВ М. М., МАНЬКОВСКАЯ И. Н., НАГНИБЕДА Н. Н. Использование сухой белковой смеси для неспецифической коррекции гемической гипоксии . . . . . 47
- ✓ ГОРЧАКОВА Л. А. Исследование связи между устойчивостью крыс к острой гипоксической гипоксии и активностью микросомальной системы окисления печени . . . . . 53
- ✓ ГОВОРУХА Т. Н., НАЗАРЕНКО А. И. Влияние замены азота воздуха гелием и аргоном на интенсивность тканевого дыхания . . . . . 58
- ✓ СЕРЕДЕНКО М. М., РЕЗНИК Б. Я., ЗУБАРЕНКО А. В., МИНЯЙЛЕНКО Т. Д., ПОЖАРОВ В. П., РОЗОВА Е. В., ХИРСА А. П. Особенности развития гипоксического состояния при бронхиальной астме у детей . . . . . 62
- МАЩАКЕВИЧ И. И. Свободнорадикальное окисление сурфактантов легкого при длительном воздействии промышленных пылевых аэрозолей . . . . . 67



## Краткие сообщения

|                                                                                                                                                                     |    |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| КЛЮЕВА Н. З., ФИЛЬКО О. А. Влияние гиперкапнии и медикаментозного наркоза на фазы дыхательного цикла у кроликов . . . . .                                           | 73 |
| ЯКОВЛЕВА О. А. Сурфактантная система легкого у крыс с дефицитом витамина А . . . . .                                                                                | 78 |
| ХАСИНА М. А., ЗУЕВ Ю. Ф. Биохимические аспекты регионарной неравномерности функций легкого . . . . .                                                                | 81 |
| ✓ ГОРЧАКОВ В. Ю., БУЛАТ И. А. Сезонные изменения поверхностной активности сурфактантов легкого . . . . .                                                            | 86 |
| МИХАЙЛОВ Д. М., СУТЯГИН С. П., БАРАНОВ А. Г. Сократительные свойства изолированных препаратов ткани легкого . . . . .                                               | 89 |
| БАЛЫКИН М. В., КАРКОВАТОВ Х. Д., ШИДАКОВ Ю. Х.-М. Особенности транспорта кислорода к тканям в период кратковременной и длительной адаптации к высокогорью . . . . . | 92 |
| АТАМАН А. В. Потребление кислорода стенкой артерий и вен у кроликов и крыс разного возраста в ранние сроки развития экспериментального атеросклероза . . . . .      | 96 |

## Методики

|                                                                                                                                                              |     |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| ЭКСЕРОВА Д., ЛАЛЧЕВ З., МАРИНОВ Б., ОГНЯНОВ К. Физико-химический метод диагностики синдрома дыхательных расстройств с помощью черной пенной пленки . . . . . | 101 |
| ИВАНОВ Л. А., ЛОПАТА В. А. Анализ процесса форсированного выдоха при различных способах его регистрации на основе параметра постоянной времени . . . . .     | 108 |
| ЯКОВЛЕВА О. А., ПЕНТЮК А. А. Метод исследования сурфактантов легкого в эксперименте . . . . .                                                                | 113 |

## Обзоры

|                                                                              |     |
|------------------------------------------------------------------------------|-----|
| БРЕСЛАВ И. С., РЫМЖАНОВ К. С. Генез ощущений, связанных с дыханием . . . . . | 116 |
|------------------------------------------------------------------------------|-----|



## Управление вентиляцией легкого при мышечной нагрузке у здоровых нетренированных людей

Л. Л. Шик, Р. С. Випницкая, Т. А. Ханларова

Регуляция дыхания при мышечной работе продолжает оставаться одной из главных проблем физиологии дыхания. Об этом свидетельствует не только большое число оригинальных статей, но и опубликованные за последние три-четыре года обзоры [1, 11, 13, 16]. Анализ современного состояния проблемы приводит к заключению, что исторически сложившиеся две основные теории регуляции дыхания (гуморальная и нервная) в настоящее время преобразовались, хотя и сохранили свои основные черты. Как известно, гуморальные факторы ( $pH$ ,  $P_{aCO_2}$  и  $P_{aO_2}$ ) оказывают влияние на дыхательный центр только рефлекторно через центральные и периферические хеморецепторы, превращаясь в нервные сигналы. Все другие влияния, определяющие возникновение рабочего гиперпноэ (рефлекс двигательного аппарата из моторных зон головного мозга, условнорефлекторные воздействия) также по своей природе являются нервными сигналами.

Таким образом, принципиальное отличие этих двух классов сигналов заключается не в природе сигналов (гуморальные или нервные), а в том, если говорить на языке теории автоматического управления, что гуморальные являются сигналами об отклонениях, а нервные — о возмущениях. На основе многочисленных данных [6, 7] была развита теория управления дыханием, заключающаяся в том, что оно осуществляется сложной комбинированной системой регуляции как по принципу возмущения, так и по принципу отклонения [3, 4, 9, 10]. Эта теория позволяет вполне удовлетворительно объяснить рабочее гиперпноэ. В то же время некоторые авторы упорно продолжают пытаться понять регуляцию дыхания только с позиций управления по принципу отклонения (по принципу обратной связи). Основанные только на этом принципе модели управления дыханием оказались непригодными для объяснения регуляции дыхания при мышечной работе, что привело многих авторов к утверждению о том, что не существует удовлетворительного объяснения рабочего гиперпноэ [2, 14, 15]. К сожалению, подобные утверждения повторяются и в последнее время [1]. В специальном обзоре [11] показано, что это утверждение основано на игнорировании значения управления по принципу возмущения. По-видимому, это является проявлением наблюдающейся в физиологии неправильной тенденции свести все процессы регулирования к механизмам обратной связи [5].

Одной из основных причин, не дающих возможности удовлетворительно объяснить рабочее гиперпноэ, оставаясь на позициях управления только по принципу отклонения, является то, что отклонения в регулируемых параметрах ( $pH$ ,  $P_{aCO_2}$ ,  $P_{aO_2}$ ) при мышечной работе у тренированных людей столь невелики, что не могут быть причиной тех больших значений минутного объема дыхания (МОД), которые наблюдаются при мышечной деятельности.

Цель настоящей работы — проверка применимости этих двух разных подходов для объяснения рабочего гиперпноэ на основании собственных данных, полученных при исследовании здоровых нетренированных мужчин, преодолевавших нагрузку разной мощности.



## Методика

Обследовали 80 практически здоровых мужчин в возрасте 27—58 лет, систематически не занимающихся спортом. Испытуемые выполняли ступенчатую нагрузку на велоэргометре «Елема», мощностью 500, 1000, 1200, 1400 кгс·м/мин. Длительность каждой ступени составляла 3—5 минут. Легочную вентиляцию и газообмен исследовали на приборе «Ergorpnemotest» фирмы E. Eger. Показатели кислотно-основного состояния и газового состава крови определяли на приборе «ABC-1» фирмы «Radiometr» в капиллярной артериализированной крови, взятой из разогретого пальца.

## Результаты и их обсуждение

Средние значения  $P_{aCO_2}$  несколько (на 2,5 мм рт. ст.) повышались в условиях нагрузки умеренной мощности по сравнению со значениями, полученными в условиях покоя (табл. 1). Такое повышение давления сменялось его возвращением к исходным значениям в условиях нагрузки большей мощности. Анализ индивидуальных данных показал, что у части испытуемых незначительное увеличение  $P_{aCO_2}$  наблюдалось как при нагрузке умеренной мощности, так и при больших нагрузках. У другой части испытуемых повышение  $P_{aCO_2}$  сменялось его понижением до исходного уровня и даже несколько ниже при больших нагрузках. При этом индивидуальные изменения были, как правило, в пределах 4—5 мм рт. ст. (52—65 гПа). У 14 % испытуемых было выражено небольшое избыточное увеличение МОД и снижение  $P_{aCO_2}$  уже при нагрузке умеренной мощности. Оказалось, что у этой группы испытуемых способность преодолевать нагрузку была статистически достоверно ниже, чем у остальных. Заметные индивидуальные особенности проявились и в существенных значениях дисперсии ( $\sigma$ ) для разных показателей (см. табл. 1). Надо подчеркнуть, что средние значения  $P_{aCO_2}$  оказались почти одинаковыми при разных нагрузках и очень близким к исходным значениям в покое.

Таким образом, при исследовании нетренированных людей не было обнаружено таких значительных изменений  $P_{aCO_2}$ , которые могли бы вызвать увеличение МОД до 31—81 л/мин. Неизменность коэффициента использования кислорода ( $KIO_2$ ) также указывает на то, что в основном при всех нагрузках сохранялось соответствие вентиляции метаболизму.

Средние значения рН оказались статистически достоверно сниженными только при нагрузке, преодолеваемой с большой мощностью.

Таблица 1. Средние значения и дисперсия ( $M \pm \sigma$ ) показателей, характеризующих вентиляцию и газообмен легкого, кислотно-основное состояние и давление газов крови у здоровых нетренированных мужчин \*

| Показатель                | Покой     | Нагрузка      |                |                |                |
|---------------------------|-----------|---------------|----------------|----------------|----------------|
|                           |           | 500 кгс·м/мин | 1000 кгс·м/мин | 1200 кгс·м/мин | 1400 кгс·м/мин |
| МОД, л/мин                | 9,6±2,11  | 34,2±6,6      | 60,1±9,0       | 75,8±13,0      | 81,0±15,6      |
| рН                        | 7,42±0,02 | 7,38±0,03     | 7,34±0,04      | 7,32±0,03      | 7,29±0,04      |
| ВЕ, моль/л                | —0,17     | —1,46         | —4,90          | —6,12          | —6,80          |
| $P_{aO_2}$<br>мм рт. ст.  | 78,6±6,0  | 81,2±5,3      | 80,6±7,0       | 81,3±7,0       | 83,6±6,5       |
| гПа                       | 1030±79   | 1064±76       | 1056±92        | 1065±92        | 1095±85        |
| $P_{aCO_2}$<br>мм рт. ст. | 37,7±3,5  | 40,2±3,4      | 38,5±3,4       | 38,8±3,5       | 38,3±4,3       |
| гПа                       | 494±46    | 527±44        | 504±44         | 508±46         | 502±56         |
| $\dot{V}O_2$ л/мин        | 0,29±0,07 | 1,36±0,17     | 2,42±0,25      | 2,92±0,32      | 3,41±0,29      |
| $\dot{V}CO_2$ л/мин       | 0,26±0,08 | 1,22±0,22     | 2,29±0,42      | 2,82±0,49      | 3,38±0,35      |
| ДК                        | 0,82      | 0,88          | 0,95           | 0,98           | 0,99           |
| $KIO_2$                   | 31,4      | 40,4          | 40,3           | 39,4           | 40,1           |

\* Число обследованных составляло 80.



Все данные о кислотно-основном состоянии позволяют заключить, что у нетренированных людей наблюдается умеренно выраженный метаболический ацидоз, обусловленный, по-видимому, недостаточным адекватным увеличением кровоснабжения. Колебания  $P_{aCO_2}$  наблюдались в пределах, в которых эта величина не может оказать существенного влияния на регуляцию дыхания.

Были вычислены коэффициенты парной корреляции между МОД и факторами, могущими вызвать его изменение (табл. 2), в частности  $P_{aCO_2}$ , pH,  $P_{aO_2}$  и мощность. Последний фактор составляет все влияния, обуславливающие увеличение МОД по принципу возмущения разным способом: рефлекторным воздействием от двигательного аппарата, иррадиацией от моторных зон головного мозга и др. Оказалось, что наиболее высокое значение коэффициента парной корреляции между МОД и мощностью составляет 0,72—0,83. Высокие значения коэффициента корреляции также обнаружены между МОД и pH, а более низкие — между МОД и парциальным давлением газов крови.

Таблица 2. Коэффициенты парной корреляции между параметрами дыхания и крови в разных диапазонах мощности (W) нагрузки

| Коррелятивная пара параметров | Диапазон мощности         |                          |
|-------------------------------|---------------------------|--------------------------|
|                               | от покоя до 500 кгс·м/мин | от 500 до 1400 кгс·м/мин |
| МОД—W                         | 0,72                      | 0,83                     |
| МОД—<br>—10—pH                | 0,63                      | 0,61                     |
| МОД—<br>— $P_{aO_2}$          | 0,42                      | 0,23                     |
| МОД—<br>— $P_{aCO_2}$         | 0,23                      | —0,40                    |

Таблица 3. Коэффициенты частной корреляции при математическом фиксировании мощности нагрузки

| Коррелятивная пара параметров | Диапазон мощности         |                          |
|-------------------------------|---------------------------|--------------------------|
|                               | от покоя до 500 кгс·м/мин | от 500 до 1400 кгс·м/мин |
| МОД—<br>—10—pH                | 0,05                      | 0,12                     |
| МОД—<br>— $P_{aO_2}$          | 0,20                      | 0,05                     |
| МОД—<br>— $P_{aCO_2}$         | —0,36                     | —0,42                    |

Как известно, даже высокие значения коэффициентов парной корреляции не доказывают причинную связь показателей. Высокая корреляция может быть обусловлена однонаправленным воздействием какого-либо третьего фактора на оба коррелируемых параметра. Очень высокий коэффициент корреляции между МОД и мощностью приводит к предположению, что связь МОД с газами крови и pH является опосредованной их зависимостью от мощности. Поэтому для проверки этого предположения надо вычленить влияние мощности на коэффициенты парной корреляции между газами крови и pH, с одной стороны, и МОД, с другой. Это было выполнено путем вычисления коэффициентов частной корреляции при математическом фиксировании [8] значения нагрузки (табл. 3). Оказалось, что коэффициенты частной корреляции между МОД и pH, а также МОД и  $P_{aO_2}$  стали статистически незначимыми, а коэффициент частной корреляции между МОД и  $P_{aCO_2}$  получил отрицательное значение, т. е. более высоким значениям МОД соответствовали более низкие значения  $P_{aCO_2}$ . Это объясняется несомненно тем, что чем выше МОД при работе с одинаковым уровнем метаболизма, тем ниже  $P_{aCO_2}$ . Таким образом, это доказывает, что газовый состав артериальной крови не является ведущим фактором увеличения вентиляции легких при работе, и что избыточная вентиляция ведет к снижению  $P_{aCO_2}$ .

Результаты корреляционного анализа были использованы при разработке многокомпонентной статистической модели зависимости минутного объема дыхания от мощности нагрузки, исходного МОД в покое, газового состава и pH крови у здоровых нетренированных людей. Уравнение множественной регрессии оказалось наиболее простым для этих



целей, дающим достаточно удовлетворительный результат. В окончательном виде было получено следующее уравнение с коэффициентами, позволяющими рассчитать должное значение МОД при данной нагрузке и фактически измеренных  $pH$ ,  $P_{aCO_2}$  и  $P_{aO_2}$ :  $МОД_p = 975 (МОД_0/W) + 0,0627 \cdot W + 9,62 \cdot 10^8 - pH + 0,297 P_{aO_2} - 1,19 P_{aCO_2} - 30,4$ , где  $МОД_p$  — МОД рассчитанный (л/мин);  $МОД_0$  — МОД в покое (л/мин);  $W$  — мощность нагрузки (кгс·м/мин);  $P_{aCO_2}$  и  $P_{aO_2}$  (мм рт. ст.).

Коэффициент множественной корреляции этого уравнения составляет 0,91, а коэффициент множественной детерминации (квадрат коэффициента множественной корреляции) — 0,83, т. е. 83 % всей вариации МОД определяется факторами, включенными в уравнение и только 17 % зависят от неучтенных факторов.

Одним из наиболее сложных вопросов теории регуляции дыхания при мышечной работе является определение вклада факторов, регулирующих значение МОД по принципу отклонения ( $pH$ ,  $P_{aCO_2}$ ,  $P_{aO_2}$ ). Согласно нашим представлениям, основное предназначение изменения этих параметров — обеспечение тонкого приспособления (корригирования) того значения МОД, основное увеличение которого обусловлено не ими, а управлением по принципу возмущения. Найденное уравнение давало возможность количественно проверить значение совокупности изменений  $pH$ ,  $P_{aCO_2}$ ,  $P_{aO_2}$  в увеличении МОД при работе. Для этого наряду с вычислением МОД по уравнению для средних данных всех факторов при нагрузке 1000 кгс·м/мин были рассчитаны значения МОД по наиболее часто встречающимся увеличенным и уменьшенным значениям  $pH$ ,  $P_{aCO_2}$  и  $P_{aO_2}$  (т. е. по  $M+\sigma$  и  $M-\sigma$ ). Соответствующие расчеты показали, что рассчитанный МОД при средних значениях  $pH$ ,  $P_{aCO_2}$  и  $P_{aO_2}$  составляет 62 л/мин (фактический МОД при этой нагрузке составляет 60 л/мин). При вычислении МОД по данным  $M+\sigma$  его значения увеличиваются до 72 л/мин, а при  $M-\sigma$  — снижаются до 52 л/мин.

Таким образом, этот анализ приводит к заключению, что под влиянием совокупного воздействия всех отклонений ( $pH$ ,  $P_{aCO_2}$  и  $P_{aO_2}$ ), наиболее часто встречающихся при нагрузке такой мощности, значение МОД может измениться в пределах  $\pm 15\%$ . Иными словами, значение вклад в увеличение МОД при нагрузке принадлежит не так называемым гуморальным сдвигам, а нагрузке как таковой, т. е. тем факторам управления по принципу возмущения, которые закономерно возникают и сохраняют свое действие при нагрузке. Это значит, что нейрогенные факторы нехеморецептивной природы, управляющие по принципу возмущения, играют решающую роль в увеличении вентиляции легких при преодолении физической нагрузки. При этом отнюдь не уменьшается значение факторов, управляющих дыханием по принципу отклонения (воздействие через хеморецепторы), которые обеспечивают соответствие вентиляции метаболизму, для чего не требуется больших отклонений.

## Выводы

1. У здоровых нетренированных людей при разной мощности, необходимой для преодоления физической нагрузки, возникают небольшие сдвиги  $P_{aCO_2}$ ,  $P_{aO_2}$  и  $pH$  и выявляется тенденция к поддержанию постоянства  $P_{aCO_2}$ .
2. Специальный статистический анализ показал, что суммарный вклад изменений  $P_{aCO_2}$ ,  $P_{aO_2}$  и  $pH$  в увеличение МОД при мышечной работе невелик.
3. Полученные данные подтверждают положение о том, что МОД при нагрузке увеличен главным образом вследствие регуляции по принципу возмущения. Регуляция по принципу отклонения обеспечивает корригирование значения МОД в соответствии с уровнем метаболизма.



## THE CONTROL OF PULMONARY VENTILATION DURING MUSCULAR WORK IN HEALTHY UNTRAINED PEOPLE

L. L. Shik, R. S. Vinitskaya, T. A. Khanlarova

The parameters:  $\dot{V}$ ,  $\dot{V}_{CO_2}$ ,  $\dot{V}_{O_2}$ ,  $PaO_2$ ,  $PaCO_2$ , pH were measured in untrained healthy people during exercise (500, 1000, 1200 km/min). The average  $PaCO_2$  values during exercise did not differ significantly from those at rest. Special statistical analysis revealed that  $PCO_2$ ,  $PO_2$  and pH changes in total contributed but slightly into the exercise hyperpnea. The results presented support the concept that respiration is controlled by the combined system based on both disturbance (open-loop) control and feedback control. The increase of  $\dot{V}$  during the exercise is caused by the open-loop disturbance system, while the feedback control corrects  $\dot{V}$  in accordance with the metabolism level.

A. V. Vishnevsky Institute of Surgery,  
Academy of Medical Sciences of the USSR, Moscow

1. Бреслав И. С., Исаев Г. Г. Состояние и перспективы изучения механизмов регуляции дыхания // Физиол. журн. СССР.— 1985.— 71, № 3.— С. 283—291.
2. Гродинз Ф. Теория регулирования и биологические системы.— М.: Мир, 1987.— 255 с.
3. Колчинская А. З. Кислородные режимы организма ребенка и подростка.— Киев: Наук. думка, 1973.— 260 с.
4. Колчинская А. З., Лауэр Н. В., Шкабара Е. А. О регулировании кислородных режимов организма // Кислородный режим организма и его регулирование.— Киев, 1966.— С. 341—356.
5. Костюк П. Г. Учебник «Физиология человека» / Под ред. Г. И. Косицкого (рецензия) // Успехи физиол. наук.— 1985.— 16.— С. 119—121.
6. Маршак М. Е. Регуляция дыхания у человека.— М.: Медгиз, 1961.— 266 с.
7. Маршак М. Е. Регуляция дыхания // Руководство по физиологии: Физиология дыхания.— Л.: Наука, 1973.— С. 256—279.
8. Урбах В. Ю. Статистический анализ в биологических и медицинских исследованиях.— М.: Медицина, 1975.— 158 с.
9. Шик Л. Л. Принципы и механизмы управления системой внешнего дыхания // Общие вопросы физиологических механизмов: Тр. Международ. симпози. ИФАК по техн. и биол. пробл. упр. 24—28 сент. 1968, Москва.— М.: Наука, 1970.— С. 118—125.
10. Шик Л. Л. Общие принципы регуляции дыхания // Руководство по физиологии: Физиология дыхания.— Л.: Наука, 1973.— С. 279—287.
11. Шик Л. Л. Регуляция дыхания при мышечной работе // Биол. науки.— 1985.— № 6.— С. 18—29.
12. Dejours P. Control of respiration in muscular exercise // Handbook of physiology. Sect. 3. Respiration.— Washington, 1964.— Vol. 1.— P. 631—648.
13. Demsey J. A., Vidruk E. H., Mitchell G. S. Pulmonary control systems in exercise: update // Fed. Proc.— 1985.— 44.— P. 2260—2270.
14. Grodins F. S. Exercise hyperpnea. The ultra secret // Adv. Physiol. Sci.— 1981.— 10.— P. 243—247.
15. Wasserman K., Whipp B. J. Humoral control of ventilation during exercise in man // Ibid.— P. 285—297.
16. Whipp B. J. Ventilatory control during exercise in human // Ann. Rev. Physiol.— 1983.— 45.— P. 393—413.

Ин-т хирургии им. А. В. Вишневского  
АМН СССР, Москва

Поступила 28.02.86

УДК 612.216.2.612.22

## Спонтанные колебания состава альвеолярного воздуха в покое и при нагрузке

Р. С. Виницкая, Н. А. Коганова, А. А. Маркосян, Г. И. Серегин

Постоянство состава альвеолярного воздуха со времен работ Д. Холдена [5] считалось неотъемлемой чертой гомеостаза организма. Однако постоянство внутренней среды, по результатам последующих детальных исследований [3, 6], не является жестко ограниченным: газовый состав артериальной крови, параметры кислотно-основного состояния и другие физиологические показатели имеют определенные пределы вариаций.



Малонинерционные газоанализаторы позволяют подойти к вопросу о постоянстве состава альвеолярного воздуха с современных позиций [2, 4, 7, 8].

Цель данной работы — выяснение пределов вариабельности концентрации кислорода и двуокиси углерода в конечной порции выдыхаемого воздуха у здоровых людей в состоянии покоя и при физической нагрузке умеренной мощности.

### Методика

Испытуемых (50 человек в возрасте от 16 до 60 лет) обследовали в положении сидя, утром, через один-два часа после легкого завтрака и после 20—30-минутного отдыха в исследовательской лаборатории. Относительное содержание (%)  $O_2$  и  $CO_2$  регистрировали с помощью масс-спектрометра МХ-6202, число дыханий в минуту, дыхательный объем (ДО) и минутный объем дыхания (МОД) — с помощью отечественного прибора «Комплекс»<sup>1</sup> автоматически каждые 30 с в состоянии покоя не менее 5—7 мин. Затем испытуемый преодолевал нагрузку на велоэргометре (ЭРГ-3, входящем в комплект прибора «Комплекс») мощностью 40—70 Вт в течение 4 мин. У части испытуемых регистрировали спирограмму на спирографе СГ-1М и определяли функциональную остаточную емкость (ФОЕ) с помощью азотографа.

### Результаты и их обсуждение

Масс-спектрометр позволяет регистрировать изменения относительного содержания газа с малой инерционностью. В связи с этим при каждом дыхательном цикле во время вдоха содержание углекислого газа снижается до нуля, содержание кислорода увеличивается до 20,9 %, а во

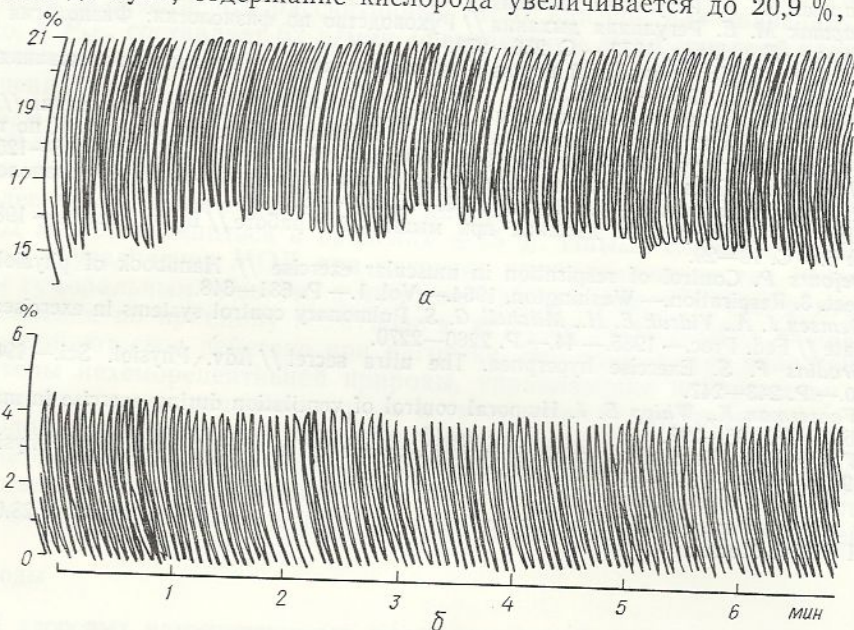


Рис. 1. Регистрация концентраций выдыхаемых газов ( $F_{O_2}$  — а;  $F_{CO_2}$  — б) с помощью масс-спектрометра в условиях спокойного дыхания.

время выдоха содержание газов в конечной порции соответствует их содержанию в альвеолярном воздухе ( $F_{ACO_2}$  и  $F_{AO_2}$ ). Неравномерность вентилиционно-перфузионных отношений изменяет форму капнограммы. По конечной концентрации нельзя судить о средней концентрации газов в альвеолярном воздухе. Чтобы исключить влияние неравномерного распределения газов, анализировали те исследования, капнограмма которых имела выраженное плато. В этих случаях прирост  $CO_2$  в альвеолярной фазе выдоха не превышал 0,5 %.

<sup>1</sup> Изготовлен Научно-производственным объединением «Медфизприбор», г. Казань



Во время спокойного дыхания у большинства здоровых людей наблюдаются относительно небольшие изменения  $F_{AO_2}$  и  $F_{ACO_2}$ . Эти изменения отражали медленную вариативность состава альвеолярного воздуха: периодичность вариаций составляла от 20—30 с до нескольких минут. Конечные концентрации  $O_2$  и  $CO_2$  синхронно плавно увеличивались и снижались. На рис. 1 представлены кривые относительного содержания (%)  $O_2$  и  $CO_2$  при спокойном дыхании. В данном примере

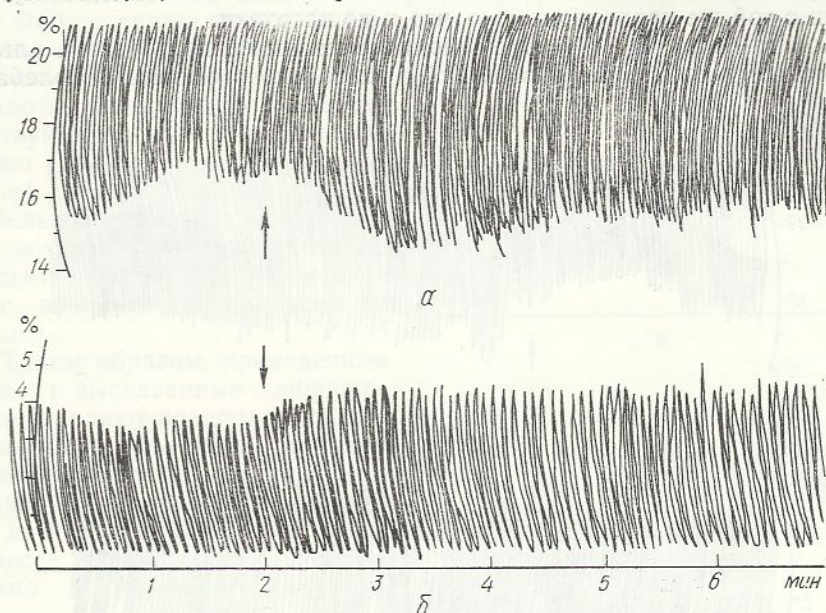


Рис. 2. Регистрация концентраций выдыхаемых газов ( $F_{O_2}$  — а;  $F_{CO_2}$  — б) с помощью масс-спектрометра в условиях спокойного дыхания и при нагрузочной пробе на велоэргометре. Стрелкой отмечено начало нагрузки.

периодичность вариативности состава альвеолярного воздуха имела почти правильный характер, близкий к синусоиде. На оксиграмме максимальное значение  $F_{AO_2}$  — 16,1 % (при этом разность между вдыхаемой и конечной — альвеолярной концентрацией составляла 4,8 %) выглядит как «впадина» медленной волны, минимальное значение  $F_{AO_2}$  — 14,9 % (при этом разность вдыхаемой и конечной концентрации составляла 6 %) выглядит как «гребень» медленной волны. Одновременно  $F_{ACO_2}$  изменялось от 4,3 до 5,0 %. Можно убедиться, что «гребни» и «впадины» вариативности относительного содержания обоих газов совпадают. В данном примере пределы вариации  $F_{AO_2}$  составили 1,2 %,  $F_{ACO_2}$  — 0,7 %. Пределы вариации содержания  $O_2$ , как правило, несколько больше, чем  $CO_2$ . В отдельных случаях размах вариаций  $F_{AO_2}$  составлял 2,6 %, тогда как  $F_{ACO_2}$  — не превышал 1 %. Был вычислен дыхательный коэффициент, относящийся к отдельному выдоху. Оказалось, что при минимальной  $F_{ACO_2}$  ДК, вычисленный с учетом концентрации азота (рис. 1), составлял 0,872; при максимальной — 0,799. В случаях наиболее выраженной вариативности состава альвеолярного газа ДК изменялся от 0,85 до 0,66. Мы не обнаружили заметных различий амплитуды вариаций состава альвеолярного воздуха от возраста испытуемых в состоянии покоя. Медленные вариации состава альвеолярного воздуха не всегда имели четко выраженную периодичность. В ряде случаев она сменялась более ровным фоном или носила сложный характер.

При переходе от покоя к нагрузке умеренной мощности у здоровых людей, как правило,  $F_{ACO_2}$  несколько увеличивалась (на 0,5—0,8 %), а  $F_{AO_2}$  — уменьшалась. Переходный период такой нагрузки длился 1—1,2 мин (рис. 2). У испытуемых, для которых нагрузка ощущалась как субмаксимальная, повышения  $F_{ACO_2}$  не наблюдалось (рис. 3). В первом



случае вентиляция легких увеличивалась несколько меньше, чем увеличивался метаболизм; во втором — вентиляция увеличивалась соответственно метаболизму. Однако и в том, и другом случаях при нагрузке периоды медленных вариаций становились короче, чем в покое. На второй-третьей минутах нагрузки их размах уменьшался, а иногда они переставали выявляться. После прекращения нагрузки на второй-третьей минутах отдыха вновь появлялись отчетливые медленные вариации с той же периодичностью, что и до нагрузки.

Можно было бы отнести периодические изменения состава альвеолярного воздуха за счет изменений дыхательного объема и колебаний

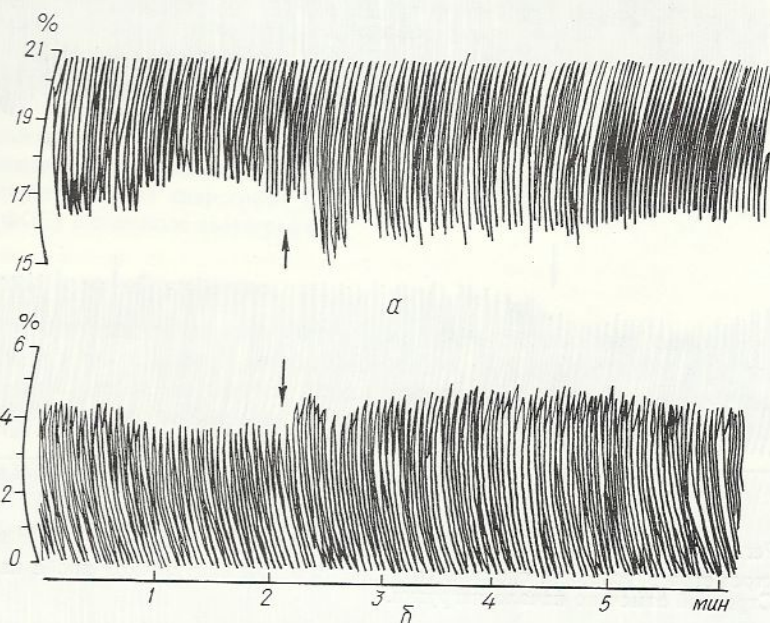


Рис. 3. Регистрация концентраций выдыхаемых газов ( $F_{O_2}$  — а;  $F_{CO_2}$  — б) с помощью масс-спектрометра в условиях спокойного дыхания и при нагрузочной пробе на велоэргометре. Стрелкой отмечено начало нагрузки.

значений функциональной остаточной емкости. Действительно, у здоровых людей дыхательный объем (даже в состоянии полного покоя) не является строго постоянным: значение его варибельности находится в пределах  $(\pm 10)$ — $(\pm 15)$  % средней, вычисленной с помощью автоматического устройства прибора «Комплекс» и обработкой спирограмм. Такие же, а иногда и большие изменения дыхательного объема отмечались при автоматическом его подсчете прибором «Эрготест».

Известно, что ФОЕ может изменяться вследствие некоторых колебаний уровня дыхания, связанного с текущим стоянием диафрагмы, колебаниями внутрибрюшинного давления и пр. [9, 10, 11]. Если обратить внимание на уровень дыхания при записи спирограммы, то, как правило, можно видеть небольшие колебания, не превышающие 50—100 мл (рис. 4, а). Эти колебания не носят выраженного периодического характера и при измерении скорости потребления кислорода обычно на них не обращают внимания. На рис. 4, б приведена спирограмма с выраженными колебаниями уровня дыхания, имеющими характер периодических. Сдвиг уровня дыхания, составляющий 200 мл, можно отнести к изменению ФОЕ. Дыхательный объем также изменялся: в данном примере его максимальное значение составляло 700 мл, минимальное — 560. Наибольшему значению ДО соответствовало наибольшее значение ФОЕ, так как уровень дыхания смещался в сторону вдоха. При значении ФОЕ менее 2000 мл (по расчету) состав альвеолярного воздуха мог бы измениться до значения, близкого к тому, что мы наблюдали при регистрации  $F_{AO_2}$  и  $F_{ACO_2}$ .



Надо заметить, что такие выраженные изменения уровня дыхания и дыхательного объема встречались редко, тогда как периодические вариации состава альвеолярного воздуха — часто. Кроме того, когда с возрастом ФОЕ увеличивается вдвое, то состав альвеолярного воздуха должен был бы, по расчету, варьировать значительно меньше, чем это наблюдалось в действительности. Мы не смогли отметить четкой зависимости между амплитудой вариаций состава альвеолярного воздуха и ФОЕ, а также возрастом испытуемых. Изменения дыхательного коэффициента, о которых говорилось выше, также не соответствуют тем расчетам, которые можно сделать на основании вариаций ДО и ФОЕ. Динамика вариабельности состава альвеолярного воздуха при нагрузке также не дает возможности объяснить их с позиции вентилируемости легкого.

Таким образом, приведенные данные и высказанные соображения заставляют предполагать, что полностью объяснить причину медленных вариаций состава альвеолярного воздуха изменениями ДО и ФОЕ нельзя. Генез этого процесса, по-видимому, сложнее. Можно предположить, что пе-

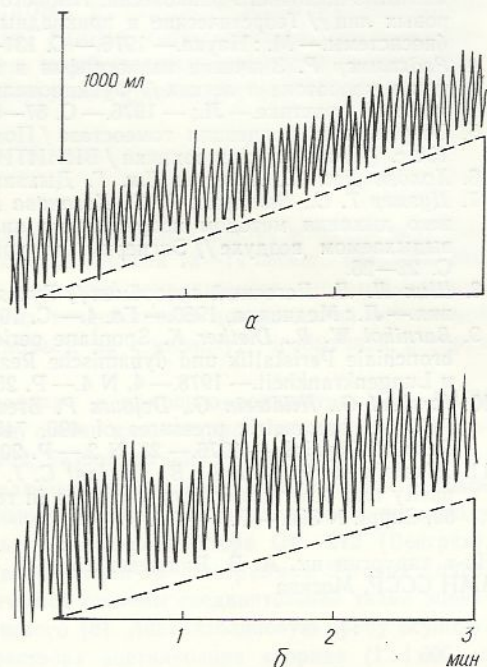


Рис. 4. Спирограммы (а; б) двух разных людей.

риодические спонтанные вариации состава альвеолярного воздуха связаны с общей периодикой вегетативных функций, в том числе и периодическими колебаниями уровня метаболизма в тканях. О таких колебательных процессах метаболизма периодом в несколько минут, выражающихся в изменениях уровня сахара, хлоридов и молочной кислоты, сообщали еще в 1947 г. Алексенцева, Гофман и др. [1]. Вероятно, что вариации состава альвеолярного воздуха — результат деятельности нервной системы, стремящейся сохранить гомеостаз организма. Полученные данные указывают на то, что в процессе регулирования постоянства парциального давления газов в артериальной крови дыхательный центр осуществляет «поиск» оптимального уровня, допуская недорегулирование и перерегулирование. Выражением этого, вероятно, и являются описанные выше медленные волнообразные вариации газового состава альвеолярного воздуха.

#### SPONTANEOUS FLUCTUATIONS OF THE COMPOSITION OF ALVEOLAR AIR AT REST AND DURING EXERCISE

R. S. Vinitskaya, N. A. Koganova, A. A. Markosyan, G. I. Seregin

Slow fluctuation of  $P_{AO_2}$  and  $P_{ACO_2}$  (the period from 0.5 min to several minutes) were recorded in healthy people at rest. Amplitudes of these fluctuations were to 17 Torr for  $P_{AO_2}$  and 7 Torr for  $P_{ACO_2}$ . During exercise (40-60 W) the duration of these fluctuations diminished and restored to the initial value 2-3 min after cessation of the exercise. The mechanism of generation of these fluctuations and their significance in maintenance of the gaseous homeostasis is discussed.

A. V. Vishnevsky Institute of Surgery,  
Academy of Medical Sciences of the USSR, Moscow



1. Алексенцева Э. С., Гофман Е. Н., Дорохова О. Н. и др. Периодические колебания некоторых составных частей крови как функция регуляторных механизмов // VII Всесоюз. съезд физиологов, биохимиков, фармакологов. Москва, 1947 г.— М., 1947.— С. 557—558.
2. Дегтярева З. Я., Синицина Т. М., Верховская В. А., Бородулина Г. З. Возможности клинического применения масспектрометра для оценки внешнего дыхания у больных легочной патологией // Организационные и методические вопросы клинической физиологии дыхания.— Л., 1973.— С. 85—90.
3. Окунева Г. Н., Шевелева Л. Г., Миргородская В. А., Вялова Е. Н. Суточные ритмы кислотно-щелочного равновесия, газового состава крови и внешнего дыхания у здоровых лиц // Теоретические и прикладные аспекты анализа временной организации биосистемы.— М.: Наука.— 1976.— С. 131—137.
4. Редхаммер Р. Значение капнографии в оценке нарушений распределения вентиляции и кровотока в легких // Функциональные исследования дыхания в пульмонологической практике.— Л.; — 1976.— С. 57—61.
5. Современные концепции гомеостаза / Под ред. В. А. Шидловского.— М., 1982.— 154 с. (Итоги науки и техники / ВИНТИ. физиология человека и животных; Т. 25).
6. Холден Дж. С., Пристли Дж. Г. Дыхание.— М.: Биомедгиз, 1937.— 461 с.
7. Цузмер Т. С., Виницкая Р. С., Коганова Н. А. Функциональные исследования внешнего дыхания методом непрерывного анализа концентрации двуокиси углерода в выдыхаемом воздухе // Эксперим. хирургия и анестезиология.— 1967.— № 3.— С. 22—26.
8. Шик Л. Л. Легочный газообмен // Руководство по клинической физиологии дыхания.— Л.: Медицина, 1980.— Гл. 4.— С. 109—161.
9. Barnikol W. R., Diether K. Spontane periodische Totraumvolumens beim Menschen— bronchiale Peristaltik und dynamische Reaktion der Bronchialmuskulatur // Atemwege u Lungenkrankheit.— 1978.— 4, N 4.— P. 257—258.
10. Lambert G., Hildwein G., Dejourn P. Breath-to-breath variation of alveolar  $PO_2$  and  $PCO_2$  at barometric pressures of 490, 745 and 1500 torr in resting awake dogs // Respirat. Physiol.— 1976.— 28, N 2.— P. 207—215.
11. Hlastala M. P., Wranne B., Lenfant C. J. Periodic changes in functional residual capacity and other respiratory variables in resting man // Acta physiol. Scand.— 1973.— 89, Suppl. N 396.— P. 74—78.

Ин-т хирургии им. А. В. Вишневского  
АМН СССР, Москва

Поступила 08.03.86

УДК 612.121.2

## Вентиляторный ответ на гиперкапнический стимул как показатель реактивности системы дыхания человека

В. А. Березовский, Т. В. Серебровская

Учение о реактивности в значительной мере сложилось и получило развитие в трудах отечественных ученых [1, 4, 11, 13]. При этом реактивность рассматривается как свойство организма отвечать определенным образом на воздействия окружающей среды, потенциальную готовность к той или иной форме реагирования. Однако в вопросе оценки состояния реактивности в целом и отдельных функциональных систем до сих пор нет единого мнения, не выработаны достаточно четкие критерии. Некоторые авторы предлагают оценивать реактивность по отношению амплитуды отклонения показателя в ответ на раздражение к его исходному значению [2 и др.]. Однако такое определение характеризует лишь силу отдельной реакции на определенный раздражитель, не учитывая закономерности реагирования на раздражители разной силы. Вместе с тем амплитуда физиологических ответов на сильное и слабое воздействия различна и значительно зависит от возраста испытуемого [3] и функционального состояния организма [6]. Так, у детей наблюдаются бурные реакции на средние раздражители и снижение ответов на увеличение силы раздражителя в связи с истощением функциональных резервов [15, 18]. В то же время люди с хорошей физической подготовкой обладают сниженным ответом на возмущение средней силы



и максимальной реакцией на экстремальный стимул [10, 19]. Таким образом, для оценки состояния реактивности систем организма целесообразно анализировать ответные реакции на раздражители разной интенсивности. В нашей работе такой подход применен для оценки реактивности системы дыхания человека.

В качестве метода тестирующего воздействия использовали нарастающую гиперкапнию. Это позволяет анализировать реакции системы дыхания отдельно на сильный и слабый раздражитель с учетом адекватности силы ответов силе стимула. Кроме того, показатель чувствительности к гиперкапнии подвержен наибольшему (из всех изученных параметров респираторно-гемодинамической системы) влияниям генотипа организма [12].

## Методика

Обследовано 26 нетренированных и тренированных (горные туристы, велогонщики) здоровых мужчин в возрасте 25—35 лет, а также 26 юношей 13—14-летнего возраста. Мы исследовали показатели внешнего дыхания, системной гемодинамики, кислотно-основного состояния крови в покое и при различных воздействиях: дозированной физической нагрузке (работа на велоэргометре, либо подъем на ступеньку), пребывании в горах на высоте 3 000 м.

Минутный объем дыхания регистрировали с помощью волюметра VEB MLW (ГДР) с приставкой для графической записи, состав альвеолярного и выдыхаемого воздуха — с помощью масс-спектрометра MX6202. Газообмен определяли по Дугласу—Холдену. Ударный объем сердца и частоту сердечных сокращений регистрировали с помощью реоплетизмографа РПГ2-02. Артериальное давление крови определяли по методу Короткова, pH крови измеряли с помощью микроанализатора ОР-212 (Венгрия), параметры кислотно-основного состояния рассчитывали по номограммам Зигаард-Андерсена. Функциональное состояние физиологической системы соединительной ткани оценивали с помощью пробы Кавецкого—Лещинского [8]. Ацетилхолиновую пробу осуществляли внутрикожным введением 0,1 мл раствора ацетилхолина хлорида (1:1 000) в сгибательную поверхность предплечья. Чувствительность к гиперкапнии определяли методом возвратного дыхания в гипероксической газовой смеси (40 %  $O_2$ ) на спирографе «Метатест» с контролем уровня  $P_{CO_2}$ . В целях стандартизации скорости нарастания гиперкапнии объем исходной газовой смеси в спирографе дозировали, исходя из индивидуальной интенсивности газообмена. Оценку кривых вентилаторного ответа проводили методом кусочно-линейной аппроксимации. Корреляционный и дисперсионный анализы проводили с использованием банка программ «Biomedical Programs», реализованного на операционной системе ЕС.

## Результаты и их обсуждение

Проведенные исследования показали, что характер вентилаторного ответа на гиперкапнический стимул обладает значительной индивидуальной вариабельностью. У одних испытуемых развивается мощная вентилаторная реакция на начальные сдвиги  $P_{ACO_2}$  (в диапазоне 30—50 гПа), а затем скорость нарастания снижается (рис. 1, кривая 1). У других испытуемых наблюдается более равномерный прирост вентилиции в диапазоне изменений  $P_{ACO_2}$  50—75 гПа (см. рис. 1, кривая 2). Третьи испытуемые дают слабый ответ на умеренный стимул и сильную вентилаторную реакцию на прирост  $P_{ACO_2}$  свыше 75 гПа. Если прервать исследование на точке 75 гПа, можно сделать ложный вывод о их сниженной реактивности (см. рис. 1, кривая 3). Значительной индивидуальной вариабельности подвержены также показатели максимальной вентилиции легких и максимально достигнутого  $P_{ACO_2}$ .

Положенный в основу расчета вентилаторного ответа на гиперкапнический стимул принцип линейной зависимости динамики вентилаторного ответа от повышения  $P_{ACO_2}$  в определенном диапазоне [7, 16, 17] позволяет охарактеризовать лишь один из участков графика, что неполностью отражает истинные свойства регуляторной системы. Анализ индивидуальных графиков зависимости  $\dot{V}_E$  от  $P_{ACO_2}$  привел нас к заклю-



чению о необходимости использования для этих целей метода кусочно-линейной аппроксимации. На рис. 2 представлен график индивидуальной чувствительности к гиперкапнии мужчины со средним уровнем физической работоспособности ( $PWC_{170}=1090$  кгм/мин,  $\dot{V}_{O_2\max}=36,2$  мл·мин<sup>-1</sup>·кг<sup>-1</sup>). Построенная по методу линейной регрессии зависимость  $\dot{V}_E$  от  $P_{ACO_2}$  выражается прямой АВ и аппроксимируется уравнением  $\dot{V}_E=1,35 p-35,5$ . Применение метода кусочно-линейной

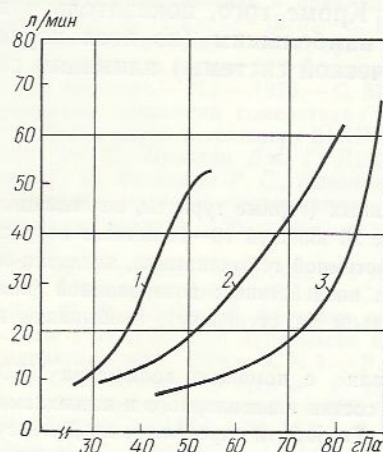


Рис. 1. Типы вентиляторных ответов на нарастающую экзогенную гиперкапнию (объяснения в тексте).

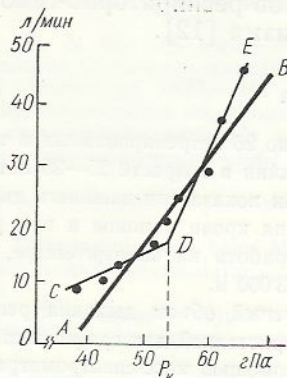


Рис. 2. Оценка графика индивидуальной вентиляторной чувствительности к гиперкапнии с помощью методов линейной зависимости и кусочно-линейной аппроксимации,  $P_k$  — точка излома.

аппроксимации позволяет выделить на этом графике область более медленного нарастания вентиляции (прямая CD), более крутого нарастания (прямая DE) и точку излома D, проецирующуюся на ось абсцисс в точку  $P_k$  ( $P$  критическое). Зависимость аппроксимируется следующими уравнениями:  $\dot{V}_E=0,5P-4,2$  (до излома) и  $\dot{V}_E=2,1P-72,7$  (после излома).

Проведение дисперсионного анализа указанных параметров относительно физической работоспособности показало, что чувствительность к гиперкапническому стимулу, оцененная традиционным способом, у испытуемых с высокой работоспособностью достоверно ниже таковой у испытуемых со сниженной работоспособностью (табл. 1), что соответствует литературным данным [10 и др.]. Вместе с тем оценка начальной и конечной фаз реакции достоверно указывает на то, что общее снижение чувствительности обусловлено в основном снижением вентиляторных ответов на начальных этапах исследования. Вентиляторные реакции при максимальных значениях  $P_{ACO_2}$  у тренированных испытуемых выражены в большей мере.

Сравнение вентиляторных ответов на гиперкапнию взрослых и подростков показало, что у первых наклон прямой, построенный по методу линейной регрессии, в 1,6 раза меньше (табл. 2). При этом отказ от исследования наступает у подростков при значительно более низких концентрациях  $CO_2$ . Изучение начальной и конечной фаз реакции у людей разного возраста позволяет заключить, что у взрослых общее снижение наклона обусловлено сниженным вентиляторным ответом на начальных этапах исследования. Угол наклона конечной фазы реакции у взрослых и подростков достоверно не отличается, однако точка излома сдвинута влево.

Исследования выявили четкую зависимость между уровнем физической работоспособности испытуемых и точкой излома  $P_k$ : чем выше значения  $PWC_{170}$ , тем при более высоких значениях  $P_{ACO_2}$  происходит



излом скорости нарастания вентиляторного ответа, коэффициент корреляции составляет 0,60 ( $n=26$ ,  $P<0,01$ ).

Таким образом, изучение вентиляторных ответов на повышение  $P_{ACO_2}$  у людей разного возраста и разной физической тренированности позволяет выделить несколько типов реагирования: сниженная реакция на слабый стимул и высокая — на максимальное воздействие; повышенная реакция на слабый стимул и снижение ответа на раздражители большой интенсивности; промежуточный тип — увеличение реакции по мере увеличения силы раздражителя с менее выраженным, чем в первом случае, углом излома (в работе не рассматриваются случаи, связанные с нарушением сенсорных либо эффекторных систем). Показателем, характеризующим эти типы реагирования, может служить парциальное давление  $CO_2$  в точке излома, которая тесно связана с другими показателями. Некоторые из этих зависимостей приведены на рис. 3.

Исследования показали, что испытуемые, у которых увеличение скорости нарастания реакции наступает при более высоких значениях  $P_{ACO_2}$ , характеризуются низкой интенсивностью основного обмена, слабой выраженностью кожных проб в покое, высоким уровнем  $P_{ACO_2}$  и др. Кроме того, у них оказались выше некоторые показатели умственной работоспособности: показатель успешности работы, учитывающий максимально возможную скорость правильной дифференцировки трех видов словесных раздражителей; продуктивность кратковременной памяти, оцениваемая по числу правильно воспроизводимых после 30-секундного удержания в памяти десяти двузначных чисел, слогов и др. [9]. У этих испытуемых при умеренной физической нагрузке отмечается незначительный прирост минутного объема дыхания и частоты сердечных сокращений, а при максимальной нагрузке, — более выраженный рост этих показателей и способность переносить большие сдвиги рН крови. Такие испытуемые отвечают более экономными реакциями дыхания и кровообращения на подъем в горы, характеризую-

Таблица 1. Оценка вентиляторного ответа на гиперкапнический стимул различными методами математического анализа у людей с разной физической работоспособностью

| Оцениваемый показатель                                                      | Высокая работоспособность<br>( $\dot{V}O_2$ max составляет 41,6 мл $\times$<br>$\times$ мин $^{-1}$ $\cdot$ кг $^{-1} \pm 2,42$ мл $\cdot$ мин $^{-1}$ $\times$<br>$\times$ кг $^{-1}$ ) — 1-я группа (5 испы-<br>туемых из 26) | Низкая работоспособность<br>( $\dot{V}O_2$ max составляет 31,7 мл $\times$<br>$\times$ мин $^{-1}$ $\cdot$ кг $^{-1} \pm 1,43$ мл $\cdot$ мин $^{-1}$ $\times$<br>$\times$ кг $^{-1}$ ) — 2-я группа<br>(6 испытуемых из 26) |
|-----------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Метод линейной регрессии                                                    |                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                              |
| $P_{ACO_2}$ («точка апное»), гПа:                                           |                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                              |
| $M \pm m$                                                                   | 42,4 $\pm$ 1,90                                                                                                                                                                                                                 | 34,90 $\pm$ 2,0                                                                                                                                                                                                              |
| $t_{1-2}$                                                                   | 2,71                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                              |
| $P_{1-2}$                                                                   | <0,05                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                              |
| $\Delta \dot{V}_E / \Delta P_{ACO_2}$ , л $\cdot$ мин $^{-1}$ гПа $^{-1}$   |                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                              |
| $M \pm m$                                                                   | 1,28 $\pm$ 0,09                                                                                                                                                                                                                 | 1,59 $\pm$ 0,08                                                                                                                                                                                                              |
| $t_{1-2}$                                                                   | 2,57                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                              |
| $P_{1-2}$                                                                   | <0,05                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                              |
| Метод кусочно-линейной аппроксимации                                        |                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                              |
| $\Delta \dot{V}_E / \Delta P_{ACO_2}$ , л $\cdot$ мин $^{-1}$ гПа $^{-1}$ : |                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                              |
| начальная фаза                                                              |                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                              |
| $M \pm m$                                                                   | 0,75 $\pm$ 0,11                                                                                                                                                                                                                 | 1,06 $\pm$ 0,06                                                                                                                                                                                                              |
| $t_{1-2}$                                                                   | 2,47                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                              |
| $P_{1-2}$                                                                   | <0,005                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                              |
| конечная фаза                                                               |                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                              |
| $M \pm m$                                                                   | 2,95 $\pm$ 0,20                                                                                                                                                                                                                 | 2,23 $\pm$ 0,09                                                                                                                                                                                                              |
| $t_{1-2}$                                                                   | 3,28                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                              |
| $P_{1-2}$                                                                   | <0,02                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                              |



ются большей физической работоспособностью в горах и большим сдвигом показателей кожных проб при хронической гипоксии.

Аналогичные результаты получены нами при изучении связи перечисленных показателей с вентиляторными ответами на нарастающую гипоксию (возвратное дыхание с поглощением  $\text{CO}_2$ ), хотя связь была

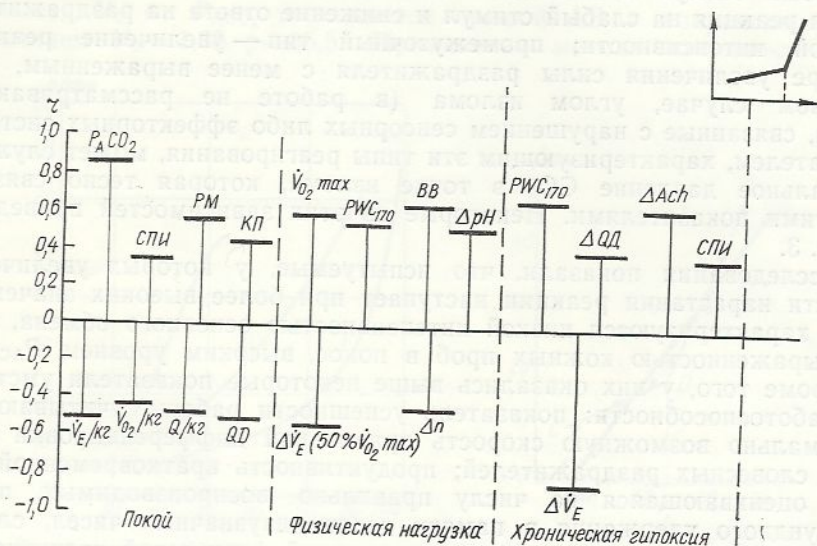


Рис. 3. Коэффициент корреляции ( $r$ ) между точкой излома ( $P_k$ ) скорости нарастания вентиляции при гиперкапническом воздействии и некоторыми функциональными показателями человека.

Условные обозначения:  $\dot{V}_E$  — минутный объем дыхания;  $\dot{V}_{O_2}$  — минутное потребление кислорода;

$\dot{V}_{O_2 \max}$  — максимальное потребление кислорода при физической нагрузке;  $\dot{Q}$  — минутный объем кровообращения,  $n$  — частота сердечных сокращений,  $ВВ$  — количество буферных оснований крови,  $QD$  — коэффициент внутрикожной пробы с трипановой синью,  $Ach$  — время появления пятна при внутрикожном введении ацетилхолина,  $РМ$  — работоспособность мозга,  $КП$  — кратковременная память,  $СПИ$  — скорость переработки зрительной информации,  $PWC_{170}$  — уровень физической работоспособности.

менее выражена. Зависимость величины вентиляторного ответа на гипоксический стимул от способности совершать работу в горах также выявлена в работе Shoem и соавт. [20].

Использование параметра  $P_k$  для оценки характера реагирования на нарастающий стимул является более информативным, чем применение традиционной «точки апное», которая, по мнению многих авторов, является весьма абстрактной величиной, трактовка сдвигов которой затруднена [5, 14 и др.].

Таблица 2. Оценка вентиляторного ответа на гиперкапнический стимул различными методами статистического анализа у людей разного возраста

| Возраст   | Метод линейной регрессии                                                                    | Метод кусочно-линейной аппроксимации                                                                                       |                                                                                                                          |                                                   |
|-----------|---------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|
|           | $\Delta \dot{V}_E / \Delta P_{\text{ACO}_2}$ , мл·мин <sup>-1</sup> ·кг <sup>-1</sup> × гПа | $\Delta \dot{V}_E / \Delta P_{\text{ACO}_2}$ (начальная фаза), мл × мин <sup>-1</sup> ·кг <sup>-1</sup> ·гПа <sup>-1</sup> | $\Delta \dot{V}_E / \Delta P_{\text{ACO}_2}$ (конечная фаза), мл·мин <sup>-1</sup> × кг <sup>-1</sup> ·гПа <sup>-1</sup> | $P_{\text{ACO}_2}$ (максимально достигнутое), гПа |
| 13—14 лет |                                                                                             |                                                                                                                            |                                                                                                                          |                                                   |
| $M \pm m$ | 32,3 ± 2,33                                                                                 | 28,1 ± 2,58                                                                                                                | 36,2 ± 2,19                                                                                                              | 58,3 ± 4,05                                       |
| 25—35 лет |                                                                                             |                                                                                                                            |                                                                                                                          |                                                   |
| $M \pm m$ | 19,7 ± 1,13                                                                                 | 11,7 ± 0,96                                                                                                                | 37,9 ± 2,41                                                                                                              | 74,6 ± 6,20                                       |
| $t$       | 4,82                                                                                        | 2,16                                                                                                                       | 0,52                                                                                                                     | 2,20                                              |
| $P$       | < 0,001                                                                                     | < 0,05                                                                                                                     | > 0,1                                                                                                                    | < 0,05                                            |



## Заклучение

Применение метода раздельной оценки чувствительности к гиперкапническому стимулу низкой и высокой интенсивности позволяет более глубоко подойти к оценке реактивности системы дыхания в различных условиях и в различные возрастные периоды. При этом можно выявить несколько типов реагирования: первый — повышенная реакция на слабый стимул при суженном диапазоне реагирования; второй — постепенное увеличение силы реакции по мере усиления раздражителя; третий — сниженная реакция на слабый стимул и высокая — на максимальное воздействие. Первый тип наиболее характерен для детей и нетренированных подростков, второй — для нетренированных людей зрелого возраста, третий — для спортсменов с высокой физической работоспособностью. Показателем, характеризующим эти типы реагирования, может служить значение  $P_{\text{ACO}_2}$ , при котором наступает увеличение скорости нарастания реакции на гиперкапнический стимул.

Выявленная корреляция реакций организма на краткие и длительные респираторные стимулы позволяет прогнозировать поведение системы дыхания в различных условиях на основании изучения характера ее реагирования на кратковременное воздействие.

## VENTILATORY RESPONSE TO THE HYPERCAPNIC DRIVE AS AN INDEX OF THE HUMAN RESPIRATORY SYSTEMS REACTIVITY

V. A. Berezovsky, T. V. Serebrovskaya

The investigation of the hypercapnic ventilatory drive and effect of low- and high-intensity stimulus have been used to estimate the respiratory system reactivity. Some types of responses are described for children, untrained adults and sportsmen. The point on the ventilatory response change curve, where  $P_{\text{ACO}_2}$  speed increases has served as an indicator of these types of responses. The correlation is shown between this point and common oxygen consumption, cardio-vascular and ventilatory responses to the muscular exercises, acute and chronic hypoxia.

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

1. Адо А. Д. Общие вопросы учения о реактивности организма // Патолофизиология. — М.: Медгиз, 1957. — С. 98—136.
2. Акинщикова Г. И. Телосложение и реактивность организма человека. — Л.: Изд-во Ленингр. ун-та, 1969. — 91 с.
3. Аршавский И. А. Физиологические механизмы и закономерности индивидуального развития. — М.: Наука, 1982. — 272 с.
4. Богомолец А. А. Основные направления моих работ. — Киев: Изд-во АН УССР, 1945. — 29 с.
5. Бреслав И. С., Глебовский В. Д. Регуляция дыхания. — Л.: Наука, 1981. — 280 с.
6. Введенский Н. Е. Возбуждение, торможение и наркоз // Избранные произведения. — М.: Медгиз, 1952. — С. 291—395.
7. Виноцкая Р. С., Коганова Н. А. Определение чувствительности дыхательного центра к углекислоте у человека // Физиол. журн. СССР. — 1967. — 53, № 4. — С. 450—454.
8. Кавецкий Р. Е. К вопросу о механизме действия антиретикулярной цитотоксической сыворотки и о тестах ее эффективности // Физиологическая система соединительной ткани. — Киев: Изд-во АН УССР, 1941. — С. 341—347.
9. Майдинов Ю. Л., Макаренко Н. В., Кольченко Н. В. и др. Состояние высшей нервной деятельности человека в условиях адаптации к среднегорью и его связь с уровнем функциональной подвижности нервенных процессов и реактивностью системы дыхания // Журн. высш. нерв. деятельности. — 1986. — 36, вып. 1. — С. 12—19.
10. Мищенко В. С. Ведущие факторы функциональной подготовленности спортсменов, специализирующихся в циклических видах спорта // Медико-биологические основы оптимизации тренировочного процесса в циклических видах спорта. — Киев, 1980. — С. 29—52.
11. Павленко С. М. Некоторые методологические вопросы проблемы реактивности // Сов. медицина. — 1976. — № 2. — С. 137—142.
12. Серебровская Т. В. Оценка степени генетической обусловленности реакций кардиореспираторной системы человека на гипоксию и гиперкапнию // Космич. биология и авиакосмич. медицина. — 1982. — № 6. — С. 54—58.



13. Сиротинин Н. Н. Эволюция резистентности и реактивности организма.— М.: Медицина.— 1981.— 235 с.
14. Brettoni B., Bruscoli G., Ciardi-Dupre G. F. La risposta ventilatoria allo stimolo gas carbonica e la sua importanza nella pratica pneumopatologici // *Rass. patol. appar.*— 1971.— 21— P. 3—30.
15. Burcan M. A., Zinman R., Foulon P., Begin R. Diphasic ventilatory response to hypoxia in lambs // *J. Appl. Physiol.: Respir. Environ. and Exercise.*— 1984.— 56, N 1.— P. 84—90.
16. Clark T. J. H., Read D. J. C. A rebreathing method for studying the ventilatory response to CO<sub>2</sub>.— *J. Physiol. (London).*— 1966.— 184.— P. 41.
17. Read D. J., Kellogg R. H. Changes in respiratory response to CO<sub>2</sub> during natural sleep at sea level and altitude // *J. Appl. Physiol.*— 1958.— 13, N 3.— P. 325—330.
18. Rigatto H. A critical analysis of the development of the peripheral and central respiratory chemosensitivity during the neonatal period // *Cent. Nerv. Contr. Mech. Breath. Proc. Int. Symp.*, Stockholm, 1978.— Oxford etc.— 1979.— P. 137—147.
19. Shoene R. B., Lahiri S., Hackett P. H. et al. Relationship of hypoxic ventilatory response to exercise performance on mount Everest.— *J. Appl. Physiol.: Respir. Environ. and Exercise.*— 1984.— 56, N 6.— P. 1478—1483.
20. Shoene R. B. Control of ventilation in climbers to extreme altitude // *Ibid.*— 1982.— 53, N 4.— P. 886—890.

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

Поступила 29.11.84

УДК 612.2+612.014.462.6.766.1

## Влияние гиперкапнической газовой смеси на внешнее дыхание, кислотно-основное состояние крови при мышечном утомлении

Н. П. Красников

Углекислота играет важнейшую роль в регуляции обмена веществ и физиологических реакций организма, являясь уникальным стимулятором функций различных его систем (центральной нервной системы, кровообращения, дыхания и выделения). Углекислый газ участвует в формировании бикарбонатной буферной системы крови, усилении газообмена, в повышении интенсивности окислительных и биосинтетических процессов в тканях [12]. В определенных концентрациях углекислота является физиологически важным веществом, необходимым для нормального протекания обменных процессов и повышения активности многих ферментов [4]. Во время дыхания гиперкапническими газовыми смесями отмечается поглощение экзогенного CO<sub>2</sub> [11, 13], увеличение его содержания в тканях и накопление HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> в плазме [7]. Повышение количества бикарбонатов в крови рассматривается как реакция регуляции кислотно-основного состояния внутренней среды организма [12].

При интенсивной и продолжительной мышечной работе происходит накопление в организме человека продуктов анаэробного гликолиза, нарушение химизма тканей. Нейтрализация молочной кислоты сопровождается разрушением гидрокарбонатов и вытеснением буферного излишка CO<sub>2</sub>. Потеря неметаболической углекислоты приводит к снижению парциального давления углекислого газа в альвеолярном воздухе и артериальной крови. В период респираторной компенсации уменьшаются легочная вентиляция, газообмен, дыхательный коэффициент, повышается напряжение CO<sub>2</sub> в плазме крови. Задержка углекислоты в тканях при утомлении является основной физиологической реакцией саморегуляции газового состава крови [15].

Задача настоящей работы — изучить влияние гиперкапнической газовой смеси на функции внешнего дыхания, показатели газообмена и кислотно-основного состояния крови у людей при физическом утомлении.



## Методика

В исследованиях принимали участие 16 квалифицированных легкоатлетов-стайеров возрастом  $21,6 \pm 0,3$  г, ростом  $172,2 \pm 1,8$  см, массой тела  $67,4 \pm 2,3$  кг, имеющих ЖЕЛ —  $5\ 200 \text{ мл} \pm 110 \text{ мл}$ ,  $PWC_{170} = 25,2 \text{ кг} \cdot \text{м} \cdot \text{мин}^{-1} \cdot \text{кг}^{-1} \pm 0,8 \text{ кг} \cdot \text{м} \cdot \text{мин}^{-1} \cdot \text{кг}^{-1}$ , МПК —  $58,6 \text{ мл} \cdot \text{мин}^{-1} \cdot \text{кг}^{-1} \pm 3,6 \text{ мл} \cdot \text{мин}^{-1} \cdot \text{кг}^{-1}$ . Спортсменов обследовали в условиях покоя, максимальной нагрузки, физического утомления во время дыхания газовой смесью и атмосферным воздухом. Физическое утомление вызывали механической работой на велоэргометре ВЭ-02 измененной конструкции. Сиденье аппарата заменено велосипедной рамой с седлом, рулем и вилкой для опоры о пол. Спортсмены начинали работу в режиме ступенчато-возраставшей мощности после разминки, предусматривающей прокручивание педалей в течение 5 мин с частотой  $60 \text{ мин}^{-1}$  при мощности велоэргометра 30 Вт. Затем, после трехминутного перерыва, выполняли основное задание по развитию утомления. Первоначальная мощность составляла 50 Вт, через 3 мин увеличивали нагрузку на 50 Вт. Состояние утомления оценивали субъективно по самочувствию каждого испытуемого. Признаками полного истощения и невозможности продолжения работы служили следующие факторы: падение оборотов велоэргометра (ниже  $60 \text{ мин}^{-1}$ ), обильное потоотделение, достижение уровня МПК, увеличение ЧСС (до  $180\text{--}190 \text{ мин}^{-1}$ ), снижение показателей рН (до  $7,12 \pm 0,012$ ). После отказа от работы спортсмены продолжали прокручивать в течение 60 с при заданной мощности велоэргометра 100 Вт во избежание гравитационного шока. Дыхание газовой смесью, содержащей 6 %  $\text{CO}_2$  и 19,3 %  $\text{O}_2$ , начиналось не сразу после работы, а через 20 мин пассивного отдыха. В состоянии утомления спортсменов обследовали дважды. Первый раз все испытуемые дышали газовой смесью в течение 10 мин. Пробы выдыхаемого воздуха и капиллярной крови собирали на 8—10-й минутах ингаляции. Через три дня проводили второе обследование испытуемых (шесть человек). Дыхание газовой смесью продолжалось 40 мин, после чего испытуемые дышали воздухом в естественных атмосферных условиях. Газообмен изучали в течение всего эксперимента, начиная с первой минуты и до последней, включая период респираторного восстановления после гиперкапнической нагрузки. При переключении дыхания обследуемых на газовую смесь, а также с переходом на атмосферный воздух, пробы газа на анализ брали ежеминутно в течение 5 мин, затем — через каждые пять минут до окончания опыта.

Кислотно-основное состояние изучали на микроанализаторе ОР-210/3 методом эквивалентности. В пробах капиллярной крови определяли рН, количество буферных оснований (ВВ), избыток нелетучих кислот (ВЕ), уровень стандартных бикарбонатов (SB), парциальное давление углекислого газа ( $P_{\text{aCO}_2}$ ). Показатели внешнего дыхания изучали по Дугласу — Холдену в открытой системе с использованием кислородных приборов КР-24.

Регистрировали следующие показатели: частоту дыхания ( $f$ ), дыхательный объем ( $V_T$ ), минутный объем дыхания ( $\dot{V}_E$ ), скорость выделения углекислого газа ( $\dot{V}_{\text{CO}_2}$ ), скорость потребления кислорода ( $\dot{V}_{\text{O}_2}$ ), дыхательный коэффициент ( $R$ ), коэффициент использования кислорода ( $\text{КИО}_2$ ), относительное содержание (%) углекислого газа и кислорода в пробах выдыхаемого воздуха ( $F_{\text{ECO}_2}$ ,  $F_{\text{EO}_2}$ ), парциальное давление углекислого газа и кислорода в альвеолярном воздухе ( $P_{\text{ACO}_2}$ ,  $P_{\text{AO}_2}$ ). Неметаболический избыток  $\text{CO}_2$  рассчитывали [19].

Материалы исследований обработаны методом вариационной статистики. Определяли средние значения ( $M$ ), ошибку средней ( $m$ ), вероятность различия ( $P$ ).

## Результаты исследований

Показатели внешнего дыхания, газообмена, кислотно-основного состояния, регистрируемые в условиях относительного покоя, при ступенчато-возраставшей быстрой реализации работы и в период респираторного восстановления, представлены в таблице. За исходные данные принимали значения показателей, характерные для здоровых людей соответствующей возрастной категории. При физической нагрузке, эквивалентной максимальному потреблению кислорода, отмечались глубокие метаболические сдвиги с уменьшением рН до  $7,112 \pm 0,012$  и нарушением кислотно-основного равновесия. На 20-й минуте восстановления значение рН, отражающее активную реакцию крови, составляло  $7,295 \pm 0,006$ , концентрация нелетучих кислот —  $4,4 \text{ ммоль/л} \pm 0,7 \text{ ммоль/л}$ , общая концент-



рация буферных анионов, включая бикарбонаты, белки, гемоглобин не превышала  $48,8 \text{ ммоль/л} \pm 0,70 \text{ ммоль/л}$ , концентрация стандартных бикарбонатов —  $18,4 \text{ ммоль/л} \pm 0,5 \text{ ммоль/л}$ , парциальное давление  $\text{CO}_2$  в капиллярной крови —  $43,9 \text{ гПа} \pm 1,7 \text{ гПа}$ . Внешнее дыхание характеризовалось снижением выделения углекислого газа и значительным уменьшением дыхательного коэффициента, что свидетельствовало о задержке эндогенной углекислоты в организме человека.

Показатели внешнего дыхания, газообмена и кислотно-основного состояния крови у спортсменов в условиях эксперимента

| Исследуемый показатель                         | Исходные данные   | При максимальной нагрузке | P        | На 20-й минуте восстановления | Во время дыхания газовой смесью* | P        |
|------------------------------------------------|-------------------|---------------------------|----------|-------------------------------|----------------------------------|----------|
| $\dot{V}_T$ , мл                               | $12,0 \pm 0,8$    | $56,6 \pm 2,3$            | $<0,001$ | $13,0 \pm 0,9$                | $20,4 \pm 1,0$                   | $<0,001$ |
| $\dot{V}_E$ , л·мин <sup>-1</sup>              | $760,0 \pm 60$    | $2510,0 \pm 170$          | $<0,001$ | $575,0 \pm 50$                | $1907,0 \pm 60$                  | $<0,001$ |
| $\dot{V}_{\text{CO}_2}$ , мл·мин <sup>-1</sup> | $9,6 \pm 0,6$     | $139,3 \pm 3,6$           | $<0,001$ | $8,4 \pm 0,5$                 | $38,2 \pm 0,7$                   | $<0,001$ |
| $\dot{V}_{\text{O}_2}$ , мл·мин <sup>-1</sup>  | $226,5 \pm 8,8$   | $4150,0 \pm 170$          | $<0,001$ | $186,5 \pm 9,6$               | $-120,8 \pm 7,4$                 | $<0,001$ |
| R, усл. ед.                                    | $282,0 \pm 9,2$   | $4150,0 \pm 210$          | $<0,001$ | $306,0 \pm 10$                | $338,6 \pm 12,4$                 | $>0,5$   |
| $\text{КИО}_2$ , мл·л <sup>-1</sup>            | $0,81 \pm 0,008$  | $1,0 \pm 0,001$           | $<0,001$ | $0,61 \pm 0,007$              | $-0,35 \pm 0,001$                | $<0,001$ |
| $\text{F}_{\text{E}\text{CO}_2}$ , %           | $31,4 \pm 0,9$    | $33,0 \pm 1,2$            | $>0,5$   | $40,8 \pm 1,0$                | $8,8 \pm 0,30$                   | $<0,001$ |
| $\text{F}_{\text{E}\text{O}_2}$ , %            | $2,6 \pm 0,02$    | $3,4 \pm 0,07$            | $<0,001$ | $2,5 \pm 0,02$                | $-0,35 \pm 0,001$                | $<0,001$ |
| $\text{P}_{\text{A}\text{CO}_2}$ , гПа         | $17,7 \pm 0,06$   | $17,5 \pm 0,09$           | $<0,001$ | $16,8 \pm 0,07$               | $18,3 \pm 0,08$                  | $<0,001$ |
| $\text{P}_{\text{A}\text{O}_2}$ , гПа          | $45,8 \pm 0,40$   | $34,6 \pm 0,6$            | $<0,001$ | $35,0 \pm 0,40$               | $55,1 \pm 0,60$                  | $<0,001$ |
| pH, усл. ед.                                   | $137,6 \pm 1,8$   | $148,9 \pm 2,0$           | $<0,001$ | $150,0 \pm 1,1$               | $163,6 \pm 1,3$                  | $<0,001$ |
| BE, ммоль·л <sup>-1</sup>                      | $7,384 \pm 0,004$ | $7,112 \pm 0,012$         | $<0,001$ | $7,295 \pm 0,007$             | $7,242 \pm 0,008$                | $<0,001$ |
| SB, ммоль·л <sup>-1</sup>                      | $52,6 \pm 1,3$    | $38,8 \pm 0,75$           | $<0,001$ | $48,8 \pm 0,70$               | $49,1 \pm 0,60$                  | $>0,5$   |
| $\text{P}_{\text{a}\text{CO}_2}$ , гПа         | $+2,1 \pm 0,2$    | $-17,2 \pm 1,2$           | $<0,001$ | $-4,4 \pm 0,7$                | $-2,4 \pm 0,50$                  | $<0,05$  |
|                                                | $23,0 \pm 0,2$    | $14,8 \pm 0,60$           | $<0,001$ | $18,4 \pm 0,5$                | $17,0 \pm 0,1$                   | $<0,05$  |
|                                                | $62,4 \pm 1,6$    | $47,6 \pm 1,7$            | $<0,001$ | $43,9 \pm 1,7$                | $86,4 \pm 4,2$                   | $<0,001$ |

\* Измерения проводились на 30-й минуте релаксации во время дыхания газовой смесью

Дыхание гиперкапнической газовой смесью сопровождалось выраженными изменениями исследуемых показателей. Объем вентиляции легкого возрастал более чем в 5 раз в связи с повышением частоты и глубины дыхания. Скорость выделения углекислого газа уменьшалась от  $186,5 \text{ мл/мин} \pm 9,6 \text{ мл/мин}$  до нуля. Отмечалось поглощение экзогенного  $\text{CO}_2$ . При сравнительно высоких значениях  $\dot{V}_{\text{O}_2}$ , коэффициент использования кислорода уменьшался с  $(40,8 \pm 1,0)$  до  $(8,8 \pm 0,30)$  мл/л ( $P < 0,001$ ). Ингаляция газовой смеси приводила к повышению  $\text{P}_{\text{A}\text{CO}_2}$  с  $(35,0 \pm 0,40)$  до  $(55,1 \pm 0,60)$  гПа, что способствовало увеличению концентрации ионов водорода в плазме крови и развитию дыхательного ацидоза. Значения pH капиллярной крови и BE снижались соответственно с  $(7,295 \pm 0,007)$  до  $(7,242 \pm 0,008)$ ,  $P < 0,001$  и с  $(4,4 \pm 0,7)$  до  $(2,4 \pm 0,5)$  ммоль/л;  $P < 0,05$ . В то же время отмечалось уменьшение концентрации стандартных бикарбонатов с  $(18,4 \pm 0,5)$  до  $(17,0 \pm 0,1)$  ммоль/л;  $P < 0,05$ . Концентрация буферных оснований оставалась без изменений.

Динамика  $\dot{V}_{\text{CO}_2}$  во время работы и отдыха представлена на рис. 1. При ступенчато-возрастающей нагрузке до полного утомления увеличивалось выделение углекислого газа пропорционально нарастанию интенсивности физической работы. С достижением мощности, соответствующей порогу анаэробного обмена, регистрировалось повышение  $\dot{V}_{\text{CO}_2}$  до  $1650,7 \text{ мл/мин} \pm 120 \text{ мл/мин}$ . При максимальной нагрузке скорость выделения углекислого газа возрастала вместе с буферным компонентом до  $4150 \text{ мл/мин} \pm 100 \text{ мл/мин}$ . Неметаболический избыток  $\text{CO}_2$ , определяемый в эксперименте расчетным методом, составлял 12,6 л. Общий объем углекислого газа, продуцируемого тканями во время



работы на велоэргометре, составлял 65,8 л. Сразу после работы в состоянии утомления наблюдалось быстрое снижение выделения двуокси углерода: через 10 мин пассивного отдыха значение  $\dot{V}_{CO_2}$  уменьшалось до  $520,6 \text{ мл/мин} \pm 7,2 \text{ мл/мин}$ , через 20 мин — до  $186,5 \text{ мл/мин} \pm 9,6 \text{ мл/мин}$ . Затем, с 20-й по 40-ю минуты реституции, происходило накопление метаболического  $CO_2$  в организме человека. Дальнейший период характеризовался восстановлением газообмена.

Учитывая, что на 20-й минуте пассивного отдыха активизируются реакции ауторегуляции газообмена с накоплением метаболической

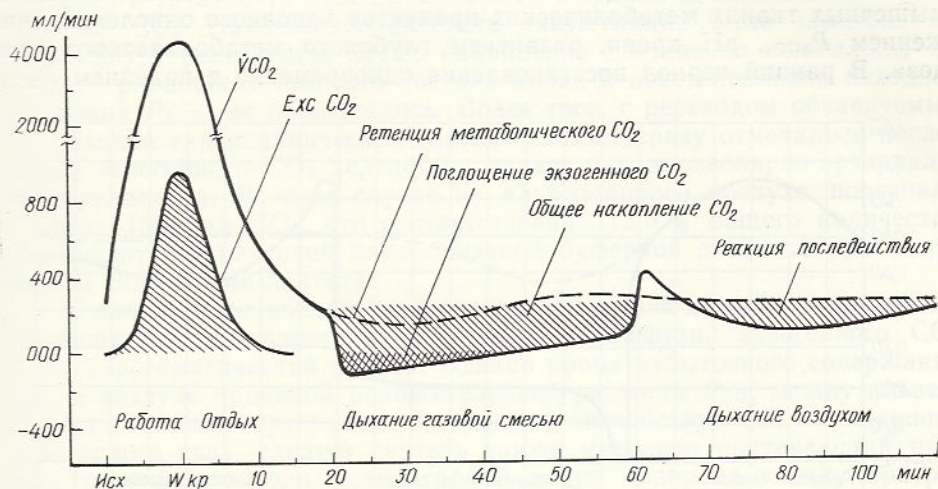


Рис. 1. Динамика  $\dot{V}_{CO_2}$  при ступенчато-возрастающей мощности осуществления работы и реституции с использованием газовой смеси (сплошная линия) и атмосферного воздуха (пунктирная линия). Ошибка средней не превышала 5 % М.

углекислоты, мы в этот момент испытуемых переводили на дыхание воздухом, содержащим 6 %  $CO_2$ . Кратковременная ингаляция гиперкапнической газовой смеси сопровождалась значительным поглощением углекислого газа. В течение 1-й минуты дыхания поглощение  $CO_2$  составляло  $164,0 \text{ мл} \pm 6,2 \text{ мл}$ , 2-й минуты —  $171,6 \text{ мл} \pm 6,8 \text{ мл}$ , 5-й минуты —  $116,8 \text{ мл} \pm 7,1 \text{ мл}$ . Через 25 мин от начала воздействия газовой смеси поглощение совсем прекращалось, но продолжалось накопление эндогенного  $CO_2$  в плазме крови в связи со значительным снижением выделения метаболического углекислого газа через легкие. При этом, вероятно, происходило выравнивание концентраций эндо- и экзогенного  $CO_2$ .

Диффузия углекислого газа в условиях настоящего эксперимента вызвала адекватные количественные изменения дыхательного коэффициента, характеризующего взаимосвязь утилизации кислорода и выделения  $CO_2$ . Динамика дыхательного коэффициента в период работы ступенчато-повышающейся мощности и в период последующего отдыха представлена на рис. 2. Физическая работа вызвала повышение значений исследуемого коэффициента с  $(0,78 \pm 0,08)$  до  $(1,00 \pm 0,001)$ , наибольшее его значение  $(1,07 \pm 0,006)$  зарегистрировано на 5-й минуте периода реституции. Повышение значения дыхательного коэффициента после работы определялось не только нарастанием неметаболического компонента в общей продукции  $CO_2$ , но и значительным падением потребления кислорода вследствие нарушения строгой корреляции между газообменом и кровообращением [10], а также разобщением механизма дыхательного фосфорилирования, связанного с переключением процесса окисления на анаэробный путь, ведущий к малоэффективному гликолизу [9]. В дальнейшем наблюдалось уменьшение исследуемого показателя: на 20-й минуте реституции значение R составляло  $0,70 \pm$



$\pm 0,007$ ; на 30-й минуте —  $0,57 \pm 0,006$ . Во время дыхания газовой смесью следовало уменьшение дыхательного коэффициента до  $-0,32$ . С переключением дыхания обследуемых на чистый атмосферный воздух было замечено кратковременное повышение значения  $\dot{V}$  в среднем до 1,14 с последующим устойчивым снижением до 0,58. Полное восстановление дыхательного коэффициента продолжалось около 2 ч.

### Обсуждение результатов

Состояние физического утомления характеризовалось накоплением в мышечных тканях метаболитических продуктов неполного окисления, снижением  $P_{aCO_2}$ , pH крови, развитием глубокого метаболитического ацидоза. В ранний период восстановления одновременно с падением  $P_{aCO_2}$

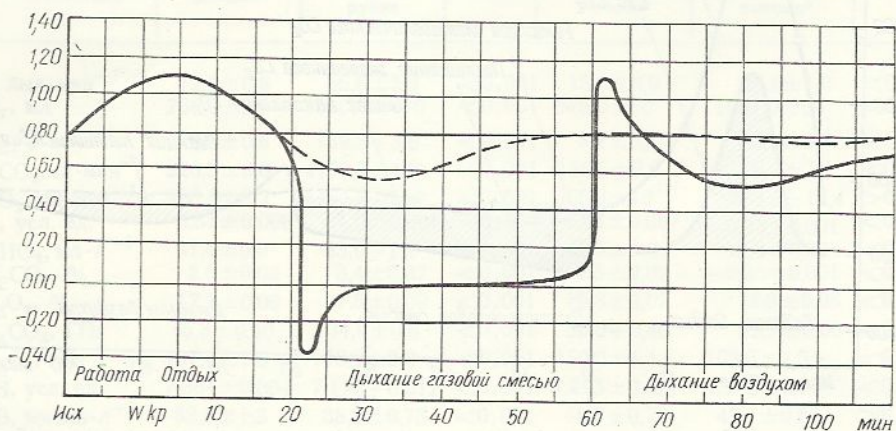


Рис. 2. Динамика дыхательного коэффициента при ступенчато-возраставшей мощности осуществления работы и реституции с использованием газовой смеси (сплошная линия) и атмосферного воздуха (пунктирная линия). Ошибка средней не превышала 5 % М.

происходило уменьшение легочной вентиляции, газообмена, дыхательного коэффициента, что, вероятно, может свидетельствовать о начальной фазе аккумуляции эндогенной углекислоты в плазме крови. Отмеченные реакции наблюдались при завершении работы большой мощности в условиях анаэробного гликолиза и сопровождалось выделением значительного количества неметаболитического  $CO_2$ , вытесняемого в результате взаимодействия лактата с гидрокарбонатами натрия. Наступало постепенное истощение бикарбонатного буфера, снижение концентрации буферных оснований, парциального давления  $CO_2$  в капиллярной крови и альвеолярном воздухе. Потеря углекислого газа во время интенсивной физической работы могла служить причиной появления симптомов острого мышечного утомления, развития декомпенсированного метаболитического ацидоза и гипоксии. В этих условиях нарушалось определенное пропорциональное соотношение ионов водорода и угольной кислоты, утрачивалась функциональная способность бикарбонатной буферной системы удерживать кислотно-основное состояние внутренней среды организма в равновесии.

Известно, что в восстановительный период после физических упражнений потребление кислорода обгоняет выделение  $CO_2$ , дыхательный коэффициент уменьшается до 0,5—0,6, в организме накапливается угольная кислота [3, 8]. Общий объем углекислого газа, вытесняемого из бикарбонатов, должен быть уравновешен во время отдыха объемом задерживаемой углекислоты [6, 17]. Следовательно, аккумуляция  $CO_2$  в организме человека в период реституции после тяжелой работы является естественной физиологической реакцией, отражающей регенерацию бикарбонатной буферной системы крови [2, 14].

Регуляция газового состава крови в период реституции после интенсивной мышечной деятельности осуществлялась адекватными после-



довательно протекающими физиологическими реакциями, такими, как ретенция собственной метаболической углекислоты, поглощение экзогенного  $\text{CO}_2$ , накопление углекислоты в результате уменьшения артериально-альвеолярного градиента и снижения выделения  $\text{CO}_2$  через легкое, задержка метаболического  $\text{CO}_2$ , характеризующаяся реакцией последствия [1]. В проведенных исследованиях была определена компенсаторная роль каждой отдельной реакции при восстановлении утраченного эндогенного  $\text{CO}_2$ . Так, например, при пассивном отдыхе в естественных атмосферных условиях ретенция углекислого газа регистрировалась в течение 40 мин. За это время в тканях накапливалось около 1240 мл  $\text{CO}_2$ . Наибольшая скорость аккумуляции была замечена на 30-й минуте реституции, затем накопление постепенно снижалось, но полного равновесия газового состава крови и восстановления исходного уровня  $P_{\text{aCO}_2}$  не наблюдалось. Более того, с переходом обследуемых на дыхание гиперкапнической газовой смесью сразу отмечалось поглощение экзогенного  $\text{CO}_2$  вследствие нарастания альвеолярно-артериального градиента. В этом случае из альвеолярного воздуха поступало в кровь 1590 мл  $\text{CO}_2$ , что соответствовало 12,5 % общего количества углекислоты, утраченной бикарбонатной буферной системой при химическом связывании лактата.

С повышением концентрации углекислого газа во вдыхаемом воздухе теоретически существует возможность диффузии экзогенного  $\text{CO}_2$  через аэрогематический барьер. Однако кроме избыточного содержания  $\text{CO}_2$  в воздухе причиной положительной разности  $P_{\text{CO}_2}$  между альвеолярным газом и артериальной кровью, способствующей поглощению углекислого газа, следует считать также медленно протекающий процесс уравнивания концентраций ионов водорода между эритроцитами и плазмой, сопровождающийся снижением скорости дегидратации химически связанного  $\text{CO}_2$  и медленным ростом напряжения молекулярного углекислого газа в крови капилляров легкого [16]. При мышечном утомлении снижается  $P_{\text{aCO}_2}$ , положительная разность еще больше возрастает. Все это способствует ускорению диффузии  $\text{CO}_2$  из альвеолярного воздуха в кровь.

Наиболее эффективной и продолжительной была реакция накопления углекислого газа в результате снижения скорости выведения собственного метаболического  $\text{CO}_2$  через легкое. При этом емкость тканей по углекислоте увеличивалась в среднем на 220 мл/мин. Общее накопление эндогенной углекислоты в течение эксперимента было эквивалентно 10 400 мл газообразного  $\text{CO}_2$ .

Как видно из рис. 1, после переключения дыхания с газовой смеси на атмосферный воздух у всех обследуемых снова отмечалась аккумуляция метаболического  $\text{CO}_2$ , определяемая реакцией последствия [1]. Накопление углекислоты в тканях после гиперкапнической нагрузки может быть связано с нарушением транспортной функции гемоглобина по отношению к  $\text{CO}_2$ , уменьшением скорости кровотока, снижением легочной вентиляции [5]. С проявлением физиологических реакций увеличивалось парциальное давление углекислого газа в исследуемой крови до  $86,4 \text{ гПа} \pm 4,2 \text{ гПа}$ , снижался рН до  $7,242 \pm 0,008$  и развивался газовый респираторный ацидоз, который наслаивался на метаболический.

Феномен поглощения экзогенного  $\text{CO}_2$  во время дыхания гиперкапническими газовыми смесями отмечали ранее многие авторы [10, 13, 17], однако, по данным, представленным этими авторами, реакции аккумуляции  $\text{CO}_2$  были непродолжительными и слабовыраженными.

## Выводы

1. Работа на велоэргометре ступенчато-возраставшей мощности до полного утомления сопровождается развитием глубокого метаболического ацидоза с накоплением ионов водорода, снижением рН крови, разрушением буферных бикарбонатов, элиминацией неметаболического  $\text{CO}_2$ ,



падением парциального давления углекислого газа в капиллярной крови и альвеолярном воздухе.

2. В период реституции снижаются значения показателей внешнего дыхания и газообмена, отмечается ретенция эндогенного  $\text{CO}_2$  как реакция регуляции газового состава внутренней среды организма и восстановления кислотно-основного равновесия крови.

3. Дыхание гиперкапнической газовой смесью в период реституции после интенсивной физической работы характеризуется аккумуляцией углекислоты в плазме крови. Общий объем  $\text{CO}_2$ , накапливаемый организмом человека в состоянии мышечного утомления, складывается из отдельных фракций — ретенции метаболической углекислоты, поглощения экзогенного и накопления эндогенного  $\text{CO}_2$ , реакций последействия.

#### EFFECT OF HYPERCAPNIC GASEOUS MIXTURE ON THE EXTERNAL RESPIRATION, ACID-BASE STATE OF BLOOD IN MUSCULAR EXHAUSTION

N. P. Krasnikov

Respiration with hypercapnic gaseous mixture containing 6 % of  $\text{CO}_2$  during restitution after intensive physical exercise is characterized by the carbon dioxide accumulation in the blood plasma. The total volume of  $\text{CO}_2$  accumulated in the human organism in the state of muscular exhaustion consists of individual stages: retention of metabolic carbon dioxide, absorption of exogenous  $\text{CO}_2$  and accumulation of endogenous  $\text{CO}_2$ , aftereffect reaction.

Crimean Medical Institute, Ministry of Public Health  
of the USSR, Simferopol.

1. Альбицкий П. М. Об обратном действии или «последействии» углекислоты и биологическом значении  $\text{CO}_2$ , обычно содержащейся в организме.— Спб., Изд-во воен.-мед. акад. 1911.— 117 с.
2. Бродан В., Кун Э. Лактат и физическая нагрузка // Чехословац. мед. обозрение.— 1971.— 17, № 2.— С. 93—120
3. Виноградов М. И. Физиология трудовых процессов.— М.: Медицина, 1966.— 267 с.
4. Гулый М. Ф. О роли углекислоты и аммонийного азота в регуляции обмена веществ и физиологических функций у гетеротрофных организмов // Укр. биохим. журн.— 1980.— 52, № 2.— С. 141—145
5. Иржак Л. И., Гладилов В. В., Мойсенко Н. А. Дыхательная функция крови в условиях гипероксии.— М.: Медицина, 1985.— 176 с.
6. Конради Г. П., Слоним А. Д., Фарфель В. С. Физиология труда.— М., Л.: Биомедгиз, 1934.— 672 с.
7. Коцарь Н. И. Адаптационные реакции карпов к изменениям концентрации свободной углекислоты в воде // Докл. АН УССР. Сер. Б.— 1976.— № 9.— С. 827—830.
8. Крестовников А. Н. Физиология человека.— М.: Физкультура и спорт, 1938.— 507 с.
9. Лаврентьева Н. Н., Волков Н. И. Феномен разобщения дыхательного фосфорилирования как показатель утомления при напряженной мышечной деятельности // Материалы седьмой научной конференции по вопросам морфологии, физиологии и биохимии мышечной деятельности.— М., 1962.— С. 172—173.
10. Маршак М. Е. Регуляция дыхания у человека.— М.: Медгиз, 1961.— 267 с.
11. Низовцев В. П. Скрытая дыхательная недостаточность и ее моделирование.— М.: Медицина, 1978.— 275 с.
12. Романенко В. Д. Роль углекислоты в регуляции обмена веществ и физиологических функций у рыб // Укр. биохим. журн.— 1980.— 52, № 2.— С. 146—149.
13. Чухланцева В. П., Погодина Л. И., Катаева С. К. Влияние гиперкапнии на гидрионный баланс и функции почек // Действие измененной газовой среды на живой организм.— Сыктывкар, 1981.— С. 74—84.
14. Шеррер Ж. Физиология труда.— М.: Медицина, 1973.— 496 с.
15. Юматов Е. А. Функциональная система поддержания оптимальных величин дыхательных показателей рН,  $\text{pCO}_2$ ,  $\text{pO}_2$  организма // Основы физиологии функциональных систем.— М.: Медицина, 1983.— С. 57—76.
16. Grandall E. D., Bidani A. Effects of red blood cell  $\text{HCO}_3^-/\text{Cl}^-$  exchange kinetics on lung  $\text{CO}_2$  transfer: theory // J. Appl. Physiol.: Respirat. Environ. Exercise Physiol.— 1981.— 50, N 2.— P. 265—271.
17. Hill A. V. Muscular activity.— London: Tindall, 1926.— 115 p.
18. Jenninds D. B., Laupacis A. The effect of body warming on the ventilatory response to  $\text{CO}_2$  in the awake dog // Respirat. Physiol.— 1982.— 49, N 3.— P. 355—369.
19. Naimark A., Jones N. L., Lal S. The effect of hypoxia on  $\text{O}_2$  exchange and arterial lactate out pyruvate concentration during moderate exercise in man // Clin. Sci.— 1965.— 28, N 1.— P. 1—13.

Крым. мед. ин-т  
М-ва здравоохранения СССР, Симферополь

Поступила 28.11.84



## Количественная оценка факторов, определяющих напряжение кислорода в смешанной венозной крови у пожилых и старых людей

О. В. Коркушко, Л. А. Иванов, А. В. Писарук

Современными исследованиями установлено, что гипоксия является не только характерной особенностью старения, но и фактором, ускоряющим его развитие [3, 4, 6]. Поэтому изучение механизмов развития гипоксии у людей в пожилом и старческом возрасте, роли и соотношения определяющих ее факторов представляет несомненный теоретический и практический интерес.

Одним из важных показателей газообмена является напряжение кислорода в смешанной венозной крови ( $P_{\bar{v}O_2}$ ). В соответствии с концепцией кислородного режима организма [1, 2, 5],  $P_{\bar{v}O_2}$  отражает соотношение между основными процессами, определяющими газовый гомеостаз — доставкой и потреблением кислорода. Кроме того, поскольку  $P_{\bar{v}O_2}$  тесно коррелирует с напряжением кислорода в тканях, определение  $P_{\bar{v}O_2}$  позволяет выявить гипоксические сдвиги в организме и дать оценку их выраженности.

Цель настоящей работы — количественная характеристика факторов, определяющих напряжение кислорода в смешанной венозной крови у людей пожилого и старческого возраста.

### Методика

Как известно,  $P_{\bar{v}O_2}$  определяется на основании уравнения Хилла [7], связывающего насыщение гемоглобина кислородом ( $S_{O_2}$ ) с  $P_{O_2}$  в крови

$$P_{\bar{v}O_2} = P_{50} \sqrt[n]{S_{\bar{v}O_2} / (1 - S_{\bar{v}O_2})}, \quad (1)$$

где  $P_{50}$  — напряжение кислорода, при котором гемоглобин насыщен им на 50 % (определяется экспериментально);  $n = 2,7$  (константа Хилла).  $S_{\bar{v}O_2}$  можно рассчитать из следующих общезвестных соотношений параметров системы транспорта кислорода

$$[S_{O_2} = C_{O_2} / (1,34 [Hb]) \quad (2)$$

$$C_{aO_2} - C_{\bar{v}O_2} = \dot{V}_{O_2} / \text{МОК}, \quad (3)$$

где  $C_{aO_2}$  и  $C_{\bar{v}O_2}$  — содержание кислорода в артериальной и венозной крови соответственно,  $\dot{V}_{O_2}$  — потребление кислорода.

Из приведенных уравнений путем алгебраических преобразований получаем формулу для расчета  $P_{\bar{v}O_2}$ .

$$P_{\bar{v}O_2} = P_{50} \sqrt[n]{[S_{aO_2} - (\dot{V}_{O_2} / (1,34 [Hb] \cdot \text{МОК})] : \{1 - [S_{aO_2} - \dot{V}_{O_2} / (1,34 [Hb] \cdot \text{МОК})]\}}. \quad (4)$$

При этом  $S_{aO_2}$  рассчитываем по уравнению Хилла.

Исходные показатели для расчета  $P_{\bar{v}O_2}$  определяли экспериментально у практически здоровых людей молодого (20—30 лет, 32 человека), пожилого (60—74 года, 34 человека) и старческого (старше 74 лет, 42 человека) возраста. Это такие показатели, как МОК (определяли методом тетраполярной реографии), потребление кислорода (определяли спирографически), напряжение кислорода в артериальной крови (определяли с помощью аппарата micro-Astrup), концентрация гемоглобина в крови (определяли гемоглобинцианидным методом) и  $P_{50}$  (определяли по кривой диссоциации оксигемоглобина, полученной на аппарате DCA-1 фирмы «Radiometer», Дания).

### Результаты и их обсуждение

Расчет напряжения кислорода в смешанной венозной крови при изменении таких показателей, как  $P_{aO_2}$ ,  $P_{50}$ , МОК,  $\dot{V}_{O_2}$  и концентрация гемоглобина в крови, позволил получить зависимости, представленные в виде кривых на



рис. 1. Как следует из этих кривых, увеличение МОК,  $P_{aO_2}$ , концентрации гемоглобина в крови и  $P_{50}$  приводит к росту напряжения кислорода в смешанной венозной крови, а следовательно, и напряжения кислорода в тканях. В то же время рост потребления кислорода снижает  $P_{\bar{v}O_2}$ . В области физиологических значений этого показателя наибольшее влияние на него оказывают изменения  $P_{50}$ , МОК, концентрации гемоглобина и  $\dot{V}O_2$ , причем влияние МОК и концентрации гемоглобина в крови одинаково.

Как видно из рис. 1,  $P_{aO_2}$  выше его физиологических значений вызывает несущественное повышение напряжения кислорода в смешанной веноз-

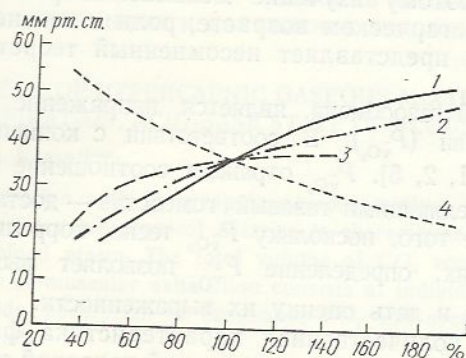
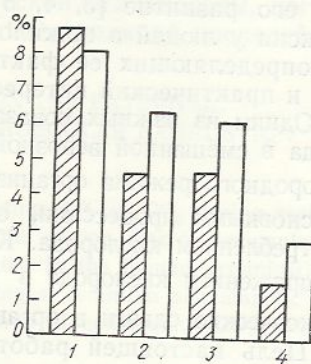


Рис. 1. Расчетные кривые, характеризующие зависимость  $P_{\bar{v}O_2}$  (мм рт. ст.) от основных параметров системы транспорта кислорода:

1— $P_{50}$ ; 2—МОК [Hb]; 3— $P_{aO_2}$ ; 4— $\dot{V}O_2$  (физиологические значения параметров приняты за 100 %).

Рис. 2. Расчетный сдвиг  $P_{O_2}$  (%) в смешанной венозной крови при изменении каждого из определяющих  $P_{\bar{v}O_2}$  параметров на 10 % возрастной нормы:

1— $P_{50}$ ; 2—МОК [Hb]; 3— $\dot{V}O_2$ ; 4— $P_{aO_2}$ . Заштрихованные столбики—молодой, светлые—старческий возраст.



ной крови, так как в этой области гемоглобин насыщен кислородом практически полностью. Кроме того, повышение  $P_{aO_2}$  в данном случае сопровождается (в связи с особенностями кривой диссоциации оксигемоглобина в области верхней инфлексии) незначительными изменениями кислородного насыщения гемоглобина. Вместе с тем снижение  $P_{aO_2}$  более, чем на 50 %, резко снижает  $P_{\bar{v}O_2}$ , поскольку в области низких значений  $P_{aO_2}$  изменения этого показателя сопровождаются значительными сдвигами насыщения гемоглобина кислородом. Следует отметить, что в условиях гипербарической оксигенации рассчитывать  $P_{\bar{v}O_2}$  по формуле (4) нельзя, так как существенно возрастают значения транспорта кислорода, растворенного в плазме крови.

При использовании формулы (4) на основании значений параметров, полученных для обследованного контингента (таблица), были рассчитаны средние значения напряжения кислорода в смешанной венозной крови в разных возрастных группах. Как следует из результатов, приведенных в таблице, напряжение кислорода в смешанной венозной крови достоверно снижается при старении. Это обусловлено уменьшением МОК и  $P_{aO_2}$ . Концентрация гемоглобина при старении достоверно не меняется (см. таблицу).

Наряду с этим у пожилых и старых людей развивается компенсаторная реакция эритроцитарного звена системы транспорта кислорода, направленная на увеличение отдачи кислорода в тканевых капиллярах. Об этом свидетельствует сдвиг кривой диссоциации оксигемоглобина вправо с увеличением  $P_{50}$  примерно на 2 мм рт. ст. у старых людей (см. таблицу), что должно привести к росту артерио-венозной разности содержания кислорода и некоторому увеличению  $P_{O_2}$  в тканях. Однако эта компенсация недостаточна. Для повышения  $P_{\bar{v}O_2}$  до уровня молодых людей необходимо, как показали расчеты по формуле (4), чтобы



$P_{50}$  выросло примерно на 10 мм рт. ст. Известно, что основным регулятором сродства гемоглобина к кислороду является 2,3-дифосфоглицерат (2,3-ДФГ) — продукт эритроцитарного гликолиза. Исходя из установленной зависимости между  $P_{50}$  и концентрацией 2,3-ДФГ в эритроцитах [8, 9], для увеличения  $P_{50}$  на 10 мм рт. ст. необходимо, чтобы концентрация 2,3-ДФГ существенно увеличилась — почти вдвое.

Показатели ( $M \pm m$ ) системы транспорта кислорода в разные возрастные периоды

| Показатель                                 | Возрастной период |                   |                   |
|--------------------------------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
|                                            | молодой           | пожилой           | старческий        |
| $P_{aO_2}$<br>мм рт. ст.                   | $96,5 \pm 1,6$    | $80,8 \pm 1,2^*$  | $80,2 \pm 2,0^*$  |
| $P_{50}$<br>мм рт. ст.                     | $26,6 \pm 0,3$    | $27,9 \pm 0,7$    | $28,1 \pm 0,6^*$  |
| [Hb], г/л                                  | $144 \pm 4,4$     | $138 \pm 4,7$     | $136 \pm 6,3$     |
| МОК, л/мин                                 | $7,22 \pm 0,35$   | $5,45 \pm 0,23^*$ | $4,50 \pm 0,24^*$ |
| $\dot{V}_{O_2}$ , мл/мин                   | $366 \pm 10$      | $356 \pm 14$      | $334 \pm 11^*$    |
| $P_{\bar{V}O_2}$ (расчетное)<br>мм рт. ст. | $36,4 \pm 1,2$    | $32,1 \pm 1,4^*$  | $30,0 \pm 2,2^*$  |

\* Достоверные ( $P < 0,05$ ) отличия значений показателей у людей пожилого и старческого возраста от значений показателей у людей молодого возраста.

С целью количественной оценки механизмов возрастного снижения напряжения кислорода в смешанной венозной крови были рассчитаны значения  $P_{\bar{V}O_2}$  при характерных для старения изменениях каждого из параметров, определяющих согласно формуле (4) уровень  $P_{\bar{V}O_2}$ . Для этого в формулу (4) поочередно подставляли средние значения каждого показателя, полученные при обследовании старых людей. Было установлено, что уменьшение МОК и  $P_{aO_2}$  в старческом возрасте вызывает снижение  $P_{\bar{V}O_2}$  примерно на 22 и 3 % соответственно.

Уменьшение потребления кислорода и повышение  $P_{50}$  у старых людей повышают у них  $P_{\bar{V}O_2}$  на 4 и 7 % соответственно. Таким образом, снижение потребления кислорода и сродства гемоглобина к кислороду при старении лишь частично компенсирует уменьшение  $P_{\bar{V}O_2}$ , а следовательно, и напряжения кислорода в тканях в старческом возрасте.

Представляет интерес, как возрастной фактор модифицирует влияние изученных показателей на  $P_{\bar{V}O_2}$ . С этой целью мы определяли значение сдвига  $P_{\bar{V}O_2}$  при изменении каждого параметра на 10 % от возрастной нормы. Полученные данные свидетельствуют, что изменения МОК, концентрации гемоглобина,  $\dot{V}_{O_2}$  и  $P_{aO_2}$  вызывают более выраженный сдвиг  $P_{\bar{V}O_2}$  у старых людей по сравнению с молодыми (рис. 2). В то же время влияние  $P_{50}$  на  $P_{\bar{V}O_2}$  несколько снижалось с возрастом. Отсюда следует, что различные патологические процессы, ведущие к уменьшению МОК,  $P_{aO_2}$  и концентрации гемоглобина в крови, у старых людей вызовут более значительное снижение напряжения кислорода в тканях, чем у молодых людей.

Таким образом, использованный метод расчета  $P_{\bar{V}O_2}$  дает возможность оценить адекватность доставки кислорода потребности в нем при старении. Проведенное исследование позволяет заключить, что у старых людей доставка кислорода неадекватна запросу в нем, что ведет к снижению кислородного обеспечения тканей. Основной причиной последнего являются выраженные изменения гемодинамики, находящие отражение в снижении МОК.



# QUANTITATIVE ESTIMATION OF THE FACTORS DETERMINING OXYGEN TENSION IN THE MIXED VENOUS BLOOD IN ELDERLY AND OLD PEOPLE

O. V. Korkushko, L. A. Ivanov, A. V. Pisaruk

The method for analyzing oxygen conditions of the organism is used to calculate  $O_2$  tension in the mixed venous blood ( $P_{\bar{v}O_2}$ ) in apparently healthy young (32), elderly (34) and old (42) persons.

$P_{\bar{v}O_2}$  has been found to regularly decrease with aging from  $36.4 \pm 1.2$  mm Hg in young adults to  $30.4 \pm 2.2$  mm Hg in old people, which testifies to discrepancy between oxygen supply and oxygen demand of the body.

The compensatory reaction on the part of erythrocyte link in the oxygen transport system aimed to increase  $O_2$  release by hemoglobin in capillaries of tissues has been quantitatively evaluated in old persons. The influence of  $P_{aO_2}$ , cardiac output,  $P_{50}$  blood hemoglobin concentration and oxygen uptake intensity on  $P_{\bar{v}O_2}$  in people of various age groups has been studied.

Institute of Gerontology, Academy of Medical Sciences  
of the USSR, Kiev

1. Балантер Б. И., Ханин М. А., Чернавский Д. С. Введение в математическое моделирование патологических процессов.— М.: Медицина, 1980.— 264 с.
2. Колчинская А. З. Недостаток кислорода и возраст.— Киев: Наук. думка, 1964.— 336 с.
3. Колчинская А. З., Дударев В. П., Керсфелд М. Т. и др. Вторичная тканевая гипоксия.— Киев: Наук. думка, 1983.— 256 с.
4. Коркушко О. В., Иванов Л. А. Гипоксия и старение.— Киев: Наук. думка, 1980.— 276 с.
5. Лауэр Н. В., Колчинская А. З., Куликов М. А. Расчеты параметров кислородных режимов организма и построение кислородных каскадов // Кислородные режимы организма и их регулирование.— Киев: Наук. думка, 1966.— С. 16—32.
6. Сиротинин Н. Н. Гипоксия и старость // Клин. медицина.— 1960.— 38, № 8.— С. 72—74.
7. Уайт А., Хендлер Ф., Смит Э. и др. Основы биохимии.— М.: Мир, 1981.— 726 с.
8. Miller L. D., Oski F. A., Diaco J. F. The affinity of hemoglobin to oxygen: Its control and in vivo significance // Surgery.— 1970.— 68, N 1.— P. 187—195.
9. Ryall R. G., Story C. J. An equilibrium model of the oxygen association curve of normal human erythrocytes under standardized conditions // Clin. Chem.— 1983.— 29.— P. 1819—1822.

Ин-т геронтологии АМН СССР, Киев

Поступила 05.10.85

УДК 612.273:591.1

## Напряжение кислорода в мозгу новорожденных крыс и его динамика при гипо- и гипероксии

А. В. Рагузин

Изучению механизмов снабжения мозга кислородом посвящено значительное число работ [3, 4, 5, 8 и др.], в которых рассматриваются основные закономерности формирования кислородного гомеостаза как на клеточном и субклеточном уровнях, так и на уровне целостного организма. Напряжение кислорода ( $P_{O_2}$ ) мозга и его определяющие факторы описаны для организма, находящегося в нормальных условиях, а также в условиях, характеризующихся как отклонение от нормы и иногда способствующих развитию ряда патологических процессов. Однако в литературе практически нет сведений об уровне  $P_{O_2}$  в развивающемся мозгу (плода и новорожденного). Вместе с тем механизмы транспорта кислорода в ранний период онтогенеза имеют ряд существенных отличий по сравнению со зрелым организмом. Эти отличия общеизвестны и связаны прежде всего с функционированием



кардиореспираторной системы и системы крови плода и новорожденного [1, 21]. В конечном итоге они выражаются в более низких значениях напряжения кислорода артериальной крови ( $P_{aO_2}$ ) у внутриутробно развивающегося организма и животного в ранний постнатальный период [9, 11, 12, 13, 15].

В связи с этим, а также с учетом ранее полученных нами результатов исследования особенностей кислородного гомеостаза мозга плода [7] становится актуальным изучение напряжения кислорода в мозгу новорожденных животных, так как именно в первые часы жизни животных в организме происходят существенные перестройки механизма транспортирования  $O_2$ . Они заключаются в переходе от плацентарного газообмена, при котором  $P_{aO_2}$  у плода составляет приблизительно 20—25 мм рт. ст. (26,7—33,3 гПа) [9, 11, 13], к легочному, когда организм впервые встречается с гораздо более высоким парциальным давлением кислорода. Помимо теоретического значения исследования в этом направлении могут иметь и прикладное — для профилактики возможных нарушений оксигенации организма и создания методом их коррекции в перинатальный период жизни.

Цель нашей работы — изучение уровня напряжения кислорода в мозгу новорожденных крыс в первые часы их жизни после рождения в условиях разного уровня парциального давления кислорода (нормального, пониженного и повышенного) во вдыхаемом воздухе.

## Методика

Эксперименты выполнены на 15 наркотизированных уретаном (1 г/кг) новорожденных крысках в первый период (2—12 ч) их жизни после рождения. Животных помещали в термостатированную (25—27 °C) камеру, через которую с помощью компрессора продували атмосферный воздух или газовую смесь, в которой изменена концентрация кислорода. Использовали азотно-кислородные смеси, содержащие 10, 20 и 100 % кислорода. Продолжительность ингаляций составляла 8—10 мин. Напряжение кислорода в мозгу новорожденного определяли полярографическим методом (установка на базе усилителя Ф116/1) с использованием стационарного платинового (длина диаметра — 0,1 мм) и хлорсеребряного электродов. Электроды калибровали с помощью «нулевого» раствора и раствора, уравновешенного с атмосферным воздухом [3]. Оценивали временные и амплитудные характеристики хронамперограмм. Данные о продолжительности периода постгипероксической нормализации  $P_{O_2}$  отражают быстрый компонент спада напряжения кислорода, в ходе которого оно на 85—90 % приближается к исходным значениям, поскольку, как указывается в тексте, в дальнейшем наблюдались колебания  $P_{O_2}$ , прежде чем наступала его окончательная нормализация. Результаты обрабатывали общепринятыми статистическими методами.

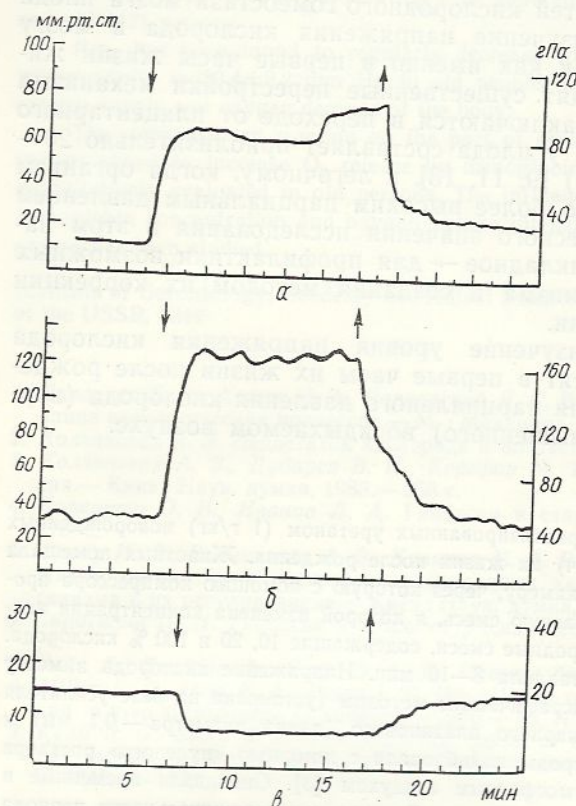
## Результаты и их обсуждение

Абсолютные значения напряжения кислорода в мозгу новорожденных крыс составляют  $17,3 \text{ гПа} \pm 2,8 \text{ гПа}$  или  $13,01 \text{ мм рт. ст.} \pm 2,12 \text{ мм рт. ст.}$ , что существенно ниже, чем у взрослых особей, у которых, по данным большинства авторов [4, 5, 8, 10],  $P_{O_2}$  церебральных структур находится в пределах 20—40 мм рт. ст. Этот факт обусловлен, вероятно, более низкими значениями  $P_{aO_2}$  у животных в ранний постнатальный период и отражает сравнительно малые кислородные потребности развивающегося мозга, в энергообеспечении которого ведущая роль принадлежит анаэробным процессам [6].

Дыхание животных газовыми смесями с повышенной и пониженной концентрацией кислорода в них вызывало закономерные обратимые сдвиги его напряжения в мозгу (рисунок): рост при гипероксии и снижение при гипоксии. Эти результаты находятся в полном соответствии с существующими представлениями о кинетике кислорода в организме. Вместе с тем представленные в таблице данные позволяют достаточно обоснованно говорить о наличии определенных особенностей в сдвигах  $P_{O_2}$  мозга на гипо- и гипероксические воздействия. Это касается прежде всего максимального прироста напряжения кислорода при дыхании



животных чистым  $O_2$ . Прирост  $P_{O_2}$  (по относительным значениям) достигал практически 350 % исходного напряжения (в отдельных экспериментах — 700 % и более). Высокими были и абсолютные значения  $P_{O_2}$  — более 106,7 гПа (80 мм рт. ст.). Сопоставление этих результатов с литературными данными о значениях напряжения кислорода в мозгу взрослых животных при гипероксии свидетельствует о том, что в ранний



постнатальный период сдвиг  $P_{O_2}$  мозга в ответ на вдыхание чистого кислорода значительно более выражен. Известно, что в мозгу взрослых особей в аналогичных условиях напряжение кислорода достигает приблизительно 200 % исходного [3, 5] или 53,3—66,7 гПа (40—50 мм рт. ст.) [8, 10]. Считается, что такой умеренный прирост напряжения кислорода в мозгу зрелых животных обусловлен ограничением мозгового кровотока, а также системными сдвигами кардиореспираторного аппарата [3, 4, 5], носящими при-

Динамика напряжения кислорода в мозгу новорожденных крыс при гипероксии (а, б) и гипоксии (в).

Стрелки: вниз — начало, вверх — окончание ингаляции. По оси абсцисс — отметка времени — 1 мин.

способительный характер. В качестве объяснения факта значительно более выраженного увеличения  $P_{O_2}$  в мозгу новорожденных крыс при дыхании чистым кислородом могут быть выдвинуты два предположения.

Во-первых, это увеличение можно расценивать как недостаточное к моменту рождения развитие компенсаторных механизмов стабилизации кислородного гомеостаза мозга в условиях повышенной оксигенации организма. В пользу этой точки зрения свидетельствует характер динамики  $P_{O_2}$ , наблюдаемый в наших экспериментах как во время гипероксического воздействия, так и после его прекращения. Зачастую на высоте прироста  $P_{O_2}$ , вызванного вдыханием чистого кислорода, наблюдались различные варианты периодических подъемов и спадов его напряжения в мозгу (см. рисунок а; б). Процесс нормализации  $P_{O_2}$  после прекращения ингаляции также имел особенности: относительно быстрое (не достигающее исходных значений) начальное снижение и последующая стабилизация на более высоком уровне (см. рисунок); быстрый (ниже, правда, исходных значений) начальный спад и последующие колебания с постепенно уменьшающейся амплитудой, приводящие к нормализации  $P_{O_2}$ .

Во-вторых, необходимо учитывать, что вдыхание чистого кислорода — более мощный раздражитель, чем гипоксическое воздействие, так как в этом случае концентрация кислорода во вдыхаемом воздухе в 5 раз превышает таковую в окружающей среде, в то время как в использованной нами гипоксической смеси концентрация кислорода снижена всего лишь в 2 раза. Более того, учитывая тот факт, что уже при первой встрече новорожденного с атмосферным воздухом создаются



условия для повышения напряжения кислорода в крови в 4—5 раз ( $P_{aO_2}$  у плода составляет 26,7—33,3 гПа (20—25 мм рт. ст.), а у взрослого приблизительно 106,7—133,3 гПа (80—100 мм рт. ст.) по сравнению с  $P_{O_2}$  крови во внутриутробный период, можно считать, что дыхание новорожденных чистым кислородом (при этом концентрация последнего увеличивается еще в 5 раз) становится еще более сильным раздражителем. Простые расчеты показывают, что интенсивность кислородного воздействия на организм после рождения увеличивается в 20—25 раз по сравнению с его интенсивностью во внутриутробный период, т. е. теоретически воздействие на новорожденного в первые моменты его жизни среды, состоящей из чистого кислорода, аналогично влиянию на взрослый организм  $O_2$  при давлении в 4—5 атм (1 атм = 101,3 кПа).

Основные параметры напряжения кислорода в мозгу новорожденных крыс при гипер- и гипоксии

| Параметр                                     | Содержание $O_2$ в газовой смеси |                    |
|----------------------------------------------|----------------------------------|--------------------|
|                                              | 100 %                            | 10 %               |
| Латентный период максимального отклонения, с | $7,4 \pm 0,7$                    | $11,7 \pm 0,9^*$   |
| Период максимального отклонения, с           | $396,4 \pm 38,5$                 | $139,1 \pm 17,2^*$ |
| Латентный период нормализации, с             | $12,0 \pm 0,7$                   | $21,7 \pm 3,4^*$   |
| Период нормализации, с                       | $177,0 \pm 16,2$                 | $265,8 \pm 15,6^*$ |
| Максимальное отклонение:                     |                                  |                    |
| % исходного                                  | $347,3 \pm 18,0$                 | $32,7 \pm 3,4^*$   |
| мм рт. ст.                                   | $83,1 \pm 10,2$                  | $7,3 \pm 1,1^*$    |
| гПа                                          | $110,5 \pm 13,6$                 | $9,7 \pm 1,5$      |

\* $P < 0,05$  (сравниваются параметры при гипер- и гипоксии).

Сопоставление амплитудных и временных параметров хронампрограмм, регистрируемых при вдыхании животными гипоксических газовых смесей, с аналогичными характеристиками полярографических кривых, зарегистрированных при ингаляции паров чистого кислорода, позволяет, по нашему мнению, в определенной мере оценить выраженность компенсаторно-приспособительных реакций новорожденных на изменения концентрации кислорода во вдыхаемом воздухе. В этом плане заслуживают внимания следующие, приводимые в таблице данные. Во-первых, двукратное снижение концентрации кислорода в газовой смеси вызывает снижение  $P_{O_2}$  в мозгу почти в 2 раза. Во-вторых, максимальное снижение напряжения кислорода происходит быстрее, чем максимальный прирост при гипероксии. В-третьих, при вдыхании гипоксических газовых смесей восстановление исходных значений  $P_{O_2}$  начинается через более длительный промежуток времени и завершается гораздо позднее, чем при ингаляции новорожденными паров чистого кислорода. Напротив, более растянутый период, в течение которого  $P_{O_2}$  достигает максимального отклонения при вдыхании гипероксической газовой смеси, можно расценивать как включение определенных ограничений на пути транспорта кислорода к нейрональным структурам развивающегося мозга. Освобождение мозга от избытка кислорода в постгипероксический период начинается и завершается быстрее, чем нормализация  $P_{O_2}$  после ингаляций животным гипоксических газовых смесей. Это свидетельствует, по нашему мнению, о том, что дефицит кислорода во вдыхаемом воздухе не вызывает столь резкого включения механизмов компенсации недостатка  $O_2$  и является для только что родившегося организма менее сильным воздействующим фактором, чем гипероксический. Приведенные данные согласуются с результатами Sidi и соавт. [15], которые, например, показали, что у новорожденных ягнят в первые 2—6 сут после рождения кровотоки в мозгу менее увеличива-



ется при снижениях  $P_{aO_2}$  (6—9 % кислорода во вдыхаемом воздухе), чем у более взрослых животных.

Таким образом, анализ полученных результатов позволяет принять правомерными оба предположения о причине более значительного, чем у взрослых, прироста  $P_{O_2}$  в мозгу новорожденных крыс при вдыхании чистого кислорода, т. е. можно считать, что это обусловлено, по-видимому, с одной стороны тем, что используемое в экспериментах гипероксическое воздействие является чрезвычайно сильным раздражителем для системы транспорта кислорода в перинатальный период, а с другой стороны тем, что к моменту рождения в организме не завершается формирование механизмов стабилизации кислородного гомеостаза мозга. Вместе с тем было бы неправильным отрицать такие механизмы. Известно, в частности, что кислород крови не только у новорожденного [15], но и даже у плода [10, 16] является регулятором мозгового кровотока. В заключение необходимо подчеркнуть, что полученные результаты являются отражением перестроек газообмена, происходящих в организме животного в перинатальный период. По-видимому, эти перестройки направлены не только на удовлетворение возрастающих в постнатальный период кислородных потребностей организма, но и на его защиту от чрезмерного поступления  $O_2$ . Считается, что на ранних этапах эволюции развитие живых систем протекало в условиях низкого парциального давления кислорода. Исходя из общепризнанной закономерности об онтогенезе, как кратком повторении филогенеза, можно предполагать, что на ранних этапах онтогенетического развития (в том числе и раннем этапе постнатального периода) недостаток кислорода в окружающей среде не оказывает такого отрицательного действия, как на более поздних этапах онтогенеза, и напротив, избыток кислорода может играть большую негативную роль. Значительно более выраженное повышение  $P_{O_2}$  в мозгу новорожденных крыс при гипероксии может рассматриваться как одна из форм нарушения оксигенации церебральных структур, наряду с распространенной и общепринятой точкой зрения о дефиците кислорода (при гипоксии и асфиксии плода и новорожденного) как единственной форме отклонения в кислородном гомеостазе развивающегося организма. В пользу этого свидетельствуют как выше приводимые данные [6] о ведущей роли анаэробных процессов в энергообеспечении развивающегося мозга, так и результаты о неблагоприятном действии чистого кислорода на новорожденных животных [14].

В связи с этим обнаруженные нами особенности динамики  $P_{O_2}$  в мозгу животных, находящихся на ранних этапах постнатального развития, должны учитываться как при описании теоретических вопросов транспорта кислорода в раннем онтогенезе, так и при разработке прикладных аспектов проблемы газового гомеостаза, являющейся одной из актуальных для раздела медицины, изучающего перинатальный период развития организма человека.

## Выводы

1. Вдыхание новорожденными крысами газовых смесей с измененной концентрацией кислорода вызывает однонаправленные сдвиги  $P_{O_2}$  в мозгу, которые более выражены при ингаляциях чистого кислорода.
2. Наиболее существенной особенностью динамики  $P_{O_2}$  в мозгу животных в первые часы их жизни после рождения при гипер- и гипоксии является большая, чем во взрослый период жизни особей, амплитуда максимального отклонения  $P_{O_2}$  при дыхании чистым кислородом.
3. Значительная амплитуда максимального прироста  $P_{O_2}$  в мозгу новорожденных животных обусловлена, по-видимому, как незавершенным к моменту рождения формированием механизмов кислородного гомеостаза развивающегося мозга, так и тем, что вдыхание чистого кислорода животным организмом в ранний постнатальный период является гораздо более мощным воздействием, чем пребывание в среде чистого кислорода взрослого организма.



# OXYGEN TENSION IN THE BRAIN OF NEWBORN RATS AND ITS DYNAMICS AT HYPO- AND HYPEROXIA

Raguzin A. V.

Oxygen tension in the brain of newborn rats with hypoxia (10 % O<sub>2</sub>) and hyperoxia (100 % O<sub>2</sub>) has been studied. An increase of oxygen tension in the newborn brain is more pronounced than in the adult brain (control of P<sub>O<sub>2</sub></sub> — 13.01 ± 2.12 mm Hg; P<sub>O<sub>2</sub></sub> at hyperoxia — 83.07 ± 10.18 mm Hg). So it is supposed that this phenomenon can be induced by two factors: a) oxygen inhalation is too strong stimulus for a newborn; b) by the moment of birth the formation of P<sub>O<sub>2</sub></sub> stabilization mechanisms has not yet been completed in the brain tissues.

Medical Institute, Ministry of Public Health  
of the RSFSR, Orenburg

1. Аршавский И. А. Физиология кровообращения во внутриутробном периоде.— М.: Медгиз, 1960.— 335 с.
2. Баркрофт Дж. Основные черты архитектуры физиологических функций.— М.; Л.: Биомедгиз, 1973.— 317 с.
3. Березовский В. А. Напряжение кислорода в тканях животных и человека.— Киев: Наук. думка, 1975.— 278 с.
4. Иванов К. П., Кисляков Ю. Я. Энергетические потребности и кислородное обеспечение головного мозга.— Л.: Наука, 1979.— 213 с.
5. Коваленко Е. А., Черняков И. Н. Кислород тканей при экстремальных факторах полета.— М.: Наука, 1972.— 261 с.
6. Пиарева З. Д. Биохимия развивающегося мозга.— М.: Медицина, 1972.— 310 с.
7. Рагузин А. В. Динамика напряжения кислорода в мозге плода при изменениях его концентрации во вдыхаемом воздухе // Физиол. журн.— 1984.— 30, № 6.— С. 743—746.
8. Соколянский И. Ф. Напряжение кислорода в тканях при гипероксигенации.— Киев: Наук. думка, 1983.— 191 с.
9. Campbell A. G., Dawes J. S., Fishman A. P. The oxygen consumption of the placenta and fetal membranes in the sheep // J. Physiol. (London).— 1966.— 182, N 2.— P. 439—464.
10. Cater D. B. The significance of oxygen tension measurement in tissues // Symp. oxygen measurements in blood and tissues and their significance / Eds. by J. P. Payne, D. W. Hill.— London: Churchill, 1966.— P. 156—172.
11. Dawes J. S. Foetal and neonatal physiology. A comparative study of the changes at birth.— Chicago: Year book med. publish. inc., 1969.— 347 p.
12. Fisher D. J., Heyman M. A., Rudolph A. M. Regional myocardial blood flow and oxygen delivery in fetal, newborn and adult sheep // Amer. J. Physiol.— 1982.— 243, N 5.— H729—H731.
13. Longo L. D., Hill E. P., Power G. G. Theoretical analysis of factors affecting placental O<sub>2</sub> transfer // Ibid.— 1972.— 222, N 3.— P. 730—739.
14. Polgar G., Antagnoli W., Ferrigan L. W. et al. The effect of chronic exposure to 100 % oxygen in newborn mice // Amer. J. Med. Sci.— 1966.— 252, N 5.— P. 110—117.
15. Sidi D., Kuipers J. R., Teifel D. et al. Developmental changes in oxygenation and circulatory responses to hypoxemia in lambs // Amer. J. Physiol.— 1983.— 245, N 4.— H674—H682.
16. Tweed W. A., Cote J., Rash M., Lon H. Arterial oxygenation determines autoregulation of cerebral blood flow in the fetal lamb // Pediat. Res.— 1983, 17, N 4.— P. 246—249.

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

Поступила 24.12.86

УДК 612.273:612.261:616—003.96

## Газовый режим организма в период адаптации и деадаптации к прерывистой гипобарической гипоксии

В. А. Воронцов, Н. Р. Русанова

Исследование механизмов, обеспечивающих адаптацию биологических объектов к различным хронически действующим экстремальным воздействиям, имеет не только теоретическое значение, но и практическое [1,



3, 8]. Наиболее изученной в отечественной и зарубежной литературе является адаптация организма человека и животных к гипоксии [4, 5, 12, 15, 16, 21]. Это позволило использовать адаптацию к гипоксии в качестве эффективного тренирующего [4, 12, 23] и терапевтического метода [10, 12, 16, 17]. Вместе с тем ряд аспектов затронутой проблемы по-прежнему остается недостаточно разработанным, в частности исследование сдвигов не отдельных параметров гомеостаза, а изменения деятельности единой функциональной системы обеспечения организма кислородом, динамически формирующейся во время адаптации к гипоксии [18]. Детальной разработки требует и такой вопрос, как устойчивость возникающих в период адаптации морфо-функциональных сдвигов важнейших систем жизнеобеспечения. Однако в большинстве проведенных до настоящего времени исследованиях оценка функционального состояния организма в период адаптации проводилась непосредственно после прекращения контакта с гипоксической средой [2, 9], тогда как отдаленные эффекты, характеризующие устойчивость возникающих сдвигов и не связанные с непосредственным действием условий тренировки, изучались недостаточно.

В связи с этим в настоящей работе была предпринята попытка комплексной оценки изменений параметров системы адекватного обеспечения организма кислородом в течение всего периода адаптации и деадаптации к прерывистой гипобарической гипоксии (ПГГ).

### Методика

Эксперименты по изучению газового режима выполнены на 170 белых крысах-самцах линии Вистар под уретановым наркозом (доза — 1 г/кг, введение внутривенное) в условиях острого опыта. Адаптацию к ПГГ осуществляли в барокамере типа БК с точно-вытяжной вентиляцией по методу Н. Н. Сиротинина [16] в модификации Ф. З. Меерсона [11]. Первым днем адаптации считали день, когда животные выводились на условную высоту 5 000 м. Тренированных к ПГГ крыс использовали в опыте не ранее чем через 12 ч после 1, 3, 7, 14, 21 и 30 сут адаптации к условиям барокамеры. После 30-суточной адаптации по такой же схеме опыта изучали период деадаптации. Для большей объективности данных параллельно осуществляли исследование идентичных показателей у контрольных и адаптированных животных.

Оксигенацию головного мозга, бедренной мышцы, центральной доли печени и ткани надпочечника изучали с помощью полярографического метода [5, 6, 20].  $P_{O_2}$  и  $P_{CO_2}$  в артериальной (кровь брюшной аорты) и венозной (кровь нижней полой вены) крови, показатели кислотно-основного равновесия (КОР) определяли сразу же после забора крови по методу Astrup в модификации Siggaard-Anderson [24] с последующим вычислением по номограммам суммы буферных оснований (ВВ), истинного бикарбоната (АВ) и сдвига буферных оснований (ВЕ) на приборе АЗИВ-2. Концентрацию Hb и содержание  $HbO_2$  определяли на микрокуветном оксиметре ОМ-3 фирмы «Medikor» (Венгрия). Физико-химические свойства эритроцитов определяли методом спектра мутности [22] на приборе СФ-26. Полученные цифровые данные обработаны статистически с использованием параметрических и непараметрических критериев [13].

В динамике адаптации и деадаптации к ПГГ было изучено 30 показателей, прямо или косвенно характеризующих состояние функциональной системы адекватного обеспечения организма кислородом. При этом все изученные показатели были разделены на четыре группы: первая — интегральные показатели, характеризующие газовый режим ( $P_{aO_2}$ ,  $P_{vO_2}$ ,  $P_{aCO_2}$ ,  $P_{vCO_2}$ , артерио-венозная разность по  $P_{O_2}$  и  $P_{CO_2}$ ,  $P_{O_2}$  коры головного мозга, скелетной мускулатуры, центральной доли печени и ткани надпочечника); вторая — показатели состояния КОР (рН, ВЕ, ВВ и АВ) артериальной и венозной крови; третья — показатели, характеризующие функциональное состояние основных переносчиков кислорода — эритроцитов, а также относительный показатель преломления эритроцитов, их средний диаметр и объем, концентрацию эритроцитов, сухого вещества и воды в них; четвертая — показатели, характеризующие функциональное состояние гемоглобина — компонента крови, имеющего непосредственное отношение к газообмену и оксигенации тканей [7, 14], а также содержание эндэритроцитарного Hb, концентрацию Hb в периферической крови, концентрацию Hb и содержание  $HbO_2$  в артериальной и венозной крови.



## Результаты и их обсуждение

Проведенные исследования показали, что изменения изученных показателей во время адаптации к ПГГ не характеризуются однонаправленностью. Напротив, даже в пределах одной и той же группы показателей направленность их достоверных сдвигов характеризуется выраженной противоречивостью (рис. 1).

Так, если после 1-х суток адаптации к ПГГ происходило достоверное увеличение  $P_{O_2}$  в артериальной и венозной крови и артерио-венозной разности (АВР) по  $P_{O_2}$ , то  $P_{CO_2}$  и АВР по  $P_{CO_2}$  достоверно уменьшались. Разнонаправленность изменений  $P_{O_2}$  и  $P_{CO_2}$  и АВР по  $P_{O_2}$  и  $P_{CO_2}$  обусловлена включением механизмов срочной адаптации, приводящих к усиленной гипервентиляции легких, относительной гипокапнии и возрастанию содержания  $HbO_2$  в артериальной крови, что приводило к выраженным нарушениям КОР. В свою очередь, изменения физико-химических свойств эритроцитов являлись причиной изменений таких показателей, как средний объем и диаметр эритроцитов, относительный показатель их преломления, концентрация сухих веществ и содержания воды в одном эритроците. Еще одним, не менее значительным, механизмом аварийной адаптации оказался выброс депонированных эритроцитов. Однако возникшие изменения не были существенными, в результате чего уже после 3-их суток адаптации к ПГГ  $P_{CO_2}$  артериальной и венозной крови не отличалось от конт-

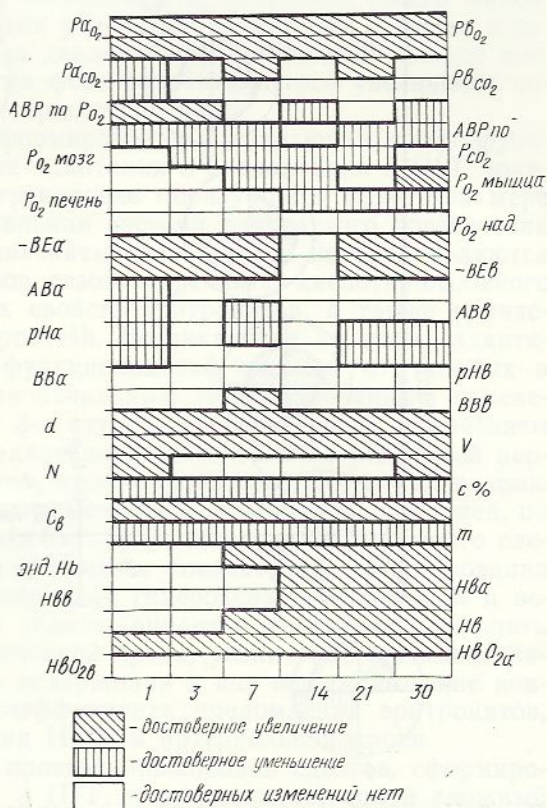


Рис. 1. Изменение показателей системы поддержания газового режима во время адаптации к прерывистой гипобарической гипоксии.

роля, в то время как  $P_{O_2}$  в коре головного мозга достоверно понижалось. Через 7 суток адаптации гипокапния сменялась умеренной гиперкапнией артериальной крови, в то время как АВР по  $P_{O_2}$  возвращалась к контрольной, а в тканях скелетной мускулатуры, наряду с тканями мозга, отмечалось достоверное понижение  $P_{O_2}$ . В то же время концентрация эритроцитов нормализовалась, однако содержание эндоэритроцитарного Нб достоверно возрастало, что приводило к увеличению Нб в крови. Обнаруженные закономерности сохранялись и на более поздних этапах адаптации. Так, если АВР по  $P_{O_2}$  через 14 сут достоверно понижалась, то через 21 сут она нормализовалась. Если напряжение кислорода в тканях скелетной мускулатуры после 14 сут было достоверно ниже контрольного, то через 21 сут этот показатель нормализовался, а через 30 — достоверно увеличивался.

Таким образом, обнаруживается четкая фазность изменений большинства показателей, а изменения небольшого числа параметров к концу адаптации приобретали стойкий достоверный характер: после 21—



30-х суток адаптации достоверно уменьшался рН артериальной и венозной крови и увеличивалась концентрация эритроцитов. Следовательно, адаптация к ПГГ не может рассматриваться как однонаправленный процесс постепенного нарастания сдвигов в ключевых звеньях единой функциональной системы. Напротив, она характеризуется динамичностью возникающих и нивелирующих изменений, лишь совокупность которых, по-видимому, обеспечивает эффективность формирующейся при адаптации функциональной системы адекватного обеспечения организ-

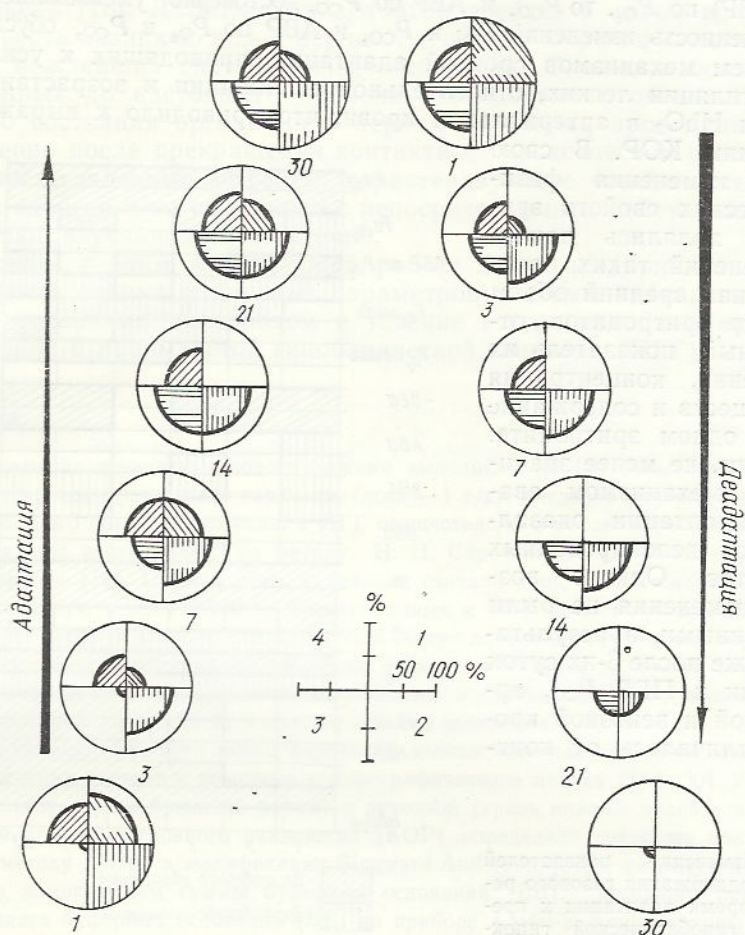


Рис. 2. Изменение газового режима организма на 1-, 3-, 7-, 14-, 21-, 30-е сутки адаптации к прерывистой гипобарической гипоксии и деадаптации:

1 — сектор изменения кислотно-основного равновесия крови; 2 — сектор изменения физико-химических свойств эритроцитов; 3 — сектор изменения концентрации гемоглобина; 4 — сектор изменения газового режима.

ма кислородом в данной конкретной ситуации. С этих же позиций следует рассматривать и процесс последующей инволюции сформировавшихся во время адаптации к ПГГ сдвигов после прекращения барокамерной тренировки.

Действительно, во время деадаптации, как показали проведенные исследования, происходит постепенное, но не одновременное исчезновение возникших во время адаптации морфо-функциональных сдвигов. Так, раньше других нормализуется  $P_{O_2}$  в тканях скелетной мускулатуры и происходит полное восстановление КОР. Столь же быстро нормализуется и концентрация эритроцитов. Сравнительно большей устойчивостью характеризуются изменения, связанные с увеличением дефицита оснований, а также  $HbO_2$  в артериальной крови. Наиболее долговременными оказались сдвиги параметров, характеризующих кислородную емкость крови, а также физико-химические свойства эритроцитов.



Вместе с тем следует подчеркнуть, что сопоставление динамики восстановления функционального состояния показателей четырех основных групп в изучаемой функциональной системе убедительно показало, что адаптация и деадаптация являются идентичными, но противоположно направленными процессами (рис. 2).

Есть все основания рассматривать эти процессы как функционально связанные, но в значительной мере специфичные по своей структуре и динамике, что согласуется с представлениями других исследователей [19]. В частности, если в начале адаптации в большей мере (по сравнению с контролем) изменялись физико-химические свойства эритроцитов и параметры КОР, то в 1-е сутки деадаптации вместо ожидаемого сглаживания нарушения КОР происходило дальнейшее усугубление функциональных сдвигов. Если через 2 нед адаптации к ПГГ изменения показателей, характеризующих состояние Hb, достигали своего максимума при параллельном развитии умеренной гипоксемии в крови и гипоксии в тканях, то через 2 нед деадаптации происходило полное восстановление газового режима на фоне сохраняющегося увеличения содержания эндо- и экзоэритроцитарного Hb.

Таким образом, изучение формирования и инволюции морфо-функциональных сдвигов в динамике адаптации и деадаптации к ПГГ показало, что при барокамерной тренировке образуется в известной мере новая динамическая функциональная система адекватного обеспечения организма кислородом, проявлением деятельности которой являются фазные изменения параметров газового режима, кислотно-основного равновесия, физико-химических свойств эритроцитов, а также количественно-качественных параметров Hb. Возникающие во время адаптации отклонения показателей функциональной системы от таковых в контроле характеризуются первоначальным генерализованным изменением этих показателей (1-е и 3-и сутки), обусловленным включением неспецифических механизмов адаптации; относительной редукцией первоначально возникающих сдвигов, отражающих «нестойкую» адаптацию (7—14-е сутки), и вторичным выраженным изменением показателей, по времени совпадающим с формированием устойчивого структурного следа. При этом наиболее информативными показателями формирования адаптации к ПГГ являются умеренная гипероксия артериальной и венозной крови, снижение  $P_{O_2}$  в тканях, ацидоз и увеличение дефицита оснований в артериальной и венозной крови, увеличение среднего диаметра и объема эритроцитов и содержания в них воды, снижение концентрации сухих веществ и коэффициента преломления эритроцитов, а также увеличение содержания HbO<sub>2</sub> в артериальной крови.

Деадаптация не является простой инволюцией сдвигов, сформировавшихся в период адаптации к ПГГ, а представляет собой сложный процесс, подчиняющийся своим закономерностям, среди которых существенное значение имеет относительно ранняя редукция функциональных сдвигов. Сформировавшаяся при 30-суточном режиме прерывистой гипобарической гипоксии функциональная система адекватного обеспечения организма кислородом характеризуется относительно невысокой устойчивостью. Постепенная инволюция образовавшейся во время адаптации функциональной системы начинается с 3-их суток и практически завершается к концу 3-й недели после прекращения барокамерной тренировки.

#### GAS REGIMEN OF THE ORGANISM IN THE PROCESS OF ADAPTATION AND DEADAPTATION TO THE INTERMITTENT HYPOBARIC HYPOXIA

V. A. Vorontsov, N. R. Rusanova

The complex phase character of changes in 30 main parameters of the gas regimen in the organism under conditions of adaptation and deadaptation to the pressure chamber hypoxia is shown in the experiments on rats.

Medical Institute, Ministry of Public Health of the RSFSR, Orenburg



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 ( $ПН_{\max}$  и  $ПН_{\min}$ ) рассчитывали индекс стабильности (ИС), используя следующую формулу:  $ИС = [(ПН_{\max} - ПН_{\min})] / (ПН_{\max} + ПН_{\min})$ . 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<sub>л</sub>) 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 <sup>-4</sup> | 78,3±4×10 <sup>-4</sup> | 14,9±4×10 <sup>-4</sup> |



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 <sub>л</sub>      |                                 |                       |                      |                 |
| 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 <sub>л</sub> |                                 |                       |                      |                 |
| 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 Abgrats [11]. Из выделенных ПАВ<sub>л</sub> 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<sub>л</sub>. 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 <sub>л</sub>         |                       |                      |                           |                                                   |
| $52,0 \pm 2,8$                | $38,6 \pm 2,8$        | $1,23 \pm 0,15$      | $4,08 \pm 0,16$           | $0,282 \pm 0,6008$                                |
| $38,5 \pm 2,5$                | $57,6 \pm 2,1$        | $2,82 \pm 0,13$      | $4,21 \pm 0,12$           | $0,318 \pm 0,008$                                 |
| $< 0,01$                      | $< 0,001$             | $< 0,01$             | $< 0,05$                  | $< 0,05$                                          |
| $41,3 \pm 2,3$                | $48,7 \pm 3,6$        | $2,20 \pm 0,23$      | $3,85 \pm 1,12$           | $0,278 \pm 0,009$                                 |
| $46,7 \pm 2,4$                | $58,7 \pm 2,4$        | $2,79 \pm 0,14$      | $4,07 \pm 0,11$           | $0,299 \pm 0,008$                                 |
| $> 0,05$                      | $< 0,05$              | $> 0,05$             | $> 0,05$                  | $> 0,05$                                          |
| Экстракты ПАВ <sub>л</sub>    |                       |                      |                           |                                                   |
| $52,1 \pm 2,2$                | $47,5 \pm 2,1$        | $2,81 \pm 0,18$      | $6,75 \pm 0,24$           | $0,441 \pm 0,019$                                 |
| $42,4 \pm 3,6$                | $69,0 \pm 4,0$        | $4,27 \pm 0,25$      | $6,98 \pm 0,18$           | $0,584 \pm 0,020$                                 |
| $< 0,05$                      | $< 0,001$             | $< 0,01$             | $< 0,01$                  | $< 0,001$                                         |
| $46,4 \pm 2,1$                | $56,8 \pm 3,2$        | $2,41 \pm 0,18$      | $6,11 \pm 0,20$           | $0,503 \pm 0,017$                                 |
| $50,1 \pm 2,4$                | $65,0 \pm 3,0$        | $3,16 \pm 0,17$      | $5,68 \pm 0,22$           | $0,472 \pm 0,017$                                 |
| $> 0,05$                      | $< 0,05$              | $> 0,01$             | $> 0,05$                  | $> 0,05$                                          |

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<sub>л</sub> 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<sub>л</sub> 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., Gonedo 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-<sup>14</sup>C 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].



В связи с этим целью настоящего исследования явилось изучение способности лабораторных крыс целенаправленно изменять дыхательный стереотип — дышать, не превышая заданную глубину дыхания, соответствующую либо усредненному естественному дыхательному объему ( $V_T$ ), либо  $0,8$ — $0,6$ — $0,4 V_T$ . Особенности приспособительных реакций животных изучали при дыхании воздухом и кислородом.

### Методика

В исследовании были использованы разработанные в нашей лаборатории метод и устройство (рис. 1), позволяющие обучать животных изменять (уменьшать) глубину дыхания. Животных фиксировали в специ-

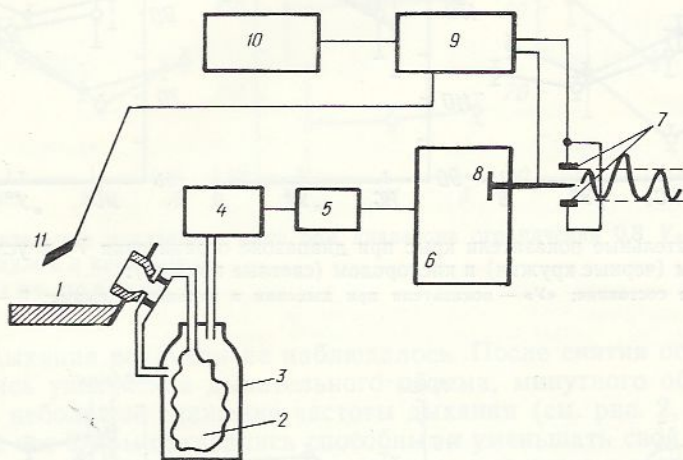


Рис. 1. Блок-схема экспериментальной установки:

1 — фиксирующая маска с дыхательными клапанами; 2 — мешок; 3 — бутылка; 4 — преобразователь давления; 5 — усилитель постоянного тока; 6 — регистрирующий прибор; 7 — контакты-ограничители; 8 — перо самописца; 9 — синхронизатор нанесения раздражения; 10 — электростимулятор; 11 — электроды для нанесения раздражения.

альном станке с маской, имеющей дыхательные клапаны (1). Колебания давления в бутылке (3) при вдохе и выдохе преобразовывались в электрический сигнал сфигмографической приставкой (4), который с усилителя постоянного тока (5) поступал на регистрирующий прибор (6). На регистрирующем приборе укрепляли подвижные контакты-ограничители (7): ограничитель вдоха и ограничитель выдоха. Меняя расстояние между ними, устанавливали заданную глубину дыхания. При превышении заданного дыхательного объема на вдохе или на выдохе, т. е. при касании пером самописца (8) контактов-ограничителей животное автоматически наказывалось слабым электрическим током через электроды (11), наложенные на хвост. Контакты-ограничители устроены так, что не препятствуют движению пера самописца и имеют писточки для обозначения диапазона ограничения на диаграммной ленте.

Исследование проведено на интактных белых беспородных крысах-самцах возрастом 2—3 мес, массой 240—280 г, приученных к условиям эксперимента. Проведено 96 опытов на 9 животных. Заданная глубина дыхания в эксперименте составляла: усредненное значение естественного дыхательного объема ( $V_T$ );  $0,8 V_T$ ;  $0,6 V_T$ ;  $0,4 V_T$ . Во всех опытах животные дышали воздухом. Кроме того, в диапазонах  $V_T$  и  $0,8 V_T$  животные дышали гипероксической смесью.

При анализе экспериментальных данных кроме дыхательных показателей учитывали следующие: время поиска заданного режима дыхания, начиная с момента включения раздражителя, ограничивающего дыхательный объем, и заканчивая моментом возникновения стабильного дыхания в заданном диапазоне, число ошибок на вдохе —  $O_I$  и выдохе —  $O_E$  (ошибкой считали преувеличение заданного дыхательного



объема, но не его приуменьшение). При расчетах значения объемных величин дыхательных показателей приводили к сопоставимым условиям ВТРС.

## Результаты и их обсуждение

Опыты с ограничением дыхательного объема в диапазонах  $V_T$  и  $0,8 V_T$  проводили при дыхании воздухом и кислородом. Во всех опытах дыхательные показатели регистрировали на протяжении 3 мин в исходном

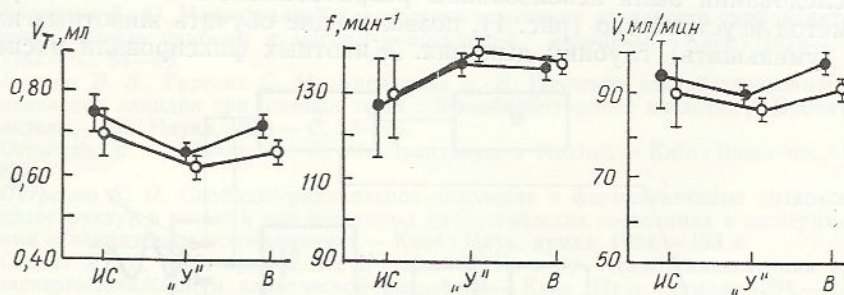


Рис. 2. Дыхательные показатели крыс при диапазоне ограничения  $V_T$  в условиях дыхания воздухом (черные кружки) и кислородом (светлые кружки):

ИС — исходное состояние; «У» — показатели при дыхании в заданном режиме; В — после снятия ограничения.

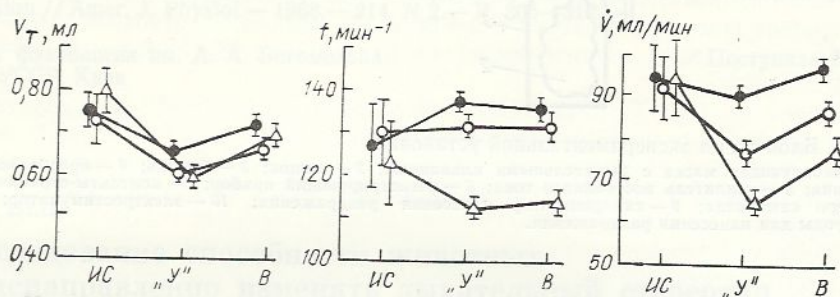


Рис. 3. Дыхательные показатели крыс при диапазонах ограничения  $V_T$  (черные кружки);  $0,8 V_T$  (светлые кружки);  $0,6 V_T$  (треугольники) в условиях дыхания воздухом.

состоянии, 10 мин при ограничении дыхательного объема и 5 мин после снятия ограничения (восстановления). В опытах с кислородом диапазон ограничения ( $V_T$  или  $0,8 V_T$ ) устанавливался по исходной спирограмме дыхания гипероксической смесью.

Все экспериментальные животные оказались способными дышать в заданном диапазоне  $V_T$ . Время поиска заданного режима дыхания составило  $165,2 \pm 31,9$  с при дыхании воздухом и  $128,7 \pm 38,6$  с при дыхании кислородом. При установленной глубине дыхания дыхательный объем крыс снизился в среднем с  $0,75 \text{ мл} \pm 0,02 \text{ мл}$  до  $0,65 \text{ мл} \pm 0,008 \text{ мл}$  при дыхании воздухом и с  $0,70 \text{ мл} \pm 0,03 \text{ мл}$  до  $0,62 \text{ мл} \pm 0,004 \text{ мл}$  при дыхании кислородом. Такое снижение дыхательного объема сопровождалось увеличением частоты дыхания, которая оставалась высокой на протяжении всех 10 мин «управления» (рис. 2, 3). Увеличение частоты дыхания в обоих опытах происходило за счет уменьшения времени вдоха и времени выдоха. Минутный объем вентиляции при дыхании воздухом и кислородом по сравнению с исходным практически не изменился (см. рис. 2, 3). Увеличение частоты дыхания при данном диапазоне ограничения отражает компенсаторный характер дыхательной реакции, поскольку известно, что произвольные изменения одного из компонентов дыхательного цикла (в данном случае объемного) приводят к изоперестройкам другого, в частности, временного компонента [2, 7]. В связи с этим объем легочной вентиляции



сохраняется в пределах облигатного уровня, а сдвигов газового состава альвеолярного воздуха и артериальной крови не происходит [1, 2, 3, 7, 8], что позволяет животным длительное время дышать в заданном режиме. Относительное число ошибок (процент дыхательных циклов, превышающих заданный дыхательный объем) на входе было меньше при дыхании воздухом, чем кислородом —  $52,5\% \pm 1,1\%$  и  $58,9\% \pm 1,9\%$  соответственно, тогда как на выдохе при дыхании воздухом составило  $56,0\% \pm 0,9\%$ , а при дыхании кислородом —  $38,7\% \pm 2,6\%$ . При дыхании кислородом гиперпноэ (срывов заданного режима дыхания) в от-

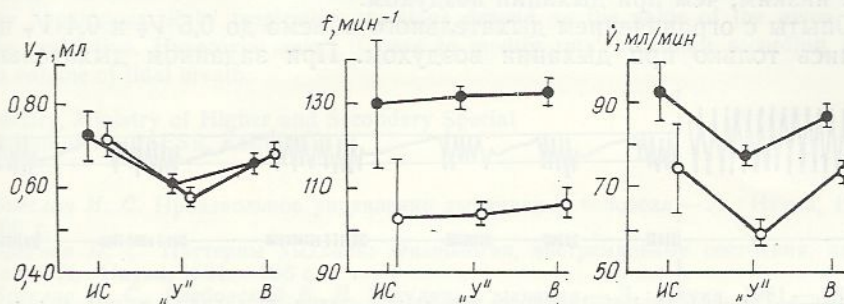


Рис. 4. Дыхательные показатели крыс при диапазоне ограничения  $0,8 V_T$  в условиях дыхания воздухом и кислородом. Обозначения те же, что и на рис. 2.

личие от дыхания воздухом не наблюдалось. После снятия ограничения наблюдались увеличение дыхательного объема, минутного объема вентиляции и небольшое снижение частоты дыхания (см. рис. 2, 3).

Также все 9 крыс оказались способными уменьшать свой дыхательный объем в пределах  $0,8 V_T$ . Время поиска заданного режима при дыхании воздухом и кислородом соответственно составило  $231,3 \pm 40,4$  с и  $222,1 \pm 40,2$  с. Дыхание в диапазоне  $0,8 V_T$  привело к снижению дыхательного объема с  $0,75 \text{ мл} \pm 0,03 \text{ мл}$  до  $0,60 \text{ мл} \pm 0,002 \text{ мл}$  при дыхании воздухом и с  $0,73 \text{ мл} \pm 0,02 \text{ мл}$  до  $0,57 \text{ мл} \pm 0,003 \text{ мл}$  при дыхании кислородом. При этом в проведенных опытах частота дыхания по сравнению с исходной практически не изменилась (см. рис. 3; рис. 4). Правда, если при дыхании воздухом длительность фаз дыхательного цикла не менялась, то при дыхании кислородом наблюдались некоторое уменьшение времени вдоха (от  $0,24 \text{ с} \pm 0,02 \text{ с}$  до  $0,21 \text{ с} \pm 0,002 \text{ с}$ ) и увеличение времени выдоха (от  $0,36 \text{ с} \pm 0,03 \text{ с}$  до  $0,40 \text{ с} \pm 0,006 \text{ с}$ ). Минутный объем вентиляции при дыхании воздухом снизился с  $92,2 \text{ мл/мин} \pm 3,6 \text{ мл/мин}$  до  $76,6 \text{ мл/мин} \pm 0,6 \text{ мл/мин}$ , а при дыхании кислородом с  $74,3 \text{ мл/мин} \pm 6,3 \text{ мл/мин}$  до  $58,1 \text{ мл/мин} \pm 1,1 \text{ мл/мин}$ . Мы уже отмечали [9], что дыхательные реакции животных на заданный режим при дыхании воздухом наиболее разнообразны в диапазоне  $0,8 V_T$ . В частности, в некоторых случаях наблюдалось чередование периодов «управления» с гиперпноэ. Срывы дыхания животных обусловлены тем, что в периоды «управления» резкое снижение глубины и частоты дыхания приводило к развитию императивного стимула, который не позволял животным дышать длительное время в заданном режиме. Характерно, что при дыхании кислородом на фоне большего снижения дыхательного объема и легочной вентиляции гиперпноэ у животных в диапазоне  $0,8 V_T$  не наблюдается. Число ошибок на входе и выдохе при дыхании воздухом составило  $74,9\% \pm 1,3\%$  и  $70,9\% \pm 1,4\%$  соответственно, что меньше, чем при дыхании кислородом:  $85,9\% \pm 1,4\%$  и  $81,7\% \pm 1,9\%$ . Это объясняется отсутствием «периодического дыхания» (чередования периодов «управления» и гиперпноэ) при дыхании кислородом, вследствие чего общее число дыхательных циклов, превышающих заданный дыхательный объем, оказывается больше. После снятия ограничения наблюдались увеличение дыхательного объема, минутного объема вентиляции, а также некоторое увеличение частоты дыхания (см. рис. 3, 4).



Таким образом, характер вентиляторных реакций животных на заданный режим (диапазоны  $V_T$  и  $0,8 V_T$ ) имеет свои особенности как при дыхании воздухом, так и кислородом. Описанные выше различия обусловлены гипероксией, которая не только исключает гипоксическую стимуляцию, но и существенно ослабляет гиперкапническую, тем самым облегчая перестройку дыхания животных в соответствии с заданным режимом. Вероятно, гипероксия, снижая вентиляторную реакцию на гиперкапнию [4, 6, 10, 11], замедляет формирование императивного стимула, и облигатный уровень вентиляции при дыхании кислородом оказывается более низким, чем при дыхании воздухом.

Опыты с ограничением дыхательного объема до  $0,6 V_T$  и  $0,4 V_T$  проводились только при дыхании воздухом. При заданном дыхательном

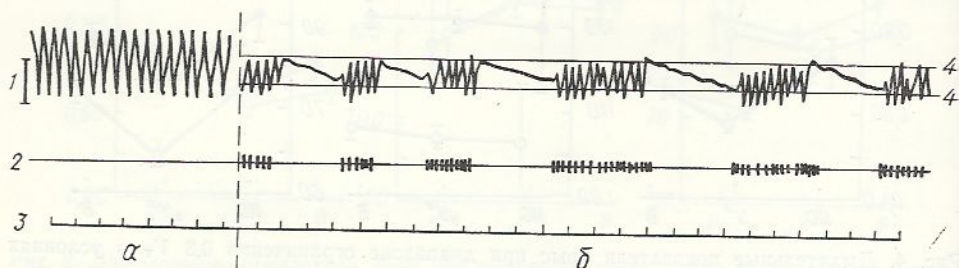


Рис. 5. Пример задержки дыхания животным при диапазоне ограничения  $0,4 V_T$ : а — исходная спирограмма; б — спирограмма дыхания с заданным дыхательным объемом (1 — калибровка 0,5 мл; 2 — отметка нанесения раздражения при превышении заданного дыхательного объема; 3 — отметка времени 1 с; 4 — линии, обозначающие диапазон ограничения).

объеме, составляющем  $0,6 V_T$ , лишь шесть крыс из девяти оказались способными снижать глубину дыхания до уровня заданной. Время поиска режима дыхания составило  $219,8 \pm 44,5$  с. Дыхательный объем снизился с  $0,80 \text{ мл} \pm 0,03 \text{ мл}$  до  $0,59 \text{ мл} \pm 0,004 \text{ мл}$ . При этом наблюдалось урежение частоты дыхания, которое происходило в основном за счет увеличения длительности выдоха (с  $0,28 \pm 0,03$  с до  $0,36 \pm 0,004$  с). Естественно, что при дыхании в заданном режиме у животных наблюдалось значительное снижение объема вентиляции (см. рис. 3). Нужно подчеркнуть, что «управление» дыханием в данном диапазоне было кратковременным, нерегулярным и часто прерывалось гиперпноэ, т. е. проявлялось в форме «периодического дыхания» [9]. После снятия ограничения наблюдались увеличение дыхательного объема, минутного объема вентиляции, а также незначительное увеличение частоты дыхания (см. рис. 3).

При ограничении дыхательного объема до  $0,4 V_T$  только одна крыса из девяти смогла дышать в таком режиме. Дыхание остальных животных сопровождалось значительным преувеличением заданного дыхательного объема. Характерно, что крыса, справившаяся с заданием, во избежание наказания задерживала дыхание на вдохе. Такое «произвольное» апноэ в силу действия императивного стимула прерывалось гиперпноэ (рис. 5). Ограничение глубины дыхания до  $0,6-0,4 V_T$  требует от животных значительного уменьшения дыхательного объема, при котором поддержание облигатного уровня легочной вентиляции становится невозможным. Усиление хеморецепторной стимуляции в этих случаях является причиной кратковременности и нерегулярности периодов «управления» дыханием у животных [1, 7, 8, 9].

Таким образом, проведенные исследования показали, что животные (лабораторные крысы) способны целенаправленно изменять (уменьшать) свой дыхательный объем в пределах от естественного до  $0,6$  естественного. Причем в зависимости от уровня заданного дыхательного объема животные по-разному приспосабливаются к дыханию в искусственном режиме. Гипероксия облегчает перестройку дыхания животных к заданному режиму.



## INVESTIGATION OF THE ANIMAL ABILITY TO PURPOSEFULLY CHANGE THE BREATHING PATTERN

V. I. Minyaev, S. A. Grabelnikov

Biofeedback has been used for teaching the intact rats to change their spontaneous breathing pattern, i. e., to respire not exceeding the given volume of tidal breath corresponding to the averaged value of  $V_T$ : 0.8  $V_T$ , 0.6  $V_T$ , 0.4  $V_T$ . All the rats can breathe in the given ranges maintaining the obligatory level of lung ventilation. It is difficult for them to breathe in the given ranges of 0.6  $V_T$  and particularly of 0.4  $V_T$ . In these cases the lung ventilation is lower than the obligatory one and the rats' breathing is interrupted by hyperpnoea. Rats' respiratory reactions depend on the value of the given range of the restriction. Hyperoxia makes it easy to modify rats' breathing according to the given volume of tidal breath.

University, Ministry of Higher and Secondary Special  
Education of the RSFSR, Kalinin

1. Бреслав И. С. Произвольное управление дыханием у человека.— Л.: Наука, 1975.— 206 с.
2. Бреслав И. С. Паттерны дыхания: Физиология, экстремальные состояния, патология.— Л.: Наука, 1984.— 206 с.
3. Бреслав И. С., Глебовский В. Д. Регуляция дыхания.— Л.: Наука, 1981.— 280 с.
4. Жиронкин А. Г. Кислород. Физиологическое и токсическое действие.— Л.: Наука, 1972.— 170 с.
5. Конза Э. А., Фролова В. П. Установка для точной регистрации параметров дыхания у крыс // Физиол. журн. СССР.— 1970.— 56.— № 3.— С. 447—448.
6. Коркушко О. В., Иванов Л. А. Влияние гипероксии на показатели внешнего дыхания, сердечно-сосудистой системы и газовый состав // Космич. биология.— 1976.— 10. № 2.— С. 45—50.
7. Кучкин С. Н. Факторы, определяющие эффективность снижения вентиляции при мышечной работе с использованием инструментальной обратной связи // Физиология человека.— 1984.— 10, № 4.— С. 623—630.
8. Миняев В. И. Произвольное управление дыхательными движениями у человека.— Калинин: Изд-во Калинин. ун-та, 1978.— 79 с.
9. Миняев В. И., Грабелников С. А. Особенности дыхания в условиях искусственно заданного режима // Взаимодействие вегетативных и двигательных функций при различных видах мышечной деятельности.— Калинин.— 1984.— С. 105—110.
10. Dejours P. Chemoreflexes in breathing // *Physiol. Rev.*— 1962.— 42.— P. 335—358.
11. Lambertsen C. J., Hall P., Wollman H., Goodman M. Quantitative interactions of increased  $P_{O_2}$  and  $P_{CO_2}$  upon respiration in man // *Ann. N. Y. Acad. Sci.*— 1963.— 109.— P. 731.
12. Miller N. E. Learning of visceral and glandular responses // *Sciences.*— 1969.— 163, N 5.— P. 434—445.
13. Miller N. E., DiCara L. V., Solomon H. et al. Learned modifications of autonomic functions: a review and some new data // *Circul. Res.*— 1970.— 27.— P. 3—11.

Калинин. ун-т М-ва высш. и сред.  
спец. образования РСФСР

Поступила 08.03.86

УДК 616.152.21—008.64—02:[613.29:661.833.42]—099—085.874:613.292:547.96

## Использование сухой белковой смеси для неспецифической коррекции гемической гипоксии

М. М. Середенко, М. М. Филиппов, И. Н. Мапыковская, Н. Н. Нагпибеда

Широкое использование нитритов в легкой, пищевой и химической промышленности [1, 6, 11], загрязнение ими сточных вод [1, 5, 18] обусловили интерес к изучению их влияния на организм человека и животных. Как известно, нитрит натрия является классическим метгемоглобинообразователем, который может вызывать развитие тяжелых форм гемической гипоксии у людей, занятых на предприятиях химической и пищевой промышленности [1, 11].

В клинике внутренних болезней при ряде заболеваний желудочно-кишечного тракта, некоторых видах анемий и др. заболеваниях в пи-



тании используется сухая белковая смесь (СБС) ТУ-49 960-83 [8]. СБС является важным источником пищевого железа (до 106 %, массовая доля), которое в кислой среде желудка восстанавливается. Можно предположить, что гемоглобин, синтезируемый в организме при длительном приеме СБС, обладает повышенной устойчивостью к окислению, связанному с переходом двухвалентного закисного железа в трехвалентное окисное. Кроме того, СБС является концентрированным носителем ряда микроэлементов и витаминов (кобальта, меди, магния, кальция, фосфора, витаминов группы В), принимающих непосредственное участие в кроветворении и энергетическом тканевом метаболизме [8]. Указанные обстоятельства послужили основанием для изучения влияния добавки СБС в корм животных с целью коррекции гипоксического состояния, развивающегося в организме при введении нитрита натрия.

## Методика

Опыты проведены на 76 взрослых белых крысах-самцах массой 180—220 г, которым подкожно вводили раствор нитрита натрия (в острых экспериментах его доза составляла 5 мг/100 г, в хронических — 3 мг/100 г ежедневно в течение 1 мес). Выбор доз был обусловлен тем, что введение больших доз нитрита натрия часто приводило к летальному исходу, а введение малых — не вызывало выраженного гипоксического состояния [4]. Артериальную кровь брали из бедренной артерии, венозную — из вены, дренирующей икроножную мышцу.

Напряжение кислорода и углекислого газа, рН артериальной и венозной крови определяли на аппарате «Согнинг». Для расчета насыщения крови кислородом использовали кривую диссоциации оксигемоглобина, полученную нами для белых крыс с учетом поправок на сдвиги рН, рассчитанные по формуле Бора ( $0,45 \log \Delta P_{O_2} / \Delta pH$ ). Содержание кислорода в артериальной крови рассчитывали, исходя из фактической кислородной емкости и процента насыщения крови кислородом. Общее содержание гемоглобина ( $C_{Hb\text{общ}}$ ) и содержание метгемоглобина ( $C_{метHb}$ ) в крови определяли модифицированным цианидным методом [6]. Разность значений этих величин принимали за содержание активного гемоглобина ( $C_{Hb\text{акт}}$ ). Скорость мышечного кровотока ( $\dot{Q}_m$ ) регистрировали методом клиренса водорода на игольчатом платиновом электроде с помощью полярографа LP-60. Полярографические кривые рассчитывали по методу Даддани и соавт. [3].

Общий газообмен изучали открытым способом [16], потребление кислорода икроножной мышцей ( $\dot{V}_{mO_2}$ ) определяли по принципу Фика, исходя из значений  $\dot{Q}_m$  и артерио-венозной разности по кислороду ( $C_{(a-v)O_2}$ ).

Параметры капилляризации (плотность капилляров, их длина и диаметр) скелетной мышцы исследовали с помощью посмертного инъецирования артериальной системы крысы водной суспензией туши, фиксирования мышц в 10 %-ном растворе основного формалина и последующего морфометрического изучения капилляров на неокрашенных замороженных продольных и поперечных мышечных срезах (толщиной 20—30 мкм).

Распределение  $P_{O_2}$  и линейную скорость движения эритроцитов в капиллярах икроножной мышцы мы рассчитывали по модели Лябах [7] на БЭСМ-6 с помощью предложенной ею математической модели, исходя из экспериментально полученных нами значений кислородных параметров крови и рН, показателей капилляризации ткани,  $\dot{Q}_m$ ,  $\dot{V}_{mO_2}$ , а также из констант диффузии кислорода в мышечной ткани и растворимости его в крови.

Катехоламины (адреналин и норадреналин) определяли в тканях головного мозга (гипоталамической и стволовой его частях), сердца, печени и надпочечников модифицированным флюориметрическим триоксиндоловым методом [10]. Флюоресценцию измеряли на спектрофлюориметре фирмы «Hitachi» и отечественном флюориметре 3-ЭФ при длине волны для адреналина 510; норадреналина — 495 и возбуждающей — 410, 405 нм соответственно. Окисление проводили по Laverty и соавт. [17].

В течение всего периода хронического опыта в корм животных добавляли 300—400 мг СБС в сутки.

Весь цифровой материал обрабатывали статистически с применением критерия Стьюдента.



## Результаты и их обсуждение

В результате наших предыдущих исследований установлено, что однократное введение нитрита натрия (доза — 5 мг/100 г) сопровождалось выраженной метгемогlobинемией и развитием гипоксического состояния: на фоне увеличения частоты дыхания снижалась общая и регионарная (мышечной ткани) скорость потребления кислорода, ухудшались кислородсвязывающие свойства крови, уменьшалась объемная скорость кровотока через скелетные мышцы, незначительно падало напряжение кислорода в артериальной крови и резко — в венозной,

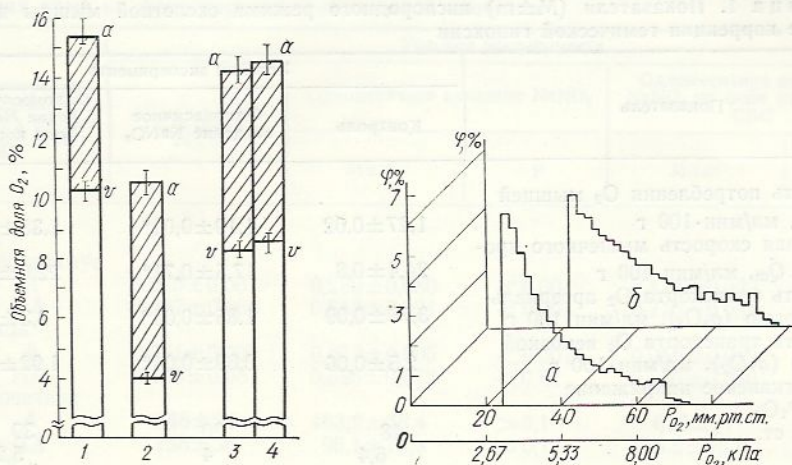


Рис. 1. Содержание кислорода в артериальной (а) и венозной (v) крови у исследуемых групп крыс:

1 — животные, которых содержали на обычном рационе; 2 — животные, которым на фоне обычного рациона в течение 4 нед вводили  $\text{NaNO}_2$ ; 3 — животные, которых кормили сухой белковой смесью (СБС); 4 — животные, которым на фоне кормления СБС в течение 4 нед вводили  $\text{NaNO}_2$ . Заштрихованные участки — артерио-венозное различие по содержанию кислорода.

Рис. 2. Гистограммы распределения  $P_{O_2}$  в скелетной мышце крыс после одномесечного введения животным  $\text{NaNO}_2$  (3 мг/100 г):

а — обычное кормление, б — добавление в корм СБС (300—400 мг каждые сутки).

в которой значение pH сдвигалось в сторону более низких значений, происходило уменьшение содержания буферных оснований [9]. Наблюдалось изменение содержания адреналина и норадреналина в крови при параллельном снижении буферной емкости крови и увеличении концентрации водородных ионов. Изменение активности симпато-адреналовой системы потенцирует сдвиги параметров кислотно-основного состояния крови, активно влияя таким образом на механизмы адаптации и компенсации гипоксии гемического типа [12].

В настоящей работе показано, что длительное введение нитрита натрия в дозе 3 мг/100 г без приема СБС не только приводило к развитию метгемогlobинемии, но и влияло на тканевые пути энергообразования. При этом происходило нарушение кислородных режимов мышечной ткани (табл. 1), снижение интенсивности потребления кислорода мышцей, развивалась венозная гипоксемия, отражающая уменьшение среднетканевого  $P_{O_2}$  (рис. 1 и 2). Нарушения кислотно-основного состояния крови: снижение pH (табл. 2), уменьшение содержания буферных оснований и другие выявленные изменения указывают на то, что при длительном введении нитрита натрия развивается гипоксия мышечной ткани.

Определение адреналина и норадреналина в тканях головного мозга, сердца, печени и надпочечников показало, что введение нитрита натрия в дозе 3 мг/100 г сопровождается изменением активности симпато-адреналовой системы. Развитие гемической гипоксии характеризуется падением уровня норадреналина в гипоталамусе при параллельном увеличении содержания адреналина в нем и концентрации кате-



холаминов в стволовой части мозга, в результате чего осуществляется активация адренигических механизмов головного мозга, в частности симпато-адреналовой системы и системы гипоталамус — гипофиз — кора надпочечников. Содержание адреналина и норадреналина в мозговом слое надпочечников не изменяется, отмечается выброс адреналина из нервных окончаний в сердце. Концентрация катехоламинов в печени возрастает, что ведет к усиленному распаду гликогена в печени и повышению снабжения органов и тканей глюкозой (табл. 3). Наблюдаемые изменения можно рассматривать как активацию симпато-адре-

Таблица 1. Показатели ( $M \pm m$ ) кислородного режима скелетной мышцы крысы на фоне коррекции гемической гипоксии

| Показатель                                                                                  | Условия эксперимента |                                       |                                                             |
|---------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|---------------------------------------|-------------------------------------------------------------|
|                                                                                             | Контроль             | Одномесечное введение $\text{NaNO}_2$ | Одномесечное введение $\text{NaNO}_2$ на фоне кормления СБС |
| Скорость потребления $\text{O}_2$ мышцей ( $\dot{V}_{\text{мO}_2}$ ), мл/мин·100 г          | $1,27 \pm 0,02$      | $1,19 \pm 0,02^*$                     | $1,38 \pm 0,06$                                             |
| Объемная скорость мышечного кровотока $\dot{Q}_{\text{м}}$ , мл/мин·100 г                   | $24,4 \pm 0,8$       | $17,5 \pm 0,71^*$                     | $22,6 \pm 0,64$                                             |
| Скорость транспорта $\text{O}_2$ артериальной кровью ( $q_{\text{aO}_2}$ ), мл/мин·100 г    | $3,78 \pm 0,09$      | $1,85 \pm 0,06^*$                     | $3,3 \pm 0,08^*$                                            |
| Скорость транспорта $\text{O}_2$ венозной кровью ( $q_{\text{vO}_2}$ ), мл/мин·100 г        | $2,5 \pm 0,06$       | $0,69 \pm 0,04^*$                     | $1,92 \pm 0,07^*$                                           |
| Среднетканевое напряжение $\text{O}_2$ ** $P_{\text{tO}_2}$ , мм рт. ст.                    | 48                   | 30                                    | 39                                                          |
| кПа                                                                                         | 6,4                  | 4                                     | 5,2                                                         |
| Напряжение $\text{O}_2$ в участке наименьшего снабжения ** $P_{\text{minO}_2}$ , мм рт. ст. | 32                   | 19                                    | 24                                                          |
| кПа                                                                                         | 4,3                  | 2,5                                   | 3,2                                                         |
| Линейная скорость кровотока в капиллярах ** $v$ , см/с                                      | 0,09                 | 0,05                                  | 0,057                                                       |

\*  $P < 0,05$  (достоверность различий между показателями у контрольных и опытных крыс) \*\* Результаты расчетов с помощью математической модели приводятся без значения  $m$ .

Таблица 2. Показатели красной крови и кислородные параметры артериальной и венозной крови крыс на фоне коррекции гемической гипоксии ( $M \pm m$ )

| Показатель                       | Условия эксперимента |                                       |                                                             |
|----------------------------------|----------------------|---------------------------------------|-------------------------------------------------------------|
|                                  | Контроль             | Одномесечное введение $\text{NaNO}_2$ | Одномесечное введение $\text{NaNO}_2$ на фоне кормления СБС |
| Концентрация метгемоглобина, г/л | $3,1 \pm 0,3$        | $28,6 \pm 8,1^*$                      | $16,3 \pm 3,1^*$                                            |
| Концентрация гемоглобина, г/л:   |                      |                                       |                                                             |
| общего                           | $135,0 \pm 1,7$      | $134,4 \pm 7,7$                       | $138,7 \pm 4,9$                                             |
| активного                        | $132,4 \pm 3,5$      | $92,2 \pm 7,6^*$                      | $122,4 \pm 1,7^*$                                           |
| Напряжение $\text{O}_2$ :        |                      |                                       |                                                             |
| в артериальной крови             |                      |                                       |                                                             |
| мм рт. ст.                       | $92,5 \pm 3,25$      | $86,25 \pm 1,32$                      | $91,12 \pm 0,79$                                            |
| кПа                              | $12,3 \pm 0,4$       | $11,5 \pm 0,18$                       | $12,1 \pm 0,1$                                              |
| в венозной крови                 |                      |                                       |                                                             |
| мм рт. ст.                       | $40,50 \pm 1,03$     | $23,30 \pm 1,50^*$                    | $37,1 \pm 0,99^*$                                           |
| кПа                              | $5,2 \pm 0,18$       | $3,12 \pm 0,19$                       | $4,9 \pm 0,13$                                              |
| pH:                              |                      |                                       |                                                             |
| артериальной крови               | $7,40 \pm 0,015$     | $7,34 \pm 0,017$                      | $7,38 \pm 0,010$                                            |
| венозной крови                   | $7,34 \pm 0,005$     | $7,23 \pm 0,01^*$                     | $7,31 \pm 0,022^*$                                          |
| Насыщение $\text{O}_2$ , %:      |                      |                                       |                                                             |
| артериальной крови               | $86,0 \pm 0,83$      | $81,50 \pm 1,08$                      | $86,8 \pm 1,02$                                             |
| венозной крови                   | $57,1 \pm 0,94$      | $34,80 \pm 1,30^*$                    | $58,2 \pm 0,95$                                             |
| Кислородная емкость крови, мл/л  | $190,0 \pm 12,24$    | $125,3 \pm 10,30^*$                   | $166,0 \pm 9,50^*$                                          |

\*  $P < 0,05$  (достоверность различий между показателями контрольных и опытных животных).



наловой системы при гипоксии гемического типа. Возможно, это обусловлено тем, что многие метаболиты, влияющие на окислительные процессы в клеточной мембране, приводят к резкому повышению концентрации циклических нуклеотидов в клетке [15], которые обеспечивают усиление гормонального сигнала изменением соотношения между количеством активированных рецепторов и активированных молекул аденилатциклазы, что в свою очередь регулируется катехоламинами [13].

Таблица 3. Изменение содержания адреналина (А) и норадреналина (НА) в тканях крыс на фоне коррекции гемической гипоксии

| Концентрация катехоламинов в тканях разных органов, мкг/г | Условия эксперимента |                                         |        |                                                               |        |
|-----------------------------------------------------------|----------------------|-----------------------------------------|--------|---------------------------------------------------------------|--------|
|                                                           | Контроль<br>M±m      | Одномесечное введение NaNO <sub>2</sub> |        | Одномесечное введение NaNO <sub>2</sub> на фоне кормления СБС |        |
|                                                           |                      | M±m                                     | P      | M±m                                                           | P      |
| Мозг:                                                     |                      |                                         |        |                                                               |        |
| Гипоталамус                                               |                      |                                         |        |                                                               |        |
| А                                                         | 0,070±0,007          | 0,280±0,080                             | <0,001 | 0,171±0,023                                                   | <0,001 |
| НА                                                        | 0,867±0,066          | 0,683±0,021                             | <0,001 | 0,770±0,051                                                   | >0,1   |
| Ствол                                                     |                      |                                         |        |                                                               |        |
| А                                                         | 0,051±0,003          | 0,062±0,005                             | <0,001 | 0,059±0,012                                                   | >0,1   |
| НА                                                        | 0,486±0,031          | 0,696±0,072                             | <0,01  | 0,510±0,030                                                   | >0,1   |
| Надпочечник                                               |                      |                                         |        |                                                               |        |
| А                                                         | 546±24               | 483,2±38,4                              | >0,1   | 619±31                                                        | >0,1   |
| НА                                                        | 138±38               | 96,1±12,8                               | >0,1   | 115,5±15,0                                                    | >0,1   |
| Сердце                                                    |                      |                                         |        |                                                               |        |
| А                                                         | 0,062±0,004          | 0,045±0,008                             | <0,001 | 0,075±0,022                                                   | >0,1   |
| НА                                                        | 0,420±0,012          | 0,550±0,081                             | >0,5   | 0,447±0,014                                                   | >0,1   |
| Печень                                                    |                      |                                         |        |                                                               |        |
| А                                                         | 0,038±0,001          | 0,106±0,013                             | <0,001 | 0,039±0,001                                                   | >0,1   |
| НА                                                        | 0,020±0,002          | 0,032±0,004                             | <0,001 | 0,035±0,001                                                   | <0,001 |

Таким образом, при длительной гемической гипоксии наблюдаются сдвиги обмена катехоламинов в тканях, указывающие на изменение активности симпато-адреналовой системы на уровне нейро-эндокринной системы (гипоталамус, гипофиз, надпочечник) и периферических органов (сердце, печень). В результате этих метаболических сдвигов осуществляется гибкая перестройка организма, что составляет основу долговременной адаптации к изменениям окружающей среды.

Кормление СБС сопровождалось значительным снижением уровня метгемоглобина и повышением  $C_{Hb\text{ общ}}$  и  $C_{Hb\text{ акт}}$  в крови животных, получавших инъекции нитрита натрия, по сравнению с чистым его введением в течение месяца (см. табл. 2). В связи с этим кислородная емкость крови у крыс, получавших СБС, значительно повышалась. Добавка в корм животных СБС нормализовала газообмен (см. табл. 1). Скорость мышечного кровотока под влиянием СБС значительно возрастала по сравнению с таковой у животных с введением только нитрита натрия, а также у интактных животных (см. табл. 1).

В связи с этим, прием СБС оказал выраженное корригирующее влияние на скорость транспорта кислорода артериальной и венозной кровью у крыс с хронической метгемоглобинемией, а скорость потребления кислорода мышцей при этом была несколько выше, чем у интактных животных. Определение  $P_{O_2}$  в артериальной и венозной крови показало следующее: у крыс, принимавших СБС на фоне введения нитрита натрия,  $P_{O_2}$  в артериальной крови находилось в пределах нормальных значений, в венозной, несмотря на снижение по сравнению с контрольным значением, оно оказалось выше, чем у животных, не получавших СБС (см. табл. 2). Следует отметить, что при почти одинаковом во всех группах насыщении крови кислородом у крыс, принимавших СБС, было значительно более высоким содержание



кислорода в артериальной крови, что также обусловлено повышением кислородной емкости крови (см. табл. 1). Артерио-венозная разность по кислороду у животных всех групп была почти одинаковой. В оттекающей от мышцы крови содержание кислорода у животных, принимавших СБС, хотя и не достигало контрольного значения, было почти в 2 раза выше, чем при введении только нитрита натрия. Повышение напряжения кислорода в венозной крови свидетельствовало о том, что СБС нормализовало газообмен в тканях, способствовало созданию большего резерва кислорода в организме. Метаболические сдвиги в тканях у крыс, принимавших СБС, выражены меньше, чем у животных с чистой метгемоглобинемией. Доказательством этого служили достоверно менее выраженные сдвиги рН, незначительные нарушения кислотно-основного состояния крови (см. табл. 2).

Расчеты распределения  $P_{O_2}$  на математической модели с учетом изменения капилляризации мышечной ткани (повышение плотности и диаметра капилляров, увеличение числа поперечных анастомозов) показали, что добавка в пищу СБС приводит к повышению среднетканевого  $P_{O_2}$ , уменьшению относительного числа тканевых участков с низким  $P_{O_2}$ , увеличению напряжения кислорода в участках с наихудшим снабжением  $O_2$  (см. рис. 2). Содержание катехоламинов в тканях у этих животных практически не отличалось от такового у интактных крыс. Однако в печени концентрация норадреналина по-прежнему оставалась высокой, что, по-видимому, обусловлено специфическим действием нитрита натрия на печеночную ткань (см. табл. 3). На основании полученных данных можно считать, что применение СБС частично корригирует сдвиги в обмене биогенных аминов в тканях, наблюдаемые при длительном введении нитрита натрия.

Таким образом, результаты проведенных исследований и их анализ позволяют утверждать, что примененный нами неспецифический способ коррекции развивающейся при введении нитрита натрия метгемоглобинемии оказался достаточно эффективным. Свидетельством этого являются снижение выраженности метгемоглобинемии и увеличение кислородной емкости крови, нормализация общего и локального газообмена, положительные количественные сдвиги показателей, характеризующих кислородтранспортную функцию крови и кислородный режим мышечной ткани, улучшение диффузионных показателей капилляризации скелетной мышцы, предотвращение развития гипоксии мышечной ткани.

#### USE OF THE DRY PROTEIN MIXTURE FOR NONSPECIFIC CORRECTION OF HEMIC HYPOXIA

M. M. Seredenko, M. M. Filippov, I. N. Mankovskaya, N. N. Nagnibeda

Use of the dry protein mixture TU-4960 (DPM) for the nonspecific correction of hemic hypoxia has been studied in experiments on male rats during chronic methemoglobinemia induced by subcutaneous injections of sodium nitrite (3 mg per 100 g of body mass). DPM consists of plasma proteins, nutritional iron, some microelements and vitamins. Mechanisms of DPM are investigated for their influence on the oxygen regimes of muscular tissue and their regulation, catecholamine neurotransmitter system activity. It is shown that some hypoxia-induced deficiencies in oxygen delivery to the muscular tissue can be overcome by DPM. DPM administration under hemic hypoxia is characterized by the decreased methemoglobin blood content, increased oxygen blood capacity, normalized total and local gas exchange, blood oxygen transport, muscular tissue oxygen regime, catecholamine metabolism.

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

1. *Абрамов Ж. И.* Патогенетические пути профилактики токсических метгемоглобинемий // Метгемоглобинемия различных этиологий и меры ее профилактики.— Л., 1971.— С. 3—4.



2. Аудере А. К., Линдберг З. Л. К вопросу о содержании нитритов в мясных продуктах // Эпидемиология и генез рака желудка.— Вильнюс, 1974.— С. 148—153.
3. Дадзани Л. Н., Андреева Л. С. Исследование методом водородного клиренса мозгового кровотока у кроликов // Патол. физиология и эксперим. терапия.— 1972.— № 3.— С. 91—93.
4. Иваницкая Н. Ф. Методика получения разных стадий гемической гипоксии у крыс введением нитрита натрия // Там же.— 1976.— № 3.— С. 69—71.
5. Корсумова С. Л. О нитратах и нитритах в колбасных изделиях // Материалы 29-й науч. конф. асп. и клин. ординаторов Ленинград. сан.-гигиен. мед. ин-та.— Л., 1969.— С. 123—124.
6. Кушаковский М. С. Клинические формы повреждения гемоглобина.— Л.: Медицина, 1968.— 325 с.
7. Лябах Е. Г. Математическое моделирование массопереноса кислорода в мышечной ткани // Вторичная тканевая гипоксия.— Киев: Наук. думка, 1983.— С. 52—64.
8. Майструк П. Н., Дунаевский Г. А., Соломко Г. И. и др. Применение сухой белковой смеси в диетическом питании: Метод. рекомендации. Киев, 1983.— 27 с.
9. Маньковская И. Н., Филиппов М. М. Некоторые механизмы транспорта кислорода и его утилизации в скелетной мышце при острой гемической гипоксии // Физиол. журн.— 1983.— 24, № 3.— С. 327—331.
10. Матлина Э. Ш., Рахманова Г. В. Метод определения адреналина, норадреналина, дофамина и ДОФА в тканях // Методы исследования некоторых систем гуморальной регуляции.— М., 1967.— С. 136—144.
11. Мотылев В. Д. О возрастной нитратно-нитритной метгемоглобинемии // Метгемоглобинемия различных этиологий и меры ее профилактики.— Л., 1971.— С. 38—40.
12. Нагнибеда Н. Н., Миняйленко Т. Д. Влияние гемической гипоксии на симпатoadrenalную систему и кислотно-основное состояние крови // Эндокринная система организма и вредные факторы внешней среды.— Ставрополь, 1983, Б. и.— С. 38—40.
13. Ньюсхолм Э., Старт К. Регуляция метаболизма.— М.: Мир, 1977.— 322 с.
14. Пальмин В. В., Прищенко В. К., Федорова Г. А. К вопросу о снижении остаточного нитрита в вареных колбасах // Вопр. питания.— 1975.— № 4.— С. 58—59.
15. Ткачук В. А. Введение в молекулярную эндокринологию.— М.: Изд-во Моск. ун-та, 1983.— 256 с.
16. Филиппов М. М., Маньковская И. Н., Курбаков Л. А. Открытый метод определения газообмена у мелких лабораторных животных // Физиол. журн.— 1981.— 27, № 2.— С. 240—242.
17. Laverty D., Taylor K. M. The fluorometric assay of catecholamines and related compounds: improvements and extension to the hydroxyindole technique // Anal. Biol.— 1968.— 22, N 2.— P. 260—279.
18. Reddy D., Lancaster Y. K. Cornforth of clostridium botulinum: electron spin resonance detection of iron-nitric oxide complexes // Science.— 1983.— 221, N 5.— P. 769—770.

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

Поступила 26.04.85

УДК 612.35+612.26:591.151

## Исследование связи между устойчивостью крыс к острой гипоксической гипоксии и активностью микросомальной системы окисления печени

Л. А. Горчакова

Известно, что в пределах одного вида животных есть особи с повышенной и пониженной устойчивостью к низкому  $P_{O_2}$  [1]. Они являются удобной экспериментальной моделью для изучения физиологических механизмов резистентности к гипоксии. Ранее было показано, что высоко- и низкоустойчивые к острой гипоксии крысы различаются по интенсивности микросомальных процессов печени [2, 4]. С одной стороны, продолжение этих исследований может состоять в установлении связи между устойчивостью к гипоксии и активностью микросомальной системы окисления печени. С другой стороны, изучение такого рода связи может быть продолжено экспериментами, демонстрирующими изменения устойчивости животных к гипоксии при направленном воздействии на микросомальную систему окисления печени. Такого рода исследования единичны [5], а эксперименты, выполненные с учетом



индивидуальной устойчивости организма к гипоксии, вообще отсутствуют.

Цель нашей работы заключалась в том, чтобы исследовать связь между устойчивостью крыс к острой гипоксической гипоксии и активностью митохондриальной системы окисления печени.

### Методика

Исследования проводили на лабораторных крысах-самцах массой 200—250 г, обладающих различной устойчивостью к острой гипоксической гипоксии. Об устойчивости к гипоксии судили по времени выживания крыс под вакуумным колоколом на 12 тыс. мм рт. ст. ( $P_{O_2}$  составляло 30 мм рт. ст.). Основанием для «спуска» животного служили второй агональный вдох и судороги [1]. Среднее время выживания для группы низкоустойчивых к гипоксии (НГ) крыс составляло 92 с, а для группы высокоустойчивых к гипоксии (ВГ) крыс — 262 с, т. е. отличалось в 3 раза.

Митохондриальную фракцию выделяли из гомогенатов ткани печени дифференциальным центрифугированием [8]. Интенсивность процессов митохондриального окисления печени определяли в опытах *in vitro* и *in vivo*, в первом случае — по убыли кислорода из полярографической ячейки при добавлении в инкубационную среду восстановленного НАДФ, диметиланилина и амидопирина [9], во втором — по значению величины, обратной длительности гексеналового сна у крыс.

Потребление кислорода в полярографической ячейке (емкостью 1 мл) регистрировали модифицированным кларковским электродом при постоянной температуре среды (37 °C). Состав среды инкубации (конечная концентрация): 40 ммоль трис-НСI буфер (рН 7,4); 0,6 ммоль ЭДТА, 16 ммоль  $MgCl_2$ . В инкубационную среду добавляли 3 ммоль НАДФН, 6 ммоль диметиланилина, 1 ммоль амидопирина. Интенсивность митохондриального окисления выражали в наноатомах кислорода, поглощенных за одну минуту и рассчитанных на 1 мг митохондриального белка (наноатом  $\cdot$  мин<sup>-1</sup>  $\cdot$  мг<sup>-1</sup>). Митохондриальный белок определяли методом Лоури [15]. Об интенсивности процессов митохондриального окисления печени *in vivo* судили по величине, обратной длительности гексеналового сна у крыс. Известно, что длительность гексеналового сна коррелирует со скоростью разрушения ксенобиотика в крови, которая, в свою очередь, коррелирует с активностью митохондриальной системы окисления печени [3, 13].

Суммарное потребление кислорода определяли с помощью автоматизированной установки Курбакова [6] и выражали в миллилитрах  $O_2$  в минуту на 100 г массы животного (мл  $\cdot$  мин<sup>-1</sup>  $\cdot$  100 г<sup>-1</sup>). О температуре тела судили по ректальной температуре, которую определяли электротермометром марки ЭТМ-1, погружая его на глубину 15 мм.

Острое гипоксическое воздействие на крыс моделировали, выдерживая животных в течение 20 мин в барокамере на «высоте» 10 тыс. м. н. у. м. Индукцию митохондриальной системы окисления вызывали дробным внутрибрюшинным введением фенобарбитала (по 80 мг/кг 1 раз в сутки) в течение 3 сут. В этом случае изучаемые показатели регистрировали через 48 ч после третьей инъекции. При таком режиме введения обеспечивается максимальная индукция митохондриальной системы окисления [11]. О мере индукции судили по укорочению гексеналового сна, который вызывали внутрибрюшинным введением гексенала (100 мг/кг). Седативный эффект фенобарбитала получали при однократном внутрибрюшинном введении препарата (240 мг/кг). В этом случае изучаемые показатели определяли через 40 мин после инъекции.

### Результаты и их обсуждение

В результате исследования активности митохондриальной системы окисления (МСО) в опытах *in vitro* установлено, что митосомы печени ВГ-крыс достоверно интенсивнее окисляют восстановленный НАДФ, диметиланилин и амидопирин, чем митосомы НГ-крыс (рис. 1). Активность МСО печени, определяемая *in vivo* как величина, обратная длительности гексеналового сна, также достоверно выше у ВГ-крыс, чем у НГ-крыс (рис. 2). Длительность гексеналового сна у ВГ-крыс (время выживания 180—1080 с) составляла  $19,75 \pm 2,6$  мин, а у НГ-крыс (время выживания 25—105 с) —  $38,13 \pm 4,1$  мин. Показано также, что между устойчивостью животных к острой гипоксии и активностью МСО печени существует прямая корреляция, коэффициент



которой ( $\gamma$ ) составляет 0,79 (рис. 3). Выявленная зависимость позволяет использовать длительность гексеналового сна в качестве теста на естественную резистентность к гипоксии. Это расширяет прогностические возможности длительности гексеналового сна, используемого ранее [3] для характеристики только мощности детоксикационной функции печени.

Установив наличие связи между устойчивостью крыс к гипоксии и интенсивностью процессов микросомального окисления печени, мы по-

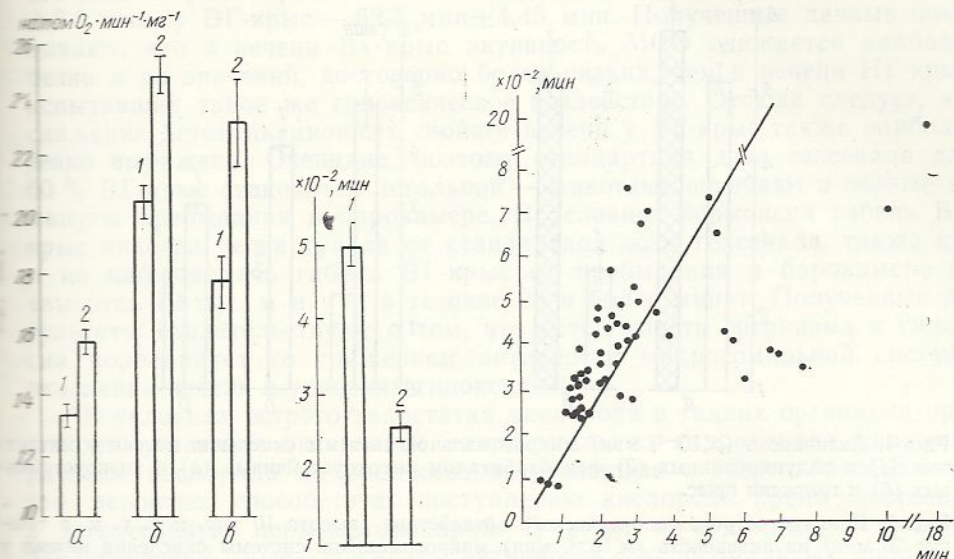


Рис. 1. Интенсивность окисления (натов  $O_2 \cdot \text{мин}^{-1} \cdot \text{мг}^{-1}$ ) микросомами печени низкоустойчивых (1) и высокоустойчивых (2) к острой гипоксии крыс восстановленного НАДФ (а), диметиланилина (б) и амидопирин (в).

Рис. 2. Активность ( $\times 10^{-2}$ , мин) микросомальной системы окисления печени *in vivo* у высокоустойчивых (1) и низкоустойчивых (2) к острой гипоксии крыс.

Рис. 3. Корреляция между временем выживания (мин) крыс на высоте 12 тыс. м н. у. м. активностью ( $\times 10^{-2}$ , мин) микросомальной системы окисления печени ( $\gamma=0,79$ ;  $n=52$ ,  $P<0,01$ ).

ставили задачу исследовать, как изменится устойчивость крыс к острой гипоксии после направленного воздействия на МСО печени. В качестве модификатора активности МСО печени был использован фенobarбитал. Он является классическим индуктором синтеза микросомальных ферментов, приводящим к значительному возрастанию активности МСО печени [9, 10]. После дробного введения фенobarбитала у ВГ- и НГ-крыс определяли устойчивость к гипоксии. Установлено, что у ВГ-крыс, получавших фенobarбитал, устойчивость к гипоксии снижается на 37 %, а у НГ-крыс — повышается на 85 %. Известно, однако, что изменение устойчивости к гипоксии при введении фенobarбитала может наступить за счет снижения суммарного потребления кислорода и температуры тела. Поэтому у ВГ- и НГ-крыс кроме времени выживания определяли суммарное потребление кислорода и температуру тела. Для сравнения эти же показатели определяли у ВГ- и НГ-крыс, однократно получавших фенobarбитал (240 мг/кг). Результаты исследования показали, что после трехкратного введения фенobarбитала суммарное потребление кислорода и ректальная температура остаются в пределах нормы у ВГ- и НГ-крыс. В тоже время у ВГ- и НГ-крыс, однократно получавших фенobarбитал (240 мг/кг), наблюдалось снижение суммарного потребления кислорода и ректальной температуры. Устойчивость же к гипоксии у этих крыс возрастала: у ВГ-крыс — в 2 раза, а у НГ-крыс — в 8 раз (таблица). Полученные результаты показывают, что изменения устойчивости к гипоксии у ВГ- и НГ-крыс после трехкратного введения фенobarбитала связаны не со снижением суммарного



потребления кислорода, а с изменением окислительного метаболизма печени.

Следующий этап исследований заключался в оценке способности МСО печени ВГ- и НГ-крыс индуцироваться фенобарбиталом. Результаты исследований показали, что МСО печени ВГ- и НГ-крыс различается по такой способности. Установлено, что у НГ-крыс гексеналовый сон сокращается на 50 % (с  $38,13 \text{ мин} \pm 4,1 \text{ мин}$  до  $19,1 \text{ мин} \pm 0,9 \text{ мин}$ ).

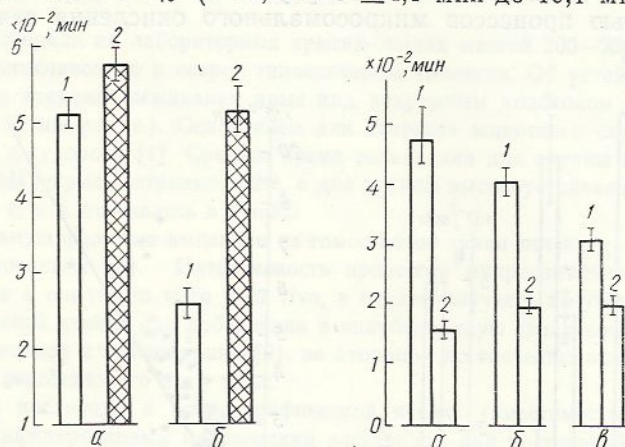


Рис. 4. Активность ( $\times 10^{-2}$ , мин) микросомальной системы окисления печени у интактных (1) и индуцированных (2) фенобарбиталом высокоустойчивых (а) и низкоустойчивых (б) к гипоксии крыс.

Рис. 5. Влияние острого гипоксического воздействия (высота 10 тыс. м н. у. м. в течение 20 мин) на активность ( $\times 10^{-2}$ , мин) микросомальной системы окисления печени у высокоустойчивых (а), среднеустойчивых (б) и низкоустойчивых (в) к недостатку кислорода крыс:

1 — нормоксия; 2 — гипоксия.

У ВГ-крыс время сна сокращается на 12 % (с  $19,75 \text{ мин} \pm 2,6 \text{ мин}$  до  $17,26 \text{ мин} \pm 2,3 \text{ мин}$ ). Активность микросомальной системы окисления печени как величина, обратная длительности гексеналового сна, представлена на рис. 4.

Известно, что в ответ на острое гипоксическое воздействие активность МСО печени снижается [11, 16]. Неизвестно, однако, в какой мере реализуется это снижение у крыс с различной устойчивостью к острой гипоксии. В связи с этим мы поставили задачу установить меру снижения активности МСО печени у низко-, средне- и высокоустойчивых

Время выживания, суммарное потребление кислорода и ректальная температура у высокоустойчивых и низкоустойчивых к острой гипоксии крыс при разном режиме введения фенобарбитала

| Показатель                                                                            | Высокоустойчивые к гипоксии крысы |                      | Низкоустойчивые к гипоксии крысы |                      |
|---------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|----------------------|----------------------------------|----------------------|
|                                                                                       | Дробное введение                  | Однократное введение | Дробное введение                 | Однократное введение |
| Время выживания, с                                                                    |                                   |                      |                                  |                      |
| контроль                                                                              | $280 \pm 25$                      | $446 \pm 51$         | $82 \pm 3$                       | $77 \pm 4$           |
| опыт                                                                                  | $180 \pm 11^*$                    | $911 \pm 64^*$       | $152 \pm 11^*$                   | $614 \pm 119^*$      |
| Суммарное потребление, $\text{мл O}_2 \cdot \text{мин}^{-1} \cdot 100 \text{ г}^{-1}$ |                                   |                      |                                  |                      |
| контроль                                                                              | $1,4 \pm 0,1$                     | $1,6 \pm 0,1$        | $2,3 \pm 0,2$                    | $2,2 \pm 0,1$        |
| опыт                                                                                  | $1,6 \pm 0,2$                     | $1,2 \pm 0,1^*$      | $2,0 \pm 0,1$                    | $2,0 \pm 0,1^*$      |
| Ректальная температура, °C                                                            |                                   |                      |                                  |                      |
| контроль                                                                              | $37,8 \pm 0,1$                    | $37,8 \pm 0,1$       | $37,9 \pm 0,1$                   | $37,9 \pm 0,1$       |
| опыт                                                                                  | $37,7 \pm 0,1$                    | $31,8 \pm 0,1^*$     | $37,9 \pm 0,1$                   | $33,1 \pm 0,4^*$     |

\* Достоверность различий между контролем и опытом.



к гипоксии крыс. Сравнивали длительность гексеналового сна у этих крыс в условиях нормоксии с длительностью их сна после 20-минутного пребывания на «высоте» 10 тыс. м н. у. м. Установлено, что 20-минутное пребывание крыс в барокамере удлиняло время гексеналового сна у всех крыс. В условиях нормоксии гексеналовый сон длился у НГ-крыс 32,8 мин  $\pm$  2,98 мин, у СГ-крыс — 24,02 мин  $\pm$  1,09 мин, у ВГ-крыс — 20,29 мин  $\pm$  2,2 мин. После гипоксического воздействия гексеналовый сон длился у НГ-крыс — 49,73 мин  $\pm$  2,48 мин, у СГ-крыс — 50,2 мин  $\pm$  2,3 мин, у ВГ-крыс — 62,3 мин  $\pm$  4,45 мин. Полученные данные показывают, что в печени ВГ-крыс активность МСО снижается наиболее резко и до значений, достоверно более низких, чем в печени НГ-крыс, испытавших такое же гипоксическое воздействие. Отсюда следует, что снижение детоксикационных свойств печени у ВГ-крыс также наиболее резко выражено. Очевидно, поэтому стандартная доза гексенала для 60 % ВГ-крыс становится летальной — животные погибают в первые же минуты пребывания в барокамере. В условиях нормоксии гибель ВГ-крыс никогда не наступала от стандартной дозы гексенала, также как и не наблюдалась гибель ВГ-крыс от пребывания в барокамере на «высоте» 10 тыс. м н. у. м. в течение 20 и более минут. Полученные результаты свидетельствуют о том, что устойчивость организма к гипоксии коррелирует со снижением активности микросомальной системы окисления печени в условиях гипоксии.

В условиях острого недостатка кислорода в тканях организма происходит угнетение активности микросомальных гидроксилаз, снижение расхода кислорода на процессы, не связанные с энергообразованием, что, вероятно, способствует поступлению кислорода преимущественно в дыхательную цепь митохондрий. В этом, по-видимому, и состоит биологический смысл снижения активности микросомальных процессов в печени при низких значениях  $P_{O_2}$ . Такое предположение может быть дополнено литературными данными о сохранении нормального уровня активности реакций окислительного фосфорилирования при тех значениях  $P_{O_2}$ , когда активность микросомальной системы окисления угнетена. Причина более раннего снижения (по сравнению с дыхательной цепью митохондрий) активности цитохром-Р-450-зависимых гидроксилаз может состоять в их меньшем сродстве к кислороду, чем цитохромоксидазы [11]. Очевидно, что в экстремальных условиях кислородного голодания поддержание энергетического гомеостаза более важно, чем сохранение микросомального окисления, так как выживание в большей мере зависит от продукции энергии в митохондриях, чем от микросомальных кислородзависимых реакций детоксикации.

Таким образом, из приведенного экспериментального материала можно сделать следующие выводы: 1 — существует высокая корреляция между устойчивостью крыс к острой гипоксической гипоксии и активностью микросомальной системы окисления печени; 2 — направленное изменение активности микросомальной системы окисления печени коррелирует с изменением устойчивости ВГ- и НГ-крыс к гипоксии; 3 — при низких значениях  $P_{O_2}$  для высокоустойчивого к гипоксии организма характерно резкое снижение активности микросомальной системы окисления печени, в то время как для низкоустойчивого к гипоксии организма снижение активности микросомальной системы окисления печени достоверно ниже.

#### A STUDY OF THE RELATION BETWEEN RATS RESISTANCE TO ACUTE HYPOXIC HYPOXIA AND ACTIVITY OF THE LIVER MICROSOMAL OXIDATION SYSTEM

L. A. Gorchakova

Experiments have been carried out on rats with different resistance to acute hypoxic hypoxia. A high direct correlation is revealed between the resistance to acute hypoxia and intensity of microsomal oxidation processes in the rat liver. It is shown that the microsomal oxidation system (MOS) in the liver of rats high-resistant and low-resistant to



hypoxia has different reactivity to pharmacological and hypoxic agents. It is stated that all the rats respond to acute hypoxic action by a decrease of the MOS activity in the liver. The most considerable decrease in the MOS activity is observed in the liver of rats high-resistant to hypoxia. A conclusion is made that the response of the liver MOS to hypoxia is of adaptive character and can be one of the causes of the high organism resistance to oxygen failure.

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

1. Березовский В. Я. Риси індивідуальності в реакції на гіпоксію // Фізіол. журн. УРСР.— 1975.— 21, № 3.— С. 371—376.
2. Березовский В. А., Носарь В. И., Сукачева Л. А. Индивидуальные различия в реактивности высоко- и низкоустойчивых к острой гипоксии крыс и их связь с микросомальным окислением // Актуальные проблемы современной патофизиологии.— Киев: Наук. думка, 1981.— С. 440—441.
3. Большев В. Н. Индукторы и ингибиторы ферментов метаболизма лекарств // Фармакология и токсикология.— 1982.— 43, № 3.— С. 373—379.
4. Горчакова Л. А. Митохондриальное и микросомальное окисление в печени крыс с различной естественной устойчивостью к гипоксии // Актуальные проблемы современной физиологии.— Киев: Наук. думка, 1986.— С. 163—164.
5. Грек О. Р., Долгов А. В., Изюмов Е. Г. и др. Метаболизм ксенобиотиков в печени при острой гипоксии у интактных и адаптированных к недостатку кислорода мышей // Фармакология и токсикология.— 1984.— 47, № 1.— С. 98—101.
6. Курбаков Л. А. Автоматическая установка для бесконтактного определения минутного объема дыхания и потребления кислорода у мелких лабораторных животных: Рац. предложение ОНТИ Института физиологии им. А. А. Богомольца АН УССР № 88 от 10.04. 1980 г.
7. Медведев Д. А., Васильев Г. А. Резистентность кастрированных крыс к гипоксической гипоксии // Патол. физиология и эксперим. терапия.— 1972.— 16, № 11.— С. 44—47.
8. Покровский А. А., Арчаков А. И. Методы разделения и ферментативной идентификации субклеточных фракций // Современные методы в биологии и медицине.— М.: Медицина, 1968.— С. 5—22.
9. Сергеев П. В., Халилов Э. М., Арчаков А. И. и др. Гидроксирование ксенобиотиков и стероидов в эндоплазматическом ретикулеуме печени крыс // Бюл. эксперим. биологии и медицины.— 1976.— 81, № 3.— С. 299—301.
10. Conney A. H., Kluch A. Increased activity of androgen hydroxylases in liver microsomes of rats pretreated with phenobarbital and other drugs // J. Biol. Chem.— 1963.— 238.— N 5.— P. 1611—1617.
11. Ernster L., Orrenius S. Substrate—induced synthesis of the hydroxylating enzyme systems of liver microsomes // Fed. Proc.— 1965.— 24.— N 5.— P. 1190—1199.
12. Jones D. P. Hypoxia and drug metabolism // Biochem. Pharmacol.— 1981.— 30.— N 10.— P. 1019—1023.
13. Kinger W., Ankerman H. Die hexobarbital narkose bei infantilen ratten // Acta biol. et med. german.— 1966.— 17.— S. 357—359.
14. Levin W., Welch E. M., Conney A. H. Effect of chronic phenobarbital treatment on the liver microsomal metabolism and uterotrophic action of 17-beta-estradiol // Endocrinology.— 1967.— 80.— N 1.— P. 135—140.
15. Lowry O. H., Rosenbrough N. J., Farr A. L., Randal R. J. Protein measurement with the Folin phenol reagent // J. Biol. Chem.— 1951.— 193.— N 1.— P. 265—275.
16. Montgomery M. R., Rubin R. J. Oxygenation during inhibition of drug metabolism by carbon monoxide or hypoxic hypoxia // J. Appl. Physiol.— 1973.— 35.— N 4.— P. 505—509.
17. Sanders A. P., Hale D. M., Miller A. T. Some effects of hypoxia on respiratory metabolism and protein in rat tissues // Amer. J. Physiol.— 1965.— 209.— N 2.— P. 443.

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

Поступила 10.03.86

УДК 612.26:546.17:546.291

## Влияние замены азота воздуха гелием и аргонном на интенсивность тканевого дыхания

Т. Н. Говоруха, А. И. Назаренко

Установлено, что при заболеваниях, сопровождающихся дыхательной недостаточностью, применение гелиево-кислородных смесей облегчает состояние пациентов [3, 6, 8]. Действующими факторами замены азота



воздуха гелием могут быть высокая диффузионная способность, низкие плотность и растворимость этого газа в воде и липидах. Существуют различные интерпретации биологического действия гелия и других инертных газов [4, 9, 13, 14 и др.]. Но ни одна из них не дает исчерпывающего ответа на вопрос, каким образом реализуется действие гелия на тканевом уровне.

В задачу данной работы входило исследование потребления  $O_2$  изолированными тканями в азотно-кислородных, гелиево-кислородных и аргоново-кислородных нормоксических газовых средах и выяснение зависимости влияния указанных газовой-разбавителей от их физических характеристик.

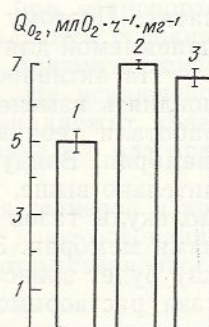
## Методика

Эксперименты проведены на 80 половозрелых белых крысах-самцах массой 180—200 г. Из ткани печени, взятой у предварительно декапитированного животного, получали кашицы, гомогенаты и митохондрии, на которых изучали влияние инертных газов. Интенсивность потребления кислорода ( $Q_{O_2}$ ) определяли манометрическим методом Варбурга и выражали: для кашицы — в микролитрах  $O_2$  в час на мг сухой ткани, гомогенатов — в микролитрах  $O_2$  в час на 100 мг сырой ткани, митохондрий — микролитрах  $O_2$  в час на мг сырой ткани. Активность сукцинатдегидрогеназы (СДГ) определяли по методу Нордмана, модифицированному Путиной и соавт. [5], и выражали в микрограммах формазана в час на г ткани. Скорость барботирования газовых смесей через пробирки с гомогенатами, в которых определяли активность СДГ, составляла 90 мл/мин, время подачи — 1 ч, что соответствовало времени, необходимому для осуществления реакции восстановления тетразолия синего сукцинатдегидрогеназой.

Полученный цифровой материал обработан статистически с применением критерия Стьюдента.

## Результаты и их обсуждение

Сравнение уровней потребления  $O_2$  кашицей ткани печени в азотной, гелиевой и аргоновой нормоксических средах показало, что гелий и аргон статистически достоверно ( $P < 0,001$ ) повышают интенсивность потребления кислорода по сравнению с азотом (рис. 1). Различие между эффектами гелия и аргона недостоверно ( $P > 0,1$ ). Следовательно, гелий и аргон оказывают однонаправленное и практически равное воздействие. Не исключено, что стимуляция дыхания в этих условиях связана не столько с наличием гелия, и аргона, сколько с отсутствием азота.



Потребление кислорода ( $Q_{O_2}$ ) кашицей ткани печени белых крыс в условиях действия различных газовых сред:

1 — азотно-кислородная; 2 — гелиево-кислородная; 3 — аргоново-кислородная смесь.

Полученные нами результаты изучения влияния гелиево-кислородных смесей на потребление кислорода кашицей ткани печени согласуются с данными South и соавт. [15], полученными на срезах печени, которые обнаружили, что ксенон оказывает аналогичное гелию влияние, а аргон не изменяет интенсивность потребления кислорода тканью. Тот факт, что эффект аргона на тканевое дыхание не обнаружен, авторы объясняют наличием небольшой примеси (2 %) азота в аргоново-кислородной среде.

Эффекты гелия и аргона на дыхание изолированных тканей должны, очевидно, определяться физическими характеристиками этих газов поскольку инертные газы в нормальных условиях не вступают в химические реакции. Трудно предположить, что внутри организма есть условия, позволяющие инертным газам вступать в химические реакции.



Для того, чтобы выяснить, чем обусловлено влияние гелия и аргона на тканевое дыхание, целесообразно сравнить основные физические характеристики изучаемых нами газов-разбавителей. Молекулярная масса и плотность азота в 7 раз больше, чем гелия, но в 1,4 раза меньше, чем аргона. Вязкость гелия в 1,1 раза, а аргона в 1,2 раза выше, чем азота, однако скорость движения молекулы гелия в 2,6 раза больше, а аргона в 1,2 раза меньше, чем азота. Приблизительно в таких же соотношениях находятся коэффициенты диффузии этих газов в воде. Диаметры молекул азота и аргона почти одинаковы и в 3 раза превышают диаметр молекулы гелия. Поляризуемость молекулы азота почти не отличается от таковой аргона, но в 16,6 раза больше, чем гелия. Гелий почти в 2 раза менее, а аргон более, чем азот, растворимы в воде; растворимость гелия в липидах в 3,5 раза ниже, а аргона в 3 раза выше, чем азота. Следовательно, выявить корреляцию между результатами влияния гелия и аргона и значениями их физических характеристик невозможно. Для того, чтобы определить, какие структуры клетки участвуют в реализации эффектов указанных газов на тканевое дыхание, мы исследовали интенсивность потребления кислорода гомогенатами ткани и митохондриями, а также активность СДГ в условиях действия азотно-кислородных, гелиево-кислородных и аргонно-кислородных сред. Анализ результатов этих исследований показал, что как для гомогенатов, так и для митохондрий интенсивность потребления кислорода во всех средах одинакова (близость результатов по значениям статистически высокодостоверна). Барботирование газов через гомогенаты печени в течение 1 ч также свидетельствует о неизменности активности СДГ во всех трех случаях.

Каким образом инертные газы могут влиять на тканевое дыхание? В литературе имеются различные гипотезы и теории относительно биологического действия инертных газов. Одна из них, предложенная Featherstone и соавт. [10], основывается на взаимодействии белковой молекулы с газовой и предполагает два возможных пути такого взаимодействия: гидрофобный и диполь-дипольный. В результате взаимодействия может изменяться конфигурация, а следовательно, и активность белковой молекулы, в частности фермента. В наших экспериментах ни гелий, ни аргон не вызывали изменения активности СДГ в гомогенатах. Поэтому гипотеза Featherstone не может, по-видимому, быть приемлемой для объяснения полученных нами результатов.

На активность ферментов, связанных с липидами мембран, можно повлиять изменением мембранной структуры. Miller и соавт. [12] разработали теорию участия газов в модификации состояния структуры мембран. Ввиду того, что растворимость любого газа в липидах значительно выше, чем в воде, при контакте газов с клеточной мембраной молекулы газов преимущественно абсорбируются гидрофобными регионами мембран. Эффект (сужение или расширение гидрофобного участка) будет зависеть от соотношения значений трех факторов: давления газа, растворимости газа в липидах и сжимаемости мембраны. В наших экспериментах кашица тканей, гомогенаты тканей и митохондрии инкубировались при нормальном атмосферном давлении. Предполагая, что сжимаемость мембраны для данного случая — величина постоянная, мы вправе считать, что ожидаемые модификации состояния структуры мембран должны определяться только растворимостью газов в липидах. Следовательно, гелий должен сжимать, а аргон растягивать мембрану по сравнению с азотом. Иными словами, гелий и аргон должны были бы вызывать разнонаправленные эффекты, что не согласуется с полученными нами результатами. Отсюда следует, что теорией Miller нельзя объяснить механизм активации тканевого дыхания в атмосфере гелия и аргона, обнаруженный в результате наших исследований.

То обстоятельство, что различия интенсивности потребления  $O_2$  имеются при действии гелиевой и аргонной сред только на кашицу ткани — структуру, в которой сохранена плазматическая мембрана, свидетельствует о роли этой мембраны в реализации эффекта



инертных газов. Предположение о том, что плазматическая мембрана играет важную роль в транспорте кислорода при наличии газа-разбавителя, было впервые высказано Маю и соавт. [11]. Однако прямые эксперименты Сушко [7] показали, что гелиевая атмосфера не меняет разность между значениями парциального давления снаружи и внутри икринки выюна по сравнению с азотной. Отсюда автор сделал вывод, что гелий не влияет на проницаемость для кислорода оболочки и прилегающей к ней внутри плазматической мембраны икринки. Исходя из приведенных выше данных и результатов наших исследований, мы можем предположить, что влияние инертных газов на тканевое дыхание определяется составом мембран. Известно, что плазматическая и митохондриальная мембраны имеют различный качественный и количественный липидно-белковый состав. Так, например, в митохондриальной мембране содержание липидов несколько ниже, чем в плазматической: 0,35 мг липидов на 1 мг белка, тогда как в плазматической мембране содержание липидов колеблется от 0,5 до 1,0 мг липида на 1 мг белка [2]. В митохондриальной мембране нет сфингомиелина, лизофосфатидилхолина (лизолецитина), которые имеются в плазматической мембране [1]. Однако последняя не содержит дифосфатидилглицерин [2]. Общие для плазматической и митохондриальной мембран липиды содержатся в этих мембранах в неодинаковом количестве [1, 2].

Показано [11], что в атмосфере чистого кислорода интенсивность потребления  $O_2$  срезами печени не зависит от парциального давления кислорода в изучаемых пределах (от 147 до 700 мм рт. ст.) и несколько снижается при добавлении к кислородной среде какого-либо газа-разбавителя. Однако при исследовании интенсивности потребления  $O_2$  гомогенатами этой ткани установлено, что введение инертных и других газов в кислородную среду оказывается неэффективным [11].

Возможно, плазматическая мембрана, взаимодействуя с газом-разбавителем, изменяет свои барьерные свойства. Проницаемость барьера для кислорода и его состояние зависят отчасти от природы газа-разбавителя. Одноатомные газы (гелий и аргон), по-видимому, облегчают проникновение кислорода в клетку по сравнению с двухатомным азотом. Для реализации эффектов газов-разбавителей необходима определенная структура барьера, преодолеваемого газами при транспорте их в клетку. Вероятно, в плазматической мембране создаются условия, когда сопутствующие газы, модифицируя состояние плазматической мембраны, снижают ее проницаемость для кислорода. Не исключено, что определенная роль в создании таких условий принадлежит холестерину, содержание которого в плазматической мембране в 8 раз превышает его содержание в митохондриальной [2].

Полученные нами результаты по изучению влияния гелиевой и аргонной атмосфер на интенсивность тканевого дыхания дают основание предположить, что активация тканевого дыхания при отсутствии азота связана с увеличением поступления кислорода в клетку.

#### THE INFLUENCE OF AIR NITROGEN REPLACEMENT BY HELIUM AND ARGON ON THE INTENSITY OF TISSUE RESPIRATION

I. N. Govorukha, A. I. Nazarenko

The influence of helium and argon has been studied on the intensity of tissue respiration in isolated hepatic tissue of white rats. It is shown that the air nitrogen replacement by helium and argon increases the oxygen consumption level in the tissue and does not change it in homogenates and mitochondria. These gases have no influence on the succinate dehydrogenase activity in tissue homogenates.

The relieving effect of helium and argon on the oxygen transport to the cell is under discussion.

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



1. Биологические мембраны / Под ред. П. В. Сергеева.— М.: Медицина, 1973.— 248 с.
2. Биологические мембраны / Под ред. Д. С. Парсонса.— М.: Атомиздат, 1978.— 230 с.
3. Долина О. А., Дубова М. Н., Лохвицкий С. В. Применение гелия при дыхательной недостаточности после вмешательства на легких // Эксперим. хирургия и анестезиология.— 1966.— № 3.— С. 77—82.
4. Огородникова Л. Г. Гелиокислородная смесь и организм // Косм. биология и авиакосм. медицина.— 1979.— № 3.— С. 3—10.
5. Путилина Ф. Е., Ещенко Н. Д. Активность некоторых дегидрогеназ цикла Кребса в мозгу, печени и почках // Вестн. Ленингр. ун-та.— 1969.— № 21.— С. 112—116.
6. Расстригин Н. Н., Дизна С. И., Титов Ю. А. Опыт применения гелия с кислородом при асфиксии и дыхательной недостаточности у новорожденных // Анестезиология и реаниматология.— 1981.— № 4.— С. 58—61.
7. Сушко Б. С. Микроэлектродные исследования напряжения и транспорта кислорода у икринок выюна в гелиево-кислородных и азотно-кислородных средах // Физиол. журн.— 1982.— 28, № 5.— С. 593—597.
8. Хасис Г. Л., Зыбина А. В. О влиянии кратковременной ингаляции гелия на основные показатели функции внешнего дыхания у взрослых людей и у больных с хронической пневмонией // Сов. медицина.— 1973.— № 4.— С. 130.
9. Ebert M., Hornsey S., Howard A. Effect on radiosensitivity of inert gases // Nature.— 1958.— 181, N 4609.— P. 613—616.
10. Featherstone R. M., Muehlbaeher C. A., De Bon, F. L., Forsaith, J. A. Interaction of inert anesthetic gases with proteins // Anesthesiologia.— 1961.— 22.— P. 977—981.
11. Maio D. A., Neville J. R. Effect of chemically inert gases on oxygen consumption in living tissues // Aersp. Med.— 1967.— 38, N 10.— P. 1049—1056.
12. Miller K. W., Wilson M. W., Smith R. A. Pressure resolves two sites of action of inert gases // Molecular. Pharmacol.— 1970.— 14, N 4.— P. 980—959.
13. Pauling L. A molecular theory of general anesthesia // Science.— 1961.— 134.— P. 15—21.
14. Schreiner H. R. General biological effects of inert helium-xenon series of elements // Fed. Proc.— 1968.— 27, N 3.— P. 872—878.
15. South F., Cook Sh. Argon, xenon, hydrogen and the oxygen consumption and glycolysis of mouse tissue slices // J. Gen. Physiol.— 1954.— 37, N 3.— P. 335—346.

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

Поступила 18.06.86

УДК 612.273.1+616.24

## Особенности развития гипоксического состояния при бронхиальной астме у детей

М. М. Середенко, Б. Я. Резник, А. В. Зубаренко, Т. Д. Миняйленко,  
В. П. Пожаров, Е. В. Розова, А. П. Хирса

Одной из важнейших причин, приводящих к развитию гипоксического состояния, является артериальная гипоксемия, которая нередко возникает при различной патологии, в частности, при нарушении функции внешнего дыхания у больных бронхиальной астмой [3, 7]. При оценке функционального состояния и эффективности лечения бронхиальной астмы важное значение имеет исследование внешнего дыхания, гемодинамики, процессов, связанных с транспортом и утилизацией кислорода в организме [3, 7, 14, 15]. Имеющиеся в литературе данные об изменении внешнего дыхания, гемодинамики и крови у детей, больных бронхиальной астмой, малочисленны и противоречивы [8, 11]. Сведения же, позволяющие охарактеризовать транспорт и утилизацию кислорода у детей, больных бронхиальной астмой, в литературе практически отсутствуют.

Целью данной работы явилось следующее: на основании изучения основных показателей внешнего дыхания, кровообращения, кислород-транспортной функции крови и окислительных процессов охарактеризовать особенности развития гипоксического состояния у детей, больных бронхиальной астмой.



## Методика

Проведено комплексное обследование 18 больных детей (5—13 лет) в период обострения бронхиальной астмы (БА) и 22 практически здоровых ребенка (такой же возраст). Лежа, в состоянии покоя, дети дышали через клапанную маску с минимальным мертвым пространством, размеры которой соответствовали возрасту. Минутный объем дыхания ( $\dot{V}_E$ ) определяли с помощью крыльчато-тахометрического датчика с фотодиодным регистратором и частотомером. Параллельно записывали частоту дыхания ( $f$ ) и брали пробы выдыхаемого и альвеолярного воздуха. Детали данной методики подробно описаны ранее [6]. Газоанализ осуществляли на газоанализаторе ГВВ-2. Альвеолярную вентиляцию ( $\dot{V}_A$ ) рассчитывали по  $O_2$ , пользуясь формулой Бора. Одновременно с регистрацией показателей внешнего дыхания и газообмена определяли частоту сердечных сокращений, артериальное давление, ударный и минутный ( $\dot{Q}$ ) объем крови реографическим методом [2] с помощью реографической приставки типа РГ4-01. На основании значений, полученных с помощью приборов, рассчитывали показатели кислородного режима организма. Напряжение кислорода ( $P_{O_2}$ ) и углекислого газа ( $P_{CO_2}$ ) артериализированной крови (кровь брали из нагретого пальца руки) и ее кислотно-основное состояние (КОС) определяли микрометодом Astrup [12] на аппарате АВС-1 фирмы «Radiometer», концентрацию молочной кислоты ( $C_L$ ) — методом, предложенным Barker, Summer-son [13], содержание АТФ в цельной крови — с помощью стандартного набора реактивов фирмы «Boehringer». Полученные результаты обрабатывали методом математической статистики [4].

## Результаты и их обсуждение

Как видно из данных, представленных в табл. 1, у больных БА минутный объем дыхания достоверно выше, чем у здоровых их сверстников. Причем увеличение  $\dot{V}_E$  обеспечивается малоэффективным путем, т. е. в большей мере ростом частоты дыхания (на 20,4 %), чем возрастанием дыхательного объема ( $V_T$ ) на 8,4 %. Кроме того, наряду с ростом  $\dot{V}_E$  на 20 % падает отношение альвеолярной вентиляции к минутному объему дыхания ( $\dot{V}_A/\dot{V}_E$ ). Иными словами, уменьшается доля  $O_2$ , которая из общего объема вентилируемого с воздухом кислорода поступает в альвеолярный резервуар для непосредственного участия в газообмене, в результате чего, несмотря на существенный (на 31,4 %) рост минутного объема дыхания, альвеолярная вентиляция у данных больных увеличивается недостоверно. В снижении  $\dot{V}_A/\dot{V}_E$  играет роль как малоэффективное в смысле доставки  $O_2$  в организм учащение дыхательных движений, так и, по-видимому, увеличение объема анатомического и физиологического ( $V_D$ ) мертвого дыхательного пространства. Первое происходит, очевидно, в результате изменения у больных БА структуры дыхательных путей за счет обструктивных изменений [5], второе ( $V_D$  у больных был увеличен по сравнению со здоровыми в 1,6 раза) — возможно, связано с увеличением у данных больных неравномерности вентиляции и с ухудшением соотношения между вентиляцией и кровотоком в легком (см. табл. 1).

Таблица 1. Основные показатели внешнего дыхания и гемодинамики при бронхиальной астме у детей ( $M \pm m$ )

| Показатель                | Здоровые дети (n=22) | Больные дети (n=18) | Показатель              | Здоровые дети (n=22) | Больные дети (n=18) |
|---------------------------|----------------------|---------------------|-------------------------|----------------------|---------------------|
| $\dot{V}_E$ , л/мин       | $7,0 \pm 0,7$        | $9,2^* \pm 0,5$     | $f$ , мин <sup>-1</sup> | $18,1 \pm 1,2$       | $21,8^* \pm 0,5$    |
| $\dot{V}_A$ , л/мин       | $5,2 \pm 0,5$        | $6,5 \pm 0,9$       | $V_D$ мл                | $101 \pm 1$          | $164^* \pm 38$      |
| $\dot{V}_A/\dot{V}_E$ , % | $74,2 \pm 1,5$       | $61,7^* \pm 2,9$    | $\dot{Q}$ , л/мин       | $4,6 \pm 0,3$        | $6,2^* \pm 0,3$     |
| $V_T$ , мл                | $390 \pm 8$          | $423 \pm 46$        | $\dot{V}_A/\dot{Q}$     | $1,2 \pm 0,1$        | $1,0 \pm 0,1$       |

\*  $P < 0,005$



Поскольку  $V_A$  у детей, больных БА, существенно не отличается от этого показателя у их здоровых сверстников, у них практически одинаковым было и парциальное давление кислорода в альвеолярном воздухе (рис. 1). Тем не менее альвеолярно-артериальный градиент у больных существенно (в 1,6 раза) превышает его значение у здоровых детей. Это свидетельствует о нарушении у больных условий оксигенации крови в легком [1, 6], на что указывает, в частности, резко возросшее (в 1,7 раза) значение общего физиологического шунтирования

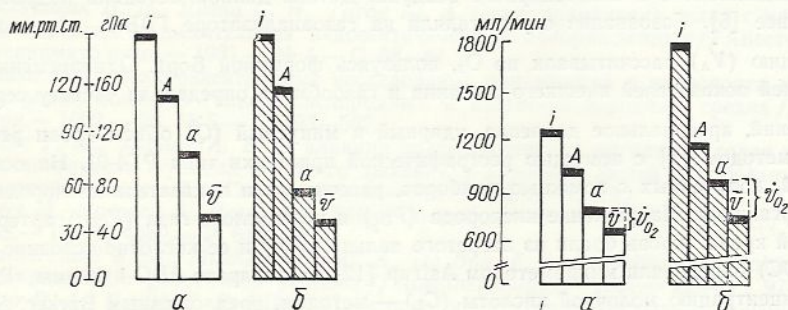


Рис. 1. Изменение парциального давления кислорода ( $P_{O_2}$ ) в легком ( $i$ ) и альвеолах ( $A$ ) и его напряжения в артериальной ( $a$ ) и смешанной венозной ( $\bar{v}$ ) крови при бронхиальной астме у детей:

$a$  — здоровые и  $b$  — больные дети.

Рис. 2. Изменение скорости поступления кислорода ( $q_{O_2}$ ) в легкое ( $i$ ) и альвеолы ( $A$ ) и скорости его транспорта артериальной ( $a$ ) и смешанной венозной ( $\bar{v}$ ) кровью при бронхиальной астме у детей:

$a$  — здоровые и  $b$  — больные дети ( $\dot{V}_{O_2}$  — потребление кислорода).

легкого. Как известно [10], наличие альвеолярно-артериального градиента по  $O_2$  связано с тремя факторами: анатомическим шунтированием легкого, неравномерностью распределения вентиляции и кровотока, а также потерями  $P_{O_2}$  на преодоление сопротивления диффузии при переходе кислорода из альвеолярного воздуха в кровь капилляров легкого. Оценка диффузионной способности легкого по ранее описанному методу [6] показала, что значение этого показателя у больных БА не только не снижено, но даже (на 18 %) превышает его значение у здоровых детей, а соотношение между вентиляцией и кровотоком у больных, как было отмечено выше, несколько уменьшено. Поэтому можно предположить, что рост альвеолярно-артериального градиента по  $O_2$  обусловлен снижением вентиляционно-перфузионных соотношений и, очевидно, увеличением анатомического шунтирования легкого.

Увеличение альвеолярно-артериального градиента по кислороду у детей, больных БА, приводит к выраженной артериальной гипоксемии ( $P_{aO_2}$  снижено по сравнению со здоровыми на 30 %), что, в свою очередь, обуславливает уменьшение артериально-венозного градиента  $P_{O_2}$  (в 2,1 раза). Снижение  $P_{aO_2}$  приводит к уменьшению насыщения и содержания кислорода в крови. Однако падение содержания  $O_2$  в артериальной крови полностью компенсируется у больных значительным ростом (на 34,8 %) объемной скорости кровотока (см. табл. 1). Увеличение  $\dot{Q}$  у больных БА происходит, в основном, за счет роста ударного объема (в 1,3 раза) и снижения общего периферического сопротивления (в 1,4 раза), при практически не отличающихся (по сравнению с контрольной группой) значениях частоты сердечных сокращений и среднего артериального давления.

Таким образом, несмотря на достоверно сниженное содержание  $O_2$  в артериальной крови в связи с компенсаторным ростом  $\dot{Q}$ , скорость транспорта кислорода ( $q_{O_2}$ ) артериальной кровью у больных БА не только не снижена, но даже несколько увеличена, так как  $\dot{Q}$  возрастает



в большей мере (на 34,8 %), чем снижается содержание  $O_2$  в крови (на 12,2 %). Поддержание на должном уровне  $q_{aO_2}$  способствовало сохранению у детей, больных БА, нормальных значений  $q_{\bar{V}O_2}$  и  $P_{\bar{V}O_2}$  (рис. 2). Следовательно, отмеченная нами у детей, больных БА, выраженная артериальная гипоксемия не приводит к нарушению доставки  $O_2$  на этапе его транспорта от легкого до тканевых капилляров и к развитию вторичной тканевой гипоксии.

Т а б л и ц а 2. Показатели кислотно-основного состояния крови, содержание в ней АТФ и молочной кислоты при бронхиальной астме у детей ( $M \pm m$ )

| Показатель                            | Здоровые дети<br>(n=22) | Больные дети<br>(n=18) |
|---------------------------------------|-------------------------|------------------------|
| Кислотно-основное состояние, ммоль/л: |                         |                        |
| BE                                    | $-3,0 \pm 0,7$          | $-7,2^* \pm 0,7$       |
| BB                                    | $44,3 \pm 0,4$          | $40,5^* \pm 0,4$       |
| SB                                    | $22,0 \pm 0,4$          | $18,5^* \pm 0,6$       |
| AB                                    | $20,2 \pm 0,6$          | $17,0^* \pm 0,7$       |
| pH                                    | $7,40 \pm 0,01$         | $7,34^* \pm 0,01$      |
| Концентрация:                         |                         |                        |
| лактата, ммоль/л                      | $1,8 \pm 0,2$           | $3,7^* \pm 0,5$        |
| АТФ, мкмоль/л                         | $400,4 \pm 17,1$        | $235,7^* \pm 26,0$     |

\*  $P < 0,05$

Тем не менее, у детей, больных БА, наряду с изменением функции внешнего дыхания отмечаются и некоторые нарушения окислительных процессов: в крови снижено содержание АТФ и увеличено содержание молочной кислоты (табл. 2), что, по-видимому, происходит в результате дефекта, имеющегося у данных больных в дыхательной цепи реакций окислительного фосфорилирования [9]. Следует отметить, что в рамках данного исследования мы не можем дать абсолютно исчерпывающего объяснения избыточно образовавшейся у данных больных молочной кислоты. Можно только утверждать, что оно не вызвано ограничением доставки  $O_2$  от легких к тканевым капиллярам, поскольку потребление кислорода ( $\dot{V}O_2$ ) у больных не только не снижено, но, наоборот, увеличено (см. рис. 2). В то же время, однако, скорость выделения углекислого газа у больных детей практически не отличается от скорости его выделения у здоровых, вследствие чего дыхательный коэффициент резко снижен (до 0,60). Возможно, что такие сдвиги газообмена и содержания молочной кислоты в какой-то мере связаны с воздействием применяемых терапевтических средств. На нейтрализацию избыточной  $C_L$  расходуются бикарбонаты крови и буферные основания: значения концентрации стандартных (SB) и истинных (AB) бикарбонатов снижены у больных по сравнению со значениями их концентрации у здоровых сверстников на 3,5 и 3,2 ммоль/л соответственно, концентрация буферных оснований (BB) уменьшена, а дефицит оснований (BE) увеличен на 4,2 ммоль/л. Достоверно снижается при этом и pH (см. табл. 2), т. е. у детей, страдающих БА, отмечается декомпенсированный метаболический ацидоз.

Таким образом, проведенные исследования показали, что у детей, больных БА, основные показатели внешнего дыхания, газообмена и гемодинамики отличаются от аналогичных у их здоровых сверстников. Так, у больных детей отмечается увеличение частоты и минутного объема дыхания, физиологического мертвого дыхательного пространства, общего физиологического шунта, потребления кислорода, минутного и ударного объема крови и снижение эффективности внешнего дыхания, дыхательного коэффициента, соотношения между вентилицией и перфузией, общего периферического сопротивления. Кроме того, у детей, больных бронхиальной астмой, наблюдаются выраженная артериальная



гипоксемия, снижение уровня АТФ, избыточное образование молочной кислоты и развитие метаболического ацидоза, что, наряду с отмеченными выше нарушениями внешнего дыхания, можно классифицировать как хроническую форму респираторной гипоксии.

#### PECULIARITIES OF THE HYPOXIC STATE DEVELOPMENT IN CHILDREN WITH BRONCHIAL ASTHMA

M. M. Seredenko, B. Ya. Reznik, A. V. Zubarenko,  
T. D. Minyailenko, V. P. Pozharov, E. V. Rozova, A. P. Khirsa

The main parameters of external respiration, hemodynamics, oxygen-transport blood function and oxidation processes have been studied in children during acute period of bronchial asthma. It is shown that hypoxic state development in such patients is accompanied by pronounced respiratory disturbances and arterial hypoxemia, ATP level decrease, abundant accumulation of lactate and metabolic acidosis.

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

1. Дуков Л. Г. Легочный шунт и его регуляция // Успехи физиол. наук.—1981.—12, № 4.—С. 112—128.
2. Духин Е. А., Пожаров В. П. Способ калибровки первой производной реографической кривой // Физиол. журн.—1978.—24, № 6.—С. 852.
3. Жуковский Л. И., Середенко М. М., Брушко И. В. и др. Состояние легочной и альвеолярной вентиляции, газообмена и диффузионной способности легких у больных с острой дыхательной недостаточностью при вдыхании нормоксической гелиево-кислородной газовой смеси // Неотложные состояния при патологии легких.—Киев: Б. и., 1980.—С. 35—36.
4. Лакин Г. Ф. Биометрия.—М.: Высш. шк.—1973.—343 с.
5. Палеев Л. Г., Царькова Л. Н., Борохов А. И. Хронические неспецифические заболевания легких.—М.: Медицина, 1985.—238 с.
6. Пожаров В. П. Особенности оксигенации крови в легких в условиях измененного парциального давления кислорода во вдыхаемом газе.—Автореф. дис. ... канд. биол. наук.—Киев, 1983.—24 с.
7. Середенко М. М., Цирульников В. А., Жуковский Л. И. та ін. Шляхи підвищення ефективності корекції гіпоксичних станів // Вісн. АН УРСР.—1984.—№ 10.—С. 38—50.
8. Тимошенко В. Н. Определение энергетической стоимости работы и оценка функционального состояния сердечно-сосудистой системы // Бронхиальная астма у детей.—Красноярск: Б. и.—1980.—С. 192—198.
9. Тодоров И. Клинические лабораторные исследования в педиатрии: Пер. с болг.—София: Медицина и физкультура, 1963.—874 с.
10. Шик Л. Л. Вентиляция легких // Физиология дыхания.—Л.: Наука, 1973.—С. 44—68.
11. Яцкевич Я. Е., Филь Ю. Я. Особенности функции внешнего дыхания у детей при бронхиальной астме и сколиозе // Проблемы патологии в эксперименте и клинике.—Львов: Б. и., 1981.—Т. 5.—С. 30—32.
12. Astrup P., Engel K., Jorgensen K. et al. Definitions and terminology in blood acid-base chemistry: Ann. N. Y. Acad. Sci.—1966.—133, N 1.—P. 59—65.
13. Barker S. B., Summerson W. H. The colorimetric determination of lactic acid biological material.—J. Biol. Chem.—1941.—138, N 3.—P. 535—554.
14. Catens E., Marcatili S., Maselli et al. Components de quelques parametres fonctionnels chromique // Broncho-Pneumologie.—1980.—30, N 6.—P. 491—498.
15. Graff L. V., Revegard S., Briksson B. O. Ventilation and pulmonary gas exchange at rest and during exercise in boys with bronchial asthma // Europ. J. Resp. Dis.—1980.—61, N 6.—P. 357—366.

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

Поступила 29.05.85



## Свободнорадикальное окисление сурфактантов легкого при длительном воздействии промышленных пылевых аэрозолей

И. И. Мащакевич

Во многих индустриально развитых странах число больных хроническими неспецифическими заболеваниями легкого, согласно статистическим данным, составляет от 5 до 20 % всего взрослого населения и в несколько раз превышает число больных туберкулезом и раком легких вместе взятых [7]. Возрастание числа больных респираторными заболеваниями во второй половине XX века объясняется прогрессирующей запыленностью и загазованностью воздушного бассейна промышленных районов и воздуха рабочей зоны предприятий [6]. Попадая в организм, промышленные пылевые аэрозоли, обладающие специфическими и неспецифическими патогенными свойствами, в первую очередь контактируют с надмембранными структурами сурфактантной системы легкого, выстилающими внутреннюю поверхность альвеол, вызывая значительные изменения поверхностной активности сурфактантов. Выраженность повреждения зависит от меры токсичности аэрозоля, количества попавшей в легкие пыли, особенностей вторичных нарушений липидного метаболизма легочной ткани и типа дистрофического процесса [2]. Установлено, что стабильность плазматических мембран определяется мерой торможения свободнорадикального окисления, а синдром антиоксидантной недостаточности играет большую роль в развитии бронхолегочной патологии [7].

Однако роль перекисного окисления липидов (ПОЛ) сурфактантов при воздействии на легкое промышленными аэрозолями почти не изучена. Неизвестны также особенности изменений антиоксидантной активности (АОА) субклеточных структур и сурфактантов легкого при развитии респираторных заболеваний, вызванных пылью.

Поэтому интересно исследовать направленность изменений ПОЛ, антиоксидантной и поверхностной активностей сурфактантов легкого при длительном ингаляционном воздействии пылью полиминеральной и калийной руды, а одновременно и реабилитирующее действие сеансов пониженного  $P_{O_2}$  на организм запыленных животных, так как известны эффекты стимулирующего действия пониженного парциального давления кислорода на многие физиологические и биохимические процессы [3].

### Методика

Опыты проведены на 196 крысах-самцах массой 230—250 г. На животных в течение 4 ч ежедневно воздействовали пылью полиминеральной калийной руды в типовых круглых затравочных камерах<sup>1</sup> вместимостью 1,5 м<sup>3</sup>. Калийная руда представляет собой смесь минералов и имеет следующий состав (эмпирическую формулу):  $0,33 \text{ KCl} \cdot 1,48 \text{ NaCl} \cdot 0,001 \text{ MgCl}_2 \cdot 0,12 \text{ K}_2\text{SO}_4 \cdot 0,48 \text{ MgSO}_4 \cdot 0,48 \text{ MgO} \cdot 0,05 \text{ CaSO}_4$ . В состав руды входят такие примеси, как  $\text{SiO}_2$  (9,3 %),  $\text{Al}_2\text{O}_3$  (2,4 %),  $\text{Fe}_2\text{O}_3$  (0,9 %). Снижение  $P_{O_2}$  в барокамере создавали условным подъемом животных на высоту 3 000 м н. у. м. под контролем авиационного альтиметра.

Смывы и экстракты сурфактантов легких выделяли по ранее описанной методике [2]. Сыворотку крови получали центрифугированием цельной крови (900 g, 10 мин). Поверхностное натяжение сурфактантов регистрировали методом Вильгельми — Ленгмюра, описанным в работе Горчакова [5]: ПОЛ исследуемых субстратов изучали хемилюминесцентными методами [4].

<sup>1</sup> Камеры изготовлены в мастерских НИИ гигиены труда и профзаболеваний АМН СССР.



## Результаты и их обсуждение

Повреждающее действие полиминеральной калийной руды на сурфактантную систему легкого оценивали по изменению поверхностного натяжения (ПН), максимального и минимального, и его индекса стабильности (ИС), характеризующих поверхностно-активные свойства сурфактантов [2, 5].

Таблица 1. Изменение показателей поверхностной активности сурфактантов легких белых крыс в зависимости от продолжительности воздействия пылью калийной руды и ее концентрации

| Концентрация<br>пыли, мг/м³   | Поверхностное натяжение, Н/м |              | Индекс стабильности<br>поверхностного<br>натяжения |
|-------------------------------|------------------------------|--------------|----------------------------------------------------|
|                               | минимальное                  | максимальное |                                                    |
| Воздействие в течение 0,5 мес |                              |              |                                                    |
| Контроль                      | 15,1±0,6                     | 39,8±1,2     | 0,889±0,026                                        |
| 10                            | 15,3±0,9                     | 39,8±1,6     | 0,884±0,022                                        |
| 30                            | 19,5±0,9*                    | 48,1±1,6*    | 0,843±0,027                                        |
| 100                           | 22,25±0,7*                   | 51,5±1,4*    | 0,792±0,030*                                       |
| Воздействие в течение 1 мес   |                              |              |                                                    |
| Контроль                      | 15,6±0,6                     | 40,8±0,8     | 0,891±0,036                                        |
| 10                            | 17,8±0,6                     | 42,2±0,9     | 0,843±0,030                                        |
| 30                            | 20,8±0,9*                    | 50,5±1,2*    | 0,823±0,026                                        |
| 100                           | 22,3±1,0*                    | 49,8±1,2*    | 0,763±0,046*                                       |
| Воздействие в течение 2 мес   |                              |              |                                                    |
| Контроль                      | 14,8±0,7                     | 38,1±1,2     | 0,889±0,024                                        |
| 10                            | 13,9±1,0                     | 37,8±0,9     | 0,924±0,027                                        |
| 30                            | 18,9±0,7*                    | 45,8±1,3*    | 0,846±0,032                                        |
| 100                           | 21,6±0,7*                    | 51,7±0,9*    | 0,824±0,026*                                       |
| Воздействие в течение 3 мес   |                              |              |                                                    |
| Контроль                      | 14,6±0,6                     | 38,7±1,0     | 0,882±0,032                                        |
| 10                            | 14,9±0,7                     | 39,1±0,8     | 0,912±0,034                                        |
| 30                            | 19,6±0,9*                    | 46,9±1,2*    | 0,813±0,019*                                       |
| 100                           | 20,1±1,1*                    | 48,3±0,9*    | 0,816±0,022*                                       |
| Воздействие в течение 4 мес   |                              |              |                                                    |
| Контроль                      | 14,7±0,8                     | 39,2±0,9     | 0,893±0,027                                        |
| 10                            | 14,2±0,7                     | 40,1±1,1     | 0,885±0,033                                        |
| 30                            | 18,4±0,8*                    | 45,2±1,1*    | 0,848±0,030                                        |
| 100                           | 19,8±0,7*                    | 49,3±0,8*    | 0,831±0,023                                        |

\*  $P < 0,05$  — изменения достоверны по отношению к контролю.

Результаты исследований показали, что запыление животных приводит к выраженным сдвигам всех исследованных показателей. Установлено, что мера снижения поверхностной активности (ПА) смывов сурфактантов определяется интенсивностью и длительностью воздействия пылевого фактора (табл. 1). Низкие концентрации пыли в аэрозоле (10 мг/м<sup>3</sup>) не вызвали статистически значимых изменений во все сроки эксперимента. Дыхание животных более запыленным воздухом (30 и 100 мг/м<sup>3</sup>) сопровождалось значительным повышением как максимального, так и минимального ПН смывов, что свидетельствует о снижении активности сурфактантов. При воздействии пылью высокой концентрации зарегистрированы достоверные изменения ИС. Наиболее значительные нарушения ПА смывов сурфактантов легкого наблюдались у животных после двухнедельного и месячного отравляющего воздействия пылью. В последующие сроки эксперимента (2, 3 и 4 мес) отмечен медленный спад поверхностного натяжения, отражающий повышение активности сурфактантов. При этом ИС возрастал. Тенденцию к нормализации ПА сурфактантов можно рассматривать как адаптивную реакцию организма с недостаточно выраженным эффектом.



Изменение ПА сурфактантов легкого может возникать не только в результате неспецифического действия пыли, но и под действием имеющихся в руде ионов металлов и двуокиси кремния. Показано [1], что первичное действие этих веществ на клетку сопровождается изменениями, происходящими в ПОЛ. В связи с этим мы исследовали спонтанную и инициированную хемилюминесценцию (ХЛ) сыворотки крови запыленных животных. Спонтанную хемилюминесценцию (СХЛ) количественно оценивали светосуммой спонтанного свечения ( $S_0$ ), значение которого отражает интенсивность радикалообразования. При изучении инициированной, в частности  $Fe^{++}$ , хемилюминесценции (ИХЛ)

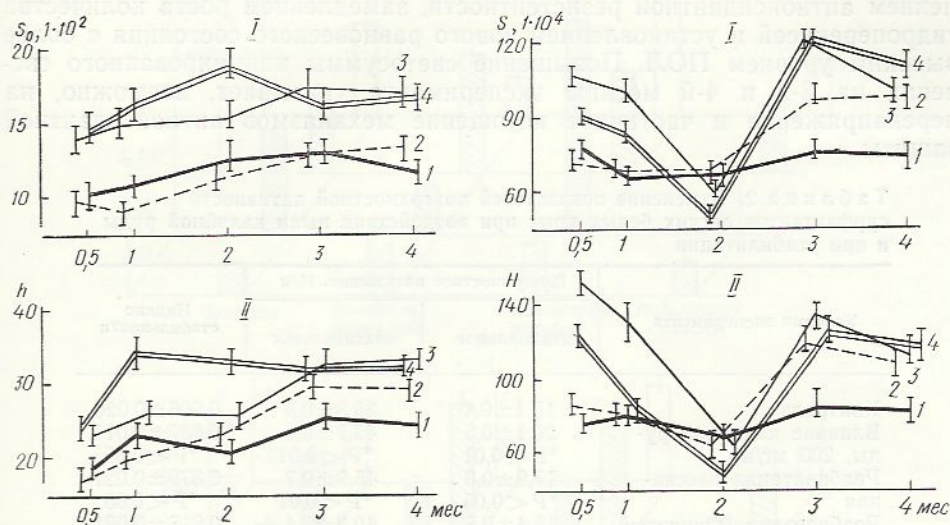


Рис. 1. Динамика параметров хемилюминесценции спонтанного и инициированного ионами железа перекисного окисления липидов (сыворотки крови):

1 — светосумма вспышки (1 — контроль; 2, 3, 4 — ингаляционное воздействие пылью калийной руды концентрацией 10, 30, 40 мг/м<sup>3</sup> соответственно); II — амплитуда вспышки (1, 2, 3, 4 — то же, что и на позиции I).

регистрировали быструю и медленную вспышки хемилюминесцентной реакции. Амплитуда быстрой вспышки ( $h$ ) пропорциональна количеству гидроперекисей в биосистеме, а амплитуда ( $H$ ) и светосумма ( $S$ ) медленной вспышки характеризуют антиоксидантные свойства биосубстрата [4]

Результаты этой серии исследований показали, что длительное вдыхание животными пыли калийной руды нарушает ПОЛ. Мера этих нарушений определяется прежде всего интенсивностью запыления воздуха. Так, низкие концентрации пылевого аэрозоля (10 мг/м<sup>3</sup>) в первые месяцы воздействия не вызывают существенных изменений параметров ХЛ и только в конце срока (3-й и 4-й месяцы) наблюдаются достоверные изменения показателей ИХЛ (рис. 1). Высокие концентрации калийной пыли уже на 2-й неделе эксперимента вызывают значительные изменения всех параметров свечения сыворотки крови. Однако изменения показателей ХЛ, отображающих интенсивность ПОЛ ( $S_0$ ,  $h$ ) и параметров ИХЛ, характеризующих антиоксидантные свойства сыворотки, имеют различную динамику развития. После 2-й недели вдыхания пыли светосумма спонтанного свечения и амплитуда быстрой вспышки ХЛ возрастают, достигая максимума в пределах 2-го и 3-го месяцев. Амплитуда и светосумма медленной вспышки ИХЛ резко уменьшаются и на 2-й месяц запыления находятся на уровне контрольных значений и ниже. Последние месяцы воздействия характеризуются достоверным повышением этих параметров.

На основании полученных данных можно сделать вывод, что попадание в легкое пыли калийной руды вызывает интенсификацию ПОЛ, увеличение количества гидроперекисей и приводит к нарушению анти-



окислительных свойств сыворотки крови. Незначительные, медленно развивающиеся изменения параметров ХЛ в условиях действия низких концентраций пылевого аэрозоля, вероятно, отражают изменения, вызванные приспособлением организма к воздействию, не превышающему компенсаторные возможности организма. При возрастании силы действия (концентрации) пылевого фактора ответная реакция носит иной характер. На ранних этапах запыления наблюдается резкое усиление ПОЛ и ослабление АОО организма, что, вероятно, связано с истощением тканей имеющихся в ее резерве возможностей. Дальнейший контакт с пылью полиминеральной калийной руды сопровождается усилением антиоксидантной резистентности, замедлением роста количества гидроперекисей и установлением нового равновесного состояния с более высоким уровнем ПОЛ. Повышение светосуммы иницированного свечения на 3-й и 4-й месяцы эксперимента указывает, возможно, на перенапряжение и частичное истощение механизмов антиоксидантной защиты.

**Т а б л и ц а 2.** Изменение показателей поверхностной активности сурфактантов легких белых крыс при воздействии пыли калийной руды и при реабилитации

| Условия эксперимента                         | Поверхностное натяжение, Н/м    |                                 | Индекс стабильности                |
|----------------------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|------------------------------------|
|                                              | минимальное                     | максимальное                    |                                    |
| Контроль                                     | 15,1±0,4                        | 39,8±0,5                        | 0,906±0,020                        |
| Влияние калийной руды, 200 мг/м <sup>3</sup> | 20,1±0,5<br>*P<0,01             | 49,7±0,8<br>*P<0,01             | 0,837±0,011<br>*P<0,05             |
| Реабилитация пассивная                       | 17,9±0,6<br>*P<0,05             | 45,9±0,7<br>*P<0,01             | 0,879±0,021<br>*P<0,05             |
| Реабилитация гипоксией                       | 15,4±0,5<br>*P>0,05<br>**P<0,05 | 40,8±0,4<br>*P>0,05<br>**P<0,01 | 0,916±0,021<br>*P>0,05<br>**P<0,05 |

\* P — достоверность по отношению к контролю; \*\* P — достоверность по отношению к реабилитации пассивной.

Дефицит сурфактантов, высокий уровень свободнорадикального окисления и перенапряжение антиоксидантной системы организма являются, по-видимому, важными внутренними факторами развития пылевой пульмонологической патологии. Успешное лечение этих заболеваний должно сопровождаться, с одной стороны, коррекцией радикалообразования, а с другой — повышением общей резистентности организма. В связи с этим интересны данные о лечебном и реабилитирующем действии горного климата при легочных и сердечно-сосудистых заболеваниях [3]. Мы исследовали действие повторных сеансов гипоксической гипоксии на животных, подвергавшихся интенсивному воздействию пылью калийной руды. С этой целью мы изучали ПА, ХЛ сыворотки крови и экстрактов легких животных четырех экспериментальных групп. Первую группу составляли крысы, подвергшиеся действию пылевого аэрозоля (2 нед, 200 мг/м<sup>3</sup>). Вторую — животные, которые после пылевого отравления 2 нед находились в условиях вивария (пассивная реабилитация). Животных третьей группы в период реабилитации ежедневно на 2 ч помещали в барокамеру на условную высоту 3 тыс. м н.у.м. (гипоксическая реабилитация). В четвертую группу входили интактные животные.

Результаты исследований ПА сурфактантов легких, представленные в табл. 2, указывают на то, что высокие значения поверхностного натяжения смывов, вызванные запылением животных (первая группа), после периода пассивной реабилитации понижаются, но не достигают нормы. Сеансы гипоксической гипоксии приводят к нормализации всех параметров ПА. Полученный эффект согласуется с данными литера-



туры, где указывается на то, что барокамерные тренировки в условиях, эквивалентных высоте 3—4 тыс м н. у. м., сопровождаются активацией защитных сил организма, стимуляцией внешнего дыхания, улучшением параметров гемодинамики малого круга кровообращения и метаболизма легкого.

При изучении ХЛ сыворотки крови и экстрактов сурфактантов в этих же условиях показано (рис. 2), что действие калийной пыли

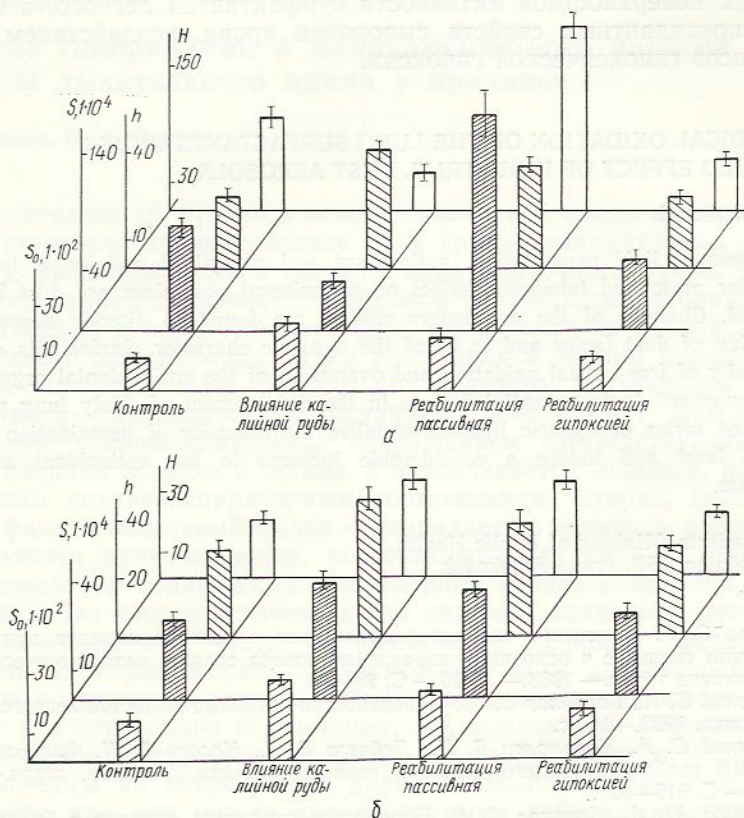


Рис. 2. Изменение параметров хемилюминесценции ( $S_0$ ;  $h$ ) спонтанного и инициированного ионами железа ( $S$ ;  $H$ ) перекисного окисления липидов сыворотки крови (а) и сурфактантов легкого (б) белых крыс при воздействии пылью калийной руды и реабилитации.

в концентрации 200 мг/м<sup>3</sup> интенсифицирует ПОЛ исследуемых биосубстратов. На что указывают значительное увеличение амплитуды быстрой вспышки свечения и светосуммы СХЛ. Изменения параметров медленной вспышки ХЛ выявили органный специфику в ответных реакциях на запыление — усиление АОО сыворотки крови и ослабление антиоксидантных свойств сурфактантов. Условия пассивной реабилитации способствовали частичной нормализации (по сравнению с первой группой) ПОЛ в исследуемых тканях, вызвали уменьшение светосуммы и амплитуды медленной вспышки свечения сурфактантов и приводили к резкому увеличению этих показателей при ИХЛ сыворотки крови. Такую разнонаправленность изменений ИХЛ сыворотки крови и сурфактантов легкого можно объяснить разными механизмами регуляции их АОО.

Сопоставление параметров ХЛ в третьей и четвертой группах животных указывает на то, что гипоксическая тренировка стабилизирует на уровне нормы интенсивность реакций свободнорадикального окисления и вызывает значительное усиление АОО организма. Влияние гипоксической гипоксии на ПОЛ, вероятно, определяется низким парциальным давлением кислорода в тканях. В условиях гипоксической реабилитации возрастает общая неспецифическая резистентность орга-



низма, в результате чего происходит усиление антиоксидантной защиты тканей. Кроме того, пониженное парциальное давление  $O_2$  экономит использование кислорода в ферментативном окислении, снижает уровень утечки кислородных радикалов с цитохромных систем, значительно уменьшает его радикалообразующую роль в неферментативных реакциях перекисления. Полученные данные свидетельствуют о возможности полного нивелирования отрицательных последствий запыления животных поверхностной активности сурфактантов легкого, и ослабления антиоксидантных свойств сыворотки крови, воздействием повторных сеансов гипоксической гипоксии.

# FREE-RADICAL OXIDATION OF THE LUNG SURFACTANTS UNDER PROLONGED EFFECT OF INDUSTRIAL DUST AEROSOLS

I. I. Mashchakevich

The processes of lipid peroxidation, antioxidant and superficial activity of lung surfactants under prolonged inhalation effect of polymineral potassium ore dust have been investigated. Changes of the parameters studied are found to directly depend on the concentration of dust factor and to be of the dynamic character. Surfactants deficiency, high intensity of free-radical oxidation and overstrain of the antioxidant organism systems are supposed to be essential factors in the development of dusty lung pathology. The repeated series of hypoxic hypoxia stabilize the intensity of peroxidation reactions at normal level and induce a considerable increase in the antioxidant activity of the organism.

Medical Institute, Ministry of Public Health  
of the Ukrainian SSR, Ivano-Frankovsk

1. *Архипова О. Г.* Изменение свободнорадикального окисления липидов при экспериментальном силикозе и основные направления поиска средств патогенетической терапии // Гигиена труда.— 1983.— № 10.— С. 25—30.
2. *Березовский В. А., Горчаков В. Ю.* Поверхностно-активные вещества легкого.— Киев: Наук. думка, 1982.—165 с.
3. *Березовский В. А., Богомолец В. И., Дейнега В. Г., Носарь В. И.* Физиологические механизмы реабилитирующего действия горного климата // Физиол. журн.— 1982.— 28, № 5.— С. 515—521.
4. *Владимиров Ю. А., Арчаков А. И.* Перекисное окисление липидов в биологических мембранах.— М.: Наука, 1972.— 252 с.
5. *Горчаков В. Ю.* Методы исследования сурфактантов легкого // Сурфактанты легкого в норме и патологии.— Киев: Наук. думка, 1983.— С. 146—149.
6. *Сидоренко Г. И.* Методологические и теоретические аспекты гигиены окружающей среды // Гигиена окружающей среды в СССР / Под ред. Г. И. Сидоренко.— М.: Медицина, 1984.— С. 5—30.
7. *Федосеев Г. Б.* Бронхиальная астма // Руководство по пульмонологии / Под ред. Н. В. Федосеева.— Л.: Медицина, 1984.— С. 282—325.

Ивано-Франк. мед. ин-т  
М-ва здравоохранения УССР

Поступила 21.11.86



УДК 612.216+612.22

### Влияние гиперкапнии и медикаментозного наркоза на фазы дыхательного цикла у кроликов

Н. З. Ключева, О. А. Филько

Ранее считалось [6, 8], что в основе правильной смены вдоха и выдоха лежит тормозное взаимодействие двух групп инспираторных нейронов  $R_\alpha$  и  $R_\beta$ , расположенных в области ядра одиночного пучка. С открытием новых типов дыхательных нейронов (позднеинспираторных и постинспираторных в позаобоюдном ядре) представления о происхождении центрального дыхательного ритма усложнились. Richter и сопр. [13, 14] предложили трехфазную теорию дыхательного ритмогенеза. Первая фаза — вдох — начинается нарастанием центральной инспираторной активности, сопровождающейся сокращением соответствующих мышц и поступлением воздуха в легкие, а заканчивается мощным, но кратковременным позднеинспираторным торможением. Вторая, постинспираторная фаза — пассивный выдох — совпадает со временем разряда соответствующего пула нейронов, постепенным затуханием активности в диафрагмальном и наружных межреберных нервах и мышцах, а также пассивным (за счет эластических сил легкого) спадением легких. Третья фаза — активный выдох — начинается разрядом экспираторных нейронов, за которым следует торможение всех других дыхательных нейронов и активация экспираторных мышц, обеспечивающих дополнительное (по отношению к обычному, обусловленному эластической тягой) спадению легких. Все три фазы, как было показано Richter, хорошо различимы на нейрограмме диафрагмального нерва и миограмме диафрагмы, так как между инспираторными нейронами, локализованными в области ядра одиночного пучка, и диафрагмальными мотонейронами существуют моносинаптические контрлатеральные связи [7].

Ранее [2] мы исследовали динамику трех фаз дыхательного цикла при линейном нарастании гиперкапнического стимула у наркотизированных кошек. Оказалось, что рост гиперкапнии сопровождался усилением и укорочением как вдоха, так и выдоха, в то время как пассивный выдох существенно не менялся.

Известно, что медикаментозный наркоз меняет соотношение между инспираторными и экспираторными дыхательными единицами в продолговатом мозгу и в структурах варолиевого моста [5, 9], что может влиять на функциональные связи между нейронами, обеспечивающими протекание той или иной фазы дыхательного цикла. Поэтому мы провели эксперименты на бодрствующих кроликах с заранее имплантированными в диафрагму электродами, а также на кроликах, наркотизированных нембуталом. Динамику трех фаз дыхательного цикла исследовали у бодрствующих животных при дыхании нормо- и гиперкапнической смесью, а также у наркотизированных кроликов в сопоставлении с бодрствующими.

#### Методика

Опыты проведены на 17 бодрствующих (первая группа) и 21 наркотизированных (вторая группа) нембуталом (40 мг/кг), введенном внутривенно, кроликах. Животным первой группы за неделю до опыта в диафрагму вшивали два электрода из манганиновой проволоки в лаковом покрытии диаметром 200 мкм. Местом отведения служили



участки длиной 1 мм, очищенные от изолирующего покрытия. Для улучшения фиксации электрода в мышце справа и слева от зачищенного места на проволоке завязывали специальные петли, за которые он атравматической иглой пришивался к диафрагме. Свободные концы проволоки выводили на голову животного в соединительную фишку из фторопласта. Животным второй группы аналогичную операцию производили в день опыта, кроме того, у части из них аналогичные электроды вшивали в наружные межреберные мышцы.

Миограмму дыхательных мышц регистрировали и обрабатывали ранее описанным методом [2], анализировали огибающую миограммы и скорость изменения огибающей. Вдох характеризовали максимальным отклонением огибающей ( $\text{ИАДМ}_{\text{пик}}$ ), а также средней ( $\text{ИАДМ}/T_I$ ) и максимальной ( $d\text{АН}/dt_{\text{макс}}$ ) скоростями ее нарастания. Длительность вдоха ( $T_I$ ) определяли как время нарастания огибающей вплоть до ее резкого снижения. Максимальная скорость снижения огибающей ( $-d\text{АН}/dt_{\text{макс}}$ ) отражала интенсивность позднеинспираторного торможения, время снижения огибающей — длительность постинспираторной фазы ( $T_{PI}$ ), а экспираторная пауза на ЭМГ диафрагмы — длительность активного выдоха ( $T_B$ ). Определяли также длительность всего дыхательного цикла ( $T_T$ ).

У животных третьей группы (бодрствующие кролики) исследовали реакцию на гиперкапнию ( $n=8$ ). Животное (с предварительно вживленными электродами) помещали в камеру вместимостью 360 л, снабженную терморегулирующим устройством. Исследуемые параметры регистрировали после дыхания воздухом и гиперкапнической (6 %  $\text{CO}_2$  в воздухе) смесью в течение 3 мин.

Все данные обрабатывали статистически. Достоверность различия параметров при нормо- и гиперкапнии, а также при бодрствовании и наркозе определяли по критерию Стьюдента — Фишера.

## Результаты и их обсуждение

В табл. 1 представлены параметры дыхательного цикла бодрствующих кроликов при дыхании нормо- и гиперкапнической смесями. Гиперкапния вызывала повышение максимального уровня и максимальной ско-

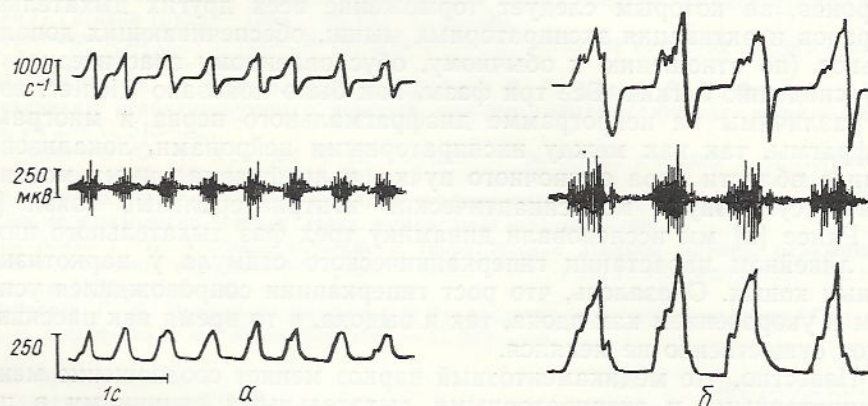


Рис. 1. Электромиограмма (ЭМГ) диафрагмы бодрствующих кроликов:

а — нормокапния; б — гиперкапния,  $P_{\text{CO}_2}$  — 46 мм рт. ст. (61,3 гПа). На этом и последующих рисунках по середине — ЭМГ внизу — запись ее огибающей, сверху — запись скорости изменения огибающей.

рости нарастания активности диафрагмы. Средняя скорость существенно не менялась. Длительность вдоха увеличивалась более чем в 1,5 раза. Еще более выражено увеличивалось позднеинспираторное торможение (максимальная скорость снижения огибающей). Выявлялась тенденция к удлинению постинспираторной фазы и активного выдоха. Достоверно удлинялся весь дыхательный цикл. Миограмма диафрагмы бодрствующего животного при дыхании нормо- (а) и гиперкапнической (б) смесью показана на рис. 1.

В табл. 2 приведены параметры дыхательного цикла бодрствующих и наркотизированных кроликов. Нембуталовый наркоз резко снижал максимальный уровень и особенно сильно среднюю скорость на-



растания огибающей миограммы диафрагмы, в то время как вдох удлинялся почти в 1,5 раза. Не обнаружены достоверные изменения максимальной скорости нарастания, интенсивности позднейнспираторного торможения и длительности постинспираторной фазы. Длительность активного выдоха возросла более чем в 5 раз, а всего дыхательного цикла (главным образом, за счет фазы активного выдоха) — более чем в 3 раза. Миограмма диафрагмы бодрствующего (а) и наркотизированного (б) кроликов показана на рис. 2.

В настоящее время известно [3, 4], что нейроны  $R_{\alpha}$  и нейроны  $R_{\beta}$ , ранее считавшиеся проприобульбарными, посылают свои аксоны не только к мотонейронам диафрагмы, но и к мотонейронам наружных меж-

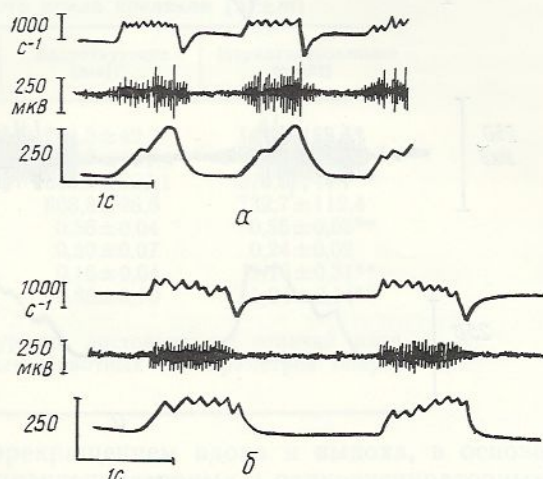


Рис. 2. Электромиограмма диафрагмы бодрствующих (а) и наркотизированных (б) кроликов.

реберных мышц. Поэтому можно предположить, что динамика миограммы наружных межреберных мышц должна совпадать с трехфазным изменением активности диафрагмы. Однако оказалось, что у наркотизированных кроликов нарастание активности наружных межреберных мышц заканчивается раньше, а постинспираторное снижение ее происходит более полого, чем в диафрагме (рис. 3). Такое различие может быть связано со структурно-функциональными особенностями дыхательных мотонейронов грудных отделов спинного мозга, которые получают дополнительные проекции от нейронов коры мозжечка и больших полушарий и сложным образом взаимодействуют с экспираторными мотонейронами тех же сегментов [1]. Оказалось, что у бодрствующих кроликов в ответ на гиперкапнию развивается видоспецифическая

Таблица 1. Влияние гиперкапнии ( $P_{CO_2}$  составляет 46 мм рт. ст. или 61,3 гПа) на параметры дыхательного цикла ( $M \pm m$ ) бодрствующих кроликов ( $n=8$ )

| Параметры                                  | Нормокапния (контроль) | Гиперкапния*                    |
|--------------------------------------------|------------------------|---------------------------------|
| ИАДМ <sup>пик</sup> , 1                    | 361,2±93,3             | 887,2±380,0<br>(188,0±29,9**)   |
| dАДМ/dt <sub>макс</sub> , c <sup>-1</sup>  | 1297,2±373,1           | 2723,8±1023,9<br>(186,5±21,5**) |
| ИАДМ/T <sub>I</sub> , c <sup>-1</sup>      | 1743,0±562,1           | 2336,3±830,6<br>(124,7±15,5)    |
| —dАДН/dt <sub>макс</sub> , c <sup>-1</sup> | 816,0±218,2            | 2333,2±879,1<br>(247,2±37,9**)  |
| T <sub>I</sub> , c                         | 0,29±0,01              | 0,45±0,07*<br>(165,2±13,7**)    |
| T <sub>PI</sub> , c                        | 0,31±0,09              | 0,45±0,08<br>(146,4±25,3)       |
| T <sub>E</sub> , c                         | 0,15±0,08              | 0,26±0,09<br>(121,1±18,5)       |
| T <sub>T</sub> , c                         | 0,73±0,20              | 1,17±0,20<br>(162,3±15,1**)     |

\* В этой графе под абсолютными значениями параметров в скобках приведены относительные значения (% контроля), определенные парным методом. \*\* Достоверное (с уровнем  $P < 0,05$ ) отличие от контроля.



реакция, связанная с урежением, а не учащением дыхания (такой же эффект наблюдали Maskrey и Nicol [12]). Усиление генерирования центральной инспираторной активности и сопутствующее ему увеличение дыхательных объемов в данном случае сопровождается не укороче-

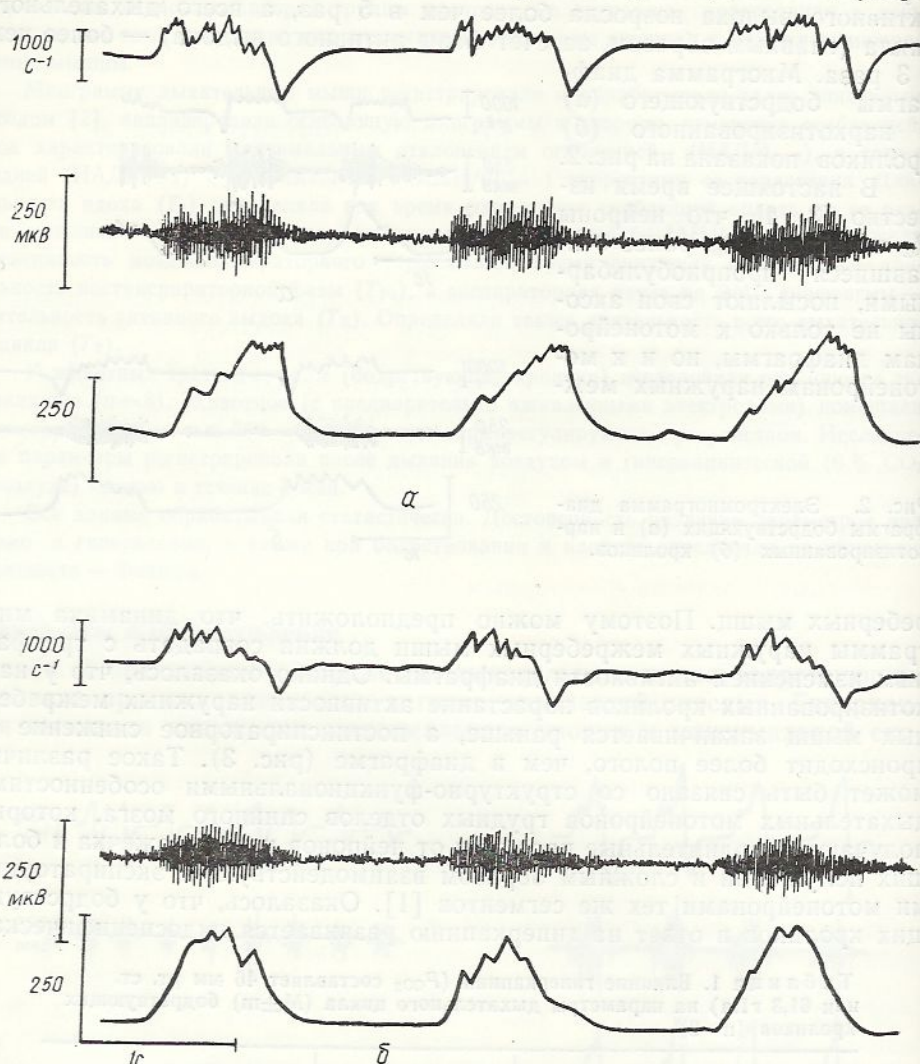


Рис. 3. Электромиограмма диафрагмы (а) и межреберных мышц (б) наркотизированных кроликов.

чением, а удлинением вдоха и выдоха. Можно предположить, что у бодрствующих кроликов на фоне гиперкапнии отсутствует проэкспираторное влияние рецепторов растяжения легких и проинспираторное влияние ирритантных рецепторов. Это подтверждает и тенденция к удлинению постинспираторной фазы, так как мы обнаружили, что у наркотизированных кошек выключение афферентной системы легких значительно удлиняет эту фазу [2].

Итак, у бодрствующих кроликов гиперкапния одновременно усиливает генерирование центральной инспираторной активности и отодвигает момент включения механизмов прекращения вдоха и выдоха. У наркотизированных кроликов (по сравнению с бодрствующими) резко угнетается генерирование центральной инспираторной активности, а также удлинение вдоха и особенно активного выдоха. Длительность постинспираторной фазы и интенсивность позднеинспираторного торможения при этом не меняется. Меньшая устойчивость к действию нем-



буталовой анестезии инспираторных нейронов продолговатого мозга подтверждается и другими авторами [9, 10].

Таким образом, у кроликов гиперкапния и наркоз разнонаправленно влияют на генератор центральной инспираторной активности, но однонаправленно — на механизмы, обеспечивающие смену дыхательных

Т а б л и ц а 2. Влияние медикаментозного наркоза на параметры дыхательного цикла кроликов ( $M \pm m$ )

| Параметры                                  | Бодрствующие<br>(n=17) | Наркотизированные<br>(n=21) |
|--------------------------------------------|------------------------|-----------------------------|
| ИАДМ <sub>шик</sub> , l                    | 244,3 ± 42,3           | 144,9 ± 23,5*               |
| dАДМ/dt <sub>макс</sub> , с <sup>-1</sup>  | 920,9 ± 191,4          | 847,2 ± 156,6               |
| ИАДМ/T <sub>I</sub> , с <sup>-1</sup>      | 1080,0 ± 297,1         | 270,9 ± 45,7**              |
| -dАДН/dt <sub>макс</sub> , с <sup>-1</sup> | 608,8 ± 98,6           | 732,7 ± 112,4               |
| T <sub>I</sub> , с                         | 0,36 ± 0,04            | 0,55 ± 0,03**               |
| T <sub>PI</sub> , с                        | 0,30 ± 0,07            | 0,24 ± 0,02                 |
| T <sub>E</sub> , с                         | 0,16 ± 0,04            | 1,16 ± 0,31**               |
| T <sub>T</sub> , с                         | 0,80 ± 0,10            | 1,94 ± 0,14**               |

\* P < 0,05; \*\* P < 0,01 (уровни достоверности отличий параметров наркотизированных животных от параметров бодрствующих).

фаз. Процессы, связанные с прекращением вдоха и выдоха, в основе которых лежит активность позднейнспираторных и раннейнспираторных нейронов позаободного ядра [11] соответственно значительно меньше связаны с процессами, вызывающими генерирование центральной инспираторной активности, чем это считали ранее [6, 8].

# THE EFFECT OF HYPERCAPNIA AND MEDICAMENTAL ANESTHESIA ON THE RESPIRATORY CYCLE PHASES IN RABBITS

N. Z. Klyueva, O. A. Filko

Hypercapnia in conscious rabbits increases the central inspiratory activity and duration of inspiration, postinspiratory phase and active expiration. Nembutal anesthesia strongly depresses the central inspiratory activity, with significant lengthening of inspiration and active expiration. These factors produce different reactions of the central inspiratory activity and similar changes in the inspiratory and expiratory duration. Thereby it is suggested that respiratory phase-switching mechanisms less depend on the generator of the central inspiratory activity, as it has been supposed earlier.

I P. Pavlov Institute of Physiology,  
Academy of Sciences of the USSR, Leningrad

1. Кедер-Степанова И. А. О дыхательных нейронах // Физиология дыхания.— Л.: Наука.— С. 218—256.
2. Ключева Н. З., Филько О. А. Влияние гиперкапнического стимула на постинспираторную фазу дыхательного цикла у наркотизированных кошек // Физиол. журн. СССР.— 1985.— 71, № 10.— С. 1258—1263.
3. Averil D. B., Cameron W. E., Berger A. J. Monosynaptic excitation of dorsal medullary respiratory neurons by slowly adapting pulmonary stretch receptors // J. Neurophysiology.— 1984.— 52, N 4.— P. 771—785.
4. Berger A. J. Dorsal respiratory group neurons in the medulla of cat: spinal projections, responses to lung inflation and superior laryngeal nerve stimulation // Brain Res.— 1977.— 135.— P. 231—254.
5. Biachi A. L., Barillot J. C. Effect of anesthesia on activity patterns of respiratory neurons // Regulation of respiration during sleep and anesthesia.— New York; London.— 1978.— P. 17—22.
6. Bradley G. W. Control of breathing pattern // Int. Rev. Physiol. Respirat. Physiol.— 1977.— 2.— P. 185—217.
7. Cohen M. I., Feldman J. L. Discharge properties of dorsal medullary inspiratory neurons; relation to pulmonary afferent and phrenic efferent discharge // J. Neurophysiol.— 1984.— 51, N 4.— P. 753—766.
8. Euler C. von. The functional organization of the phase-switching mechanisms // Fed. Proc.— 1977.— 36, N 10.— P. 2375—2380.



9. Hugelin A. Regulation effects of nembutal anesthesia on brain stem respiratory neurons // Regulation of respiration during sleep and anesthesia.— New York; London, 1978.— P. 5—15.
10. Karczewski W. A., Budzinska K., Naslonska E. et al. Rate of rise of inspiration at various levels of CNS excitability // Ibid.— P. 23—33.
11. Long S. E., Duffin J. The medullary respiratory neurons: a review // Can. J. Physiol. Pharmacol.— 1984.— 62.— P. 161—182.
12. Maskrey M., Nichol S. C. The respiratory frequency response to carbon dioxide inhalation in conscious rabbits // J. Physiol.— 1980.— 301.— P. 49—58.
13. Richter D. W. Generation and maintenance of the respiratory rhythm // J. Exp. Biol.— 1982.— 100, N 1.— P. 93—108.
14. Richter D. W., Ballantyne D. A three-phase theory about the basic respiratory pattern generator // Central neurone environment control in system of breathing.— Berlin, 1983.— P. 164—175.

Институт физиологии им. И. П. Павлова  
АН СССР, Ленинград

Поступила 31.03.86

УДК 616.24:616.015.6.001.6

## Сурфактантная система легкого у крыс с дефицитом витамина А

О. А. Яковлева

Механизмы физиологической регуляции сурфактантной системы легкого связаны с участием нейро-эндокринных медиаторов, интенсивностью кровотока в легком, поступлением к нему предшественников сурфактантов, клеточными реакциями фагоцитоза и действием других экзо- и эндогенных факторов. В ряду последних такие важные факторы-нутриенты, как жирорастворимые витамины, не упоминаются. Между тем знание механизмов влияния витаминов на сурфактанты легкого порождает потенциальную возможность целенаправленного корректирующего восстановления этой системы в патологических условиях.

Формирование сурфактантов легкого в альвеолоцитах II типа представляет собой ступенчатый процесс, включающий синтез липидов и белков в мембранах эндоплазматического ретикулума, транспорт их по комплексу Гольджи, накопление в ламеллярных тельцах цитоплазмы и секрецию на альвеолярную поверхность с помощью белка-носителя (выведение по мерокриновому типу). Эти последовательные этапы осуществляются с участием плазматической мембраны и мембраны внутриклеточных органелл. Логично предположить, что мембранотропные средства могут регулировать физиологическое состояние сурфактантной системы легкого. Учитывая биологические функции витамина А, в частности его участие в росте и дифференцировке эпителиальных структур, влияние на иммунологический статус, секрецию слизи, первичным объектом действия витамина считают биологические мембраны. На них он оказывает модифицирующее влияние, выполняя роль эффекторного регулятора структуры и функции мембран [1, 6, 11]. Моделирование различной обеспеченности витамином А, следовательно, можно рассматривать как доступный инструмент для изучения метаболизма мембранных белково-липидных комплексов сурфактантов легкого. Отсутствие данных о влиянии витамина А на сурфактантную систему побудило нас провести экспериментальное исследование с целью изучить влияние дефицита витамина А на секрецию поверхностно-активных веществ в легком.

### Методика

Эксперименты проведены на 70 крысах-самцах линии Вистар, исходная масса тела которых составляла 60—80 г. В контрольную группу входило 35 (из 70) животных. Экспериментальный А-гиповитаминоз вызывали содержанием крыс в течение 10—12 нед на полусинтетической диете, лишенной ретинола [7]. Декапитацию крыс проводили под



легким эфирным наркозом. Содержание витамина А в печени определяли с помощью реакции взаимодействия белка гомогената печени с трифторуксусной кислотой. Критерием оценки обеспеченности организма витамином служило массовое его отношение к белку, которое у ретинолдефицитных крыс составляло  $0,068 \text{ мкг/мг} \pm 0,04 \text{ мкг/мг}$ , а у крыс контрольной группы —  $0,44 \text{ мкг/мг} \pm 0,02 \text{ мкг/мг}$  ( $P < 0,001$ ). Клиническими симптомами экспериментального гиповитаминоза считали снижение аппетита, отставание в росте, развитие конъюнктивита и ксерофтальмии. В легком крыс бронхоальвеолярный лаваж (БАЛ) проводили 0,9 %-ным раствором хлорида натрия, объем которого составлял десятикратное произведение от умножения массы легкого на массу трахеи, чем достигалась однородность количественных параметров жидкости БАЛ. В смывах, гомогенатах и фракциях микросом легкого определяли содержание общих фосфолипидов, общих липидов [8], белка [4].

## Результаты и их обсуждение

Результаты исследования приведены в таблице. Развитие гиповитаминоза А сопровождалось значительным снижением содержания фосфолипидов в жидкости БАЛ, составляя только 63,9 % его значения в контрольной группе крыс ( $P < 0,001$ ). Предстояло выяснить, связаны ли эти сдвиги с изменением синтеза липидов, происходящего в тканях легкого. Оказалось, что содержание фосфолипидов в структурных фракциях ткани легкого при гиповитаминозе А увеличивалось. В гомогенатах ткани, например, оно достигало 120 % содержания при нормальной обеспеченности этим витамином ( $< 0,05$ ). Такие изменения фосфолипидов сочетались и с возрастанием содержания общих липидов в гомогенатах до 117,6 % ( $P < 0,05$ ). Во фракции микросом и постядерной фракции содержание фосфолипидов также характеризовалось тенденцией к увеличению.

У ретинолдефицитных крыс содержание белка в жидкости БАЛ не изменялось. В гомогенатах тканей при гиповитаминозе А аналогично количественному изменению фосфолипидов и липидов наблюдалась тенденция к повышению содержания белка. Во фракции микросом его содержание достигало 120,8 % значения при нормальной обеспеченности витамином ( $P < 0,05$ ).

Таким образом, при дефиците витамина А, кроме жидкости БАЛ, где содержание фосфолипидов снижалось, в тканях легкого увеличивалось содержание фосфолипидов, липидов и белка.

Конкретные точки приложения ретинола в механизме его влияния на метаболизм липидов противоречиво представлены в литературе. При дефиците витамина А и белка показаны изменения жирнокислотного состава ядерной фракции печени и почек крыс с увеличением содержания фосфолипидов и глицеридов [5]. Содержание сывороточных липидов при дефиците витамина А также может значительно изменяться: содержание триглицеридов падает до 20 % их нормы за счет десятикратного подавления липопротеидов низкой плотности, хиломикронов; наблюдается и выраженное (до 40 % нормы) падение содержания

Содержание фосфолипидов, общих липидов и белка в легком у крыс при экспериментальном гиповитаминозе А ( $M \pm m$ ), мг/г

| Исследуемая проба легкого | Норма витамина А      | Дефицит витамина А    | P         |
|---------------------------|-----------------------|-----------------------|-----------|
| Жидкость БАЛ              |                       |                       |           |
| Фосфолипиды               | $2,11 \pm 0,13$ (35)  | $1,33 \pm 0,13$ (35)  | $< 0,001$ |
| Белки                     | $52,39 \pm 8,17$ (25) | $54,04 \pm 7,31$ (25) | $< 0,50$  |
| Гомогенат ткани           |                       |                       |           |
| Фосфолипиды               | $8,63 \pm 0,61$ (15)  | $10,37 \pm 0,54$ (15) | $< 0,05$  |
| Общие липиды              | $6,46 \pm 0,28$ (15)  | $7,61 \pm 0,32$ (15)  | $< 0,05$  |
| Белки                     | $76,02 \pm 2,10$ (25) | $82,59 \pm 2,72$ (25) | $< 0,10$  |
| Микросомы                 |                       |                       |           |
| Фосфолипиды               | $0,64 \pm 0,09$ (10)  | $7,75 \pm 0,35$ (10)  | $< 0,10$  |
| Белки                     | $6,43 \pm 0,46$ (10)  | $0,81 \pm 0,13$ (10)  | $< 0,05$  |



липопротеидов высокой плотности; воздействие на катаболизм липопротеидов может осуществляться через влияние на гликопротеидные частицы их апопротеидов С и Е с учетом роли витамина А в обмене гликопротеидных комплексов [10, 11]. Сложные влияния ретинола на печень обусловлены изменением молекулярных разновидностей фосфолипидов и скоростей их обмена: ретинол стимулирует секрецию гепатоцитами фосфолипидов с большей метаболической активностью (моно- и диеновые фосфатидилхолины) и угнетает — с замедленным обменом (тетра- и гексаеновые), которые формируют более стабильные мембраны [9]. Ретиноиды играют важную роль в метаболизме мембранных фосфолипидов через снижение активности фосфолипазы  $A_1$  и  $A_2$  при гиповитаминозе и возрастание активности фосфолипазы  $A_2$  при гипервитаминозе [3].

Таким образом, среди механизмов влияния ретинола на липиды можно выделить его «вмешательство» в обмен жирных кислот, состав фосфолипидных фракций, липопротеидов, изменение активности фосфолипаз и других ферментов липогенеза. По-видимому, полученные нами противоположно направленные сдвиги, связанные с уменьшением содержания фосфолипидов сурфактантов в просвете альвеол и его увеличением в субклеточных фракциях легкого могут отражать нарушение секреции синтезированных фосфолипидов из клеток. В этом, вероятно, «повинны» как измененные при дефиците витамина А жирнокислотный состав и свойства плазматической мембраны, блокирующие выведение сурфактантов из пневмоцитов на альвеолярную поверхность, так и замедленное обновление фосфолипидов в клеточных структурах легкого, вызванное снижением активности фосфолипаз. Не исключено, что дефицит витамина А приводит к нарушению гликозилирования белкового компонента сурфактанта, вследствие чего затрудняется транспорт сурфактанта с измененными физико-химическими свойствами.

Что касается увеличения белка в структурах ткани легкого, то результаты, полученные нами, не противоречат наблюдениям о возможности увеличения активности процессов синтеза в структурах ткани других органов при изменении содержания витамина А. Так, в ткани железистого желудка птиц дефицит ретинола вызывает гипертрофию желудка, удвоение содержания РНК и ДНК в сочетании с некоординированным ростом органелл, нарушением дифференцировки клеток и межклеточных взаимодействий. По теории Аллисона, лабилизация витамином А лизосомальных мембран разрушает ферментами лизосом белковый репрессор митозов, тормозящий в норме процессы синтеза в рибосомах, с последующим его усилением [2].

Таким образом, проведенное исследование на модели дефицита витамина А у крыс иллюстрирует сложные механизмы взаимодействия витамина с сурфактантной системой легкого: изменение внутриклеточного синтеза белка и липидов, нарушение транспорта фосфолипидов из клеток на альвеолярную поверхность.

#### THE SURFACTANT LUNG SYSTEM IN THE VITAMIN A-DEFICIENT RATS

O. A. Yakovleva

The model A-hypovitaminosis has been developed in the experiment with 70 male-rats. The content of phospholipids, general lipids and proteins has been studied in the liquid phase of bronchoalveolar lavage, in homogenates and microsomes of the lung tissue. The following results are obtained: a pronounced decrease in the content of phospholipids in the bronchoalveolar lavage with a simultaneous increase of the phospholipid content in the lung structures and the content of general lipids in homogenates and growth of proteins in homogenates and microsomes. It is supposed that cross-directed changes of the phospholipid content in the lavage and lung tissue are the results of deteriorations in the phospholipid transport from pneumocytes to the surface of alveoli.

N. I. Pirogov Medical Institute, Ministry of Public Health of the Ukrainian SSR, Vinnitsa



1. Афанасьев Ю. И., Поздριν В. И. Популяционно-клеточные механизмы действия витамина А // Успехи соврем. биологии.— 1983.—95, вып. 3.— С. 358—372.
2. Душейко А. А. Биологическая функция витамина А // Укр. биохим. журн.— 1980.—52, № 3.— С. 387—396.
3. Конь И. Я. Исследование механизмов системного действия витамина А // Теоретические и клинические аспекты науки о питании.— М., 1983.— Т. 4.— С. 77—91.
4. Кочетков Г. А. Практическое руководство по энзимологии.— М.: Высш. шк., 1980.— 272 с.
5. Таукеев С. Т. Влияние качественного и количественного дефицита пищевого белка и гиповитаминоза А на некоторые стороны структурно-функциональной характеристики ядер клеток печени и почек // Актуальные вопросы проблемы питания.— Алма-Ата, 1982.— С. 96—100.
6. Халмурадов А. Г., Тоцкий В. Н., Чаговец Р. В. Транспорт жирорастворимых витаминов.— Киев: Наук. думка, 1980.—213 с.
7. Экспериментальная витаминология: Справочное руководство / Под ред. Ю. М. Островского.— Минск: Наука и техника, 1979.—552 с.
8. Stewart J. Ch. Colorimetric determination of phospholipids with ammonium ferri-thiocyanate // Anal. Biochem.— 1980.—104, N 1.— P. 10—14.
9. Ram G. C., Misra U. K. Metabolism of subfraction of phosphatidyl choline and phosphatidyl ethanolamine of liver and plasma rats given retinol and phenobarbital // Indian J. Biochem. and Biophys.— 1980.—17, N 1.— P. 51—55.
10. Weber F. Biochemical mechanisms of vitamin A action // Proc. Nutr. Soc.— 1983.—42, N 1.— P. 31—41.
11. Wolf G., Kiorpes T. C., Masushige S. et al. Recent evidence for the participation of vitamin A in glycoprotein synthesis // Fed. Proc.— 1979.—38.— P. 2540—2543.

Винниц. мед. ин-т им. Н. И. Пирогова  
М-ва здравоохранения УССР

Поступила 10.02.86

УДК 547.915:611.24:612.017+616—031

## Биохимические аспекты регионарной неравномерности функций легкого

М. А. Хасина, Ю. Ф. Зуев

Регионарность легочных функций традиционно связывают с морфо-анатомическими и физиологическими особенностями отдельных долей легкого (особенностями гемодинамики, перфузии и вентиляции, ориентации в гравитационном поле Земли) [3, 4, 7, 14]. Однако традиция морфо-анатомического и физиологического исследований регионарных функций легкого не учитывала взаимодействия биохимических факторов (постулировалась регионарная биохимическая однородность легкого). Усилиями многих исследователей показана существенная роль легкого в системе метаболизма, особенно метаболизма липидов и сурфактантов [2, 9, 15]. Но множество изучаемых сторон метаболизма легкого не включало в себя аспект неравномерности легочных функций с отчетливо выраженной долевой топографией [4].

Мы поставили задачу исследовать фосфолипидный состав отдельных долей легкого человека и на основе полученных результатов обсудить возможную роль липидов в реализации регионарной неравномерности легочных функций.

### Методика

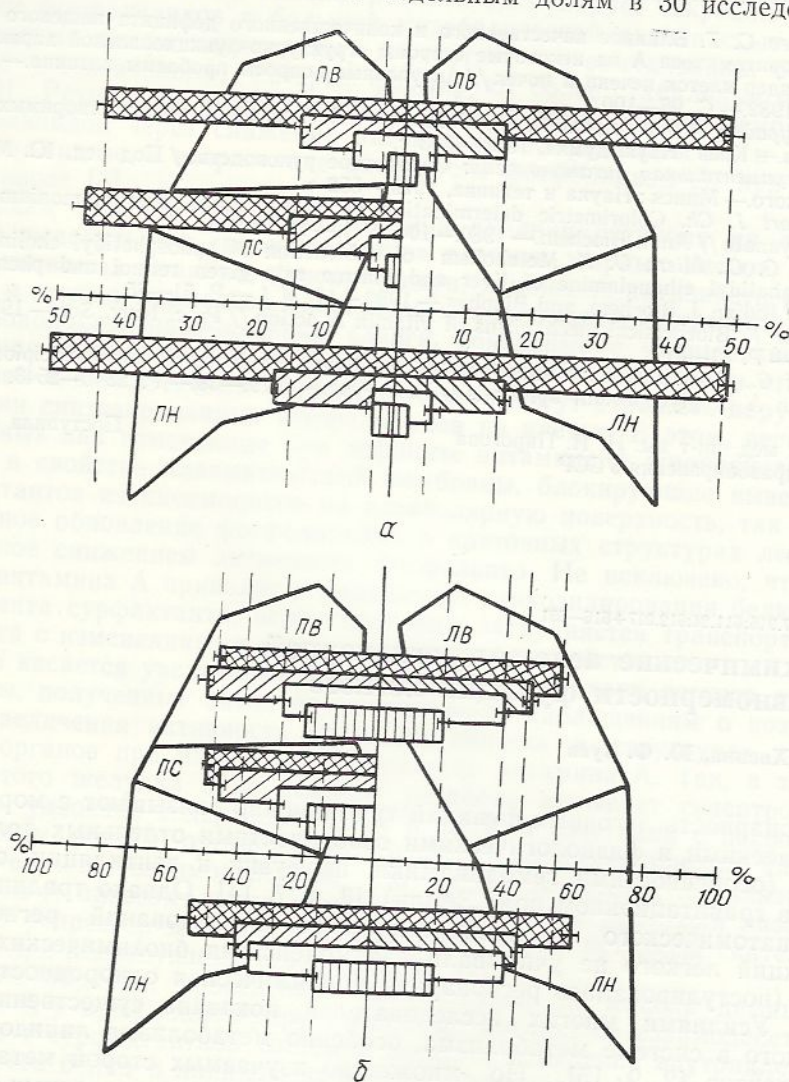
Исследовали легкое человека. Материал брали в течение 1 сут (не позднее) после морфологического заключения о нормальном состоянии легкого у каждого из 30 погибших от несчастного случая в зимний период. Возраст погибших составлял от 20 до 40 лет.

Липиды экстрагировали из паренхимы долей легкого по Folch [22]. Фосфолипиды (ФЛ) выделяли из экстрактов осаждением холодным ацетоном [6] и разделяли на фракции методом двухмерной микротонкослойной хроматографии на силикагеле марки КСК. Состав фракций ФЛ определяли спектрофотометрически [30], жирных кислот (ЖК) — методом газо-жидкостной хроматографии.



## Результаты и их обсуждение

В подтверждение известных взглядов на внутривидовую изменчивость и биохимическую индивидуальность организмов [17] выявлено индивидуальное неравномерное распределение компонентов фосфолипидного и жирнокислотного составов по отдельным долям в 30 исследованных



Региональная неравномерность состава общих фосфолипидов в легком человека (в пяти сходных случаях): а — по фосфолипидам (перекрестно заштрихованный участок — фосфатидилхолин; косо заштрихованный участок — сфингомиелин, вертикально заштрихованный участок — лизофосфатидилхолин, незаштрихованный участок — фосфатидилсерин); б — по жирным кислотам (перекрестно заштрихованный участок — насыщенные, косо заштрихованный участок — ненасыщенные, вертикально заштрихованный участок — полиненасыщенные кислоты, незаштрихованный участок — пальмитиновая кислота). Пунктиром обозначены минимальные уровни компонентов состава ПВ, ПС, ПН — правые верхняя, средняя, нижняя и ЛВ, ЛН — левые верхняя, нижняя доли легкого соответственно.

случаях. Однако в данной выборке оказалось возможным выделить группу, состоящую из 5 человек, с относительно сходным распределением по долям ФЛ и ЖК.

Наиболее отчетливо выражена неравномерность распределения фосфатидилхолина (ФХ) (рисунок, а), особенно между правой нижней (ПН) и правой верхней (ПВ) долями легкого, где содержится соответственно 51 и 45 % ( $P < 0,01$ ) ФХ. Аналогично распределены лизофосфатидилхолин и сфингомиелин, которых соответственно на 1 и 2 % больше в ПН доле, чем в ПВ. Фосфатидилсерина больше в ПВ доле (7 %),



чем — в ПН (3 %). В составе ЖК общих ФЛ также обнаружены существенные различия распределения по долям (см. рисунок, б).

Значительно отличается содержание пальмитиновой кислоты ( $C_{16:0}$ ) в ПВ доли от содержания в ЛН (до 9,5 %). Оно соответствует содержанию в долях ФХ и сфингомиелина, что свидетельствует о насыщенности последних ацильными радикалами пальмитиновой кислоты. Сумма полиеновых ЖК в ПН и ЛН долях по сравнению с их суммой в соответствующих верхних долях — минимальна и составляет 19,2 и 17,2 %. В зависимости от распределения по долям пальмитиновой кислоты и полиеновых ЖК распределены суммы насыщенных (НЖК) и ненасыщенных (ННЖК) жирных кислот (см. рисунок, б): относительное содержание НЖК составляет в ПВ доле 48,3 %, а в ПН и ЛН долях 55,8 и 56,7 % соответственно, ННЖК — в ПВ доле 51,1 %, а в ПН и ЛН долях 42,6 и 42,5 % соответственно.

В связи с рассмотренными особенностями распределения ФЛ и ЖК в долях легкого важно напомнить об установленной ранее морфологической специализации обмена липидов в легочной ткани [25]. Было показано, что преобладающее количество насыщенных ФЛ локализуется в альвеолярном эпителии, месте синтеза сурфактанта [18], который в виде дипальмитоилфосфатидилхолина связывает основной объем вводимой меченой пальмитиновой кислоты [20, 28]. Поэтому можно предположить, что в исследованных нами 5 случаях нижние доли легкого содержат большее количество сурфактанта, чем — верхние.

Известно, что увеличение синтеза сурфактанта сопряжено с адаптивной функцией сурфактантной системы [13]. Согласно этому нижние доли должны иметь более выраженную адаптацию к факторам, обусловленным особенностями регионарной вентиляции легких [4]. В нижних долях чаще возникают воспалительные процессы [5, 13].

Жирнокислотный состав ( $M \pm m$ ) общих фосфолипидов в ткани, изолированной из различных долей легкого погибших людей, %

| Жирные кислоты        | Доля легкого |          |          |          |          |
|-----------------------|--------------|----------|----------|----------|----------|
|                       | правая       |          |          | левая    |          |
|                       | верхняя      | средняя  | нижняя   | верхняя  | нижняя   |
| <b>Пальмитиновые</b>  |              |          |          |          |          |
| Исследованный случай: |              |          |          |          |          |
| 1-й                   | 41 ± 1       | 51 ± 2   | 45 ± 1   | 41 ± 1   | 48 ± 1   |
| 2-й                   | 35 ± 1       | 34 ± 1   | 35 ± 1   | 36 ± 1   | 37 ± 1   |
| 3-й                   | 38 ± 1       | 33 ± 1   | 33 ± 1   | 48 ± 1   | 41 ± 1   |
| 4-й                   | 39 ± 1       | 35 ± 1   | 39 ± 1   | 41 ± 1   | 39 ± 1   |
| 5-й                   | 40 ± 1       | 42 ± 1   | 42 ± 1   | 40 ± 1   | 41 ± 1   |
| 6-й                   | 41 ± 1       | 40 ± 1   | 41 ± 1   | 40 ± 1   | 42 ± 1   |
| 7-й                   | 39 ± 1       | 38 ± 1   | 40 ± 1   | 39 ± 1   | 34 ± 1   |
| <b>Насыщенные</b>     |              |          |          |          |          |
| Исследованный случай: |              |          |          |          |          |
| 1-й                   | 58 ± 2       | 64 ± 2   | 61 ± 2   | 57 ± 2   | 63 ± 2   |
| 2-й                   | 54 ± 2       | 51 ± 2   | 52 ± 2   | 53 ± 2   | 55 ± 2   |
| 3-й                   | 58 ± 2       | 53 ± 2   | 55 ± 2   | 66 ± 2   | 61 ± 2   |
| 4-й                   | 56 ± 2       | 57 ± 2   | 58 ± 2   | 58 ± 2   | 59 ± 2   |
| 5-й                   | 57 ± 2       | 59 ± 2   | 58 ± 2   | 57 ± 2   | 59 ± 2   |
| 6-й                   | 57 ± 2       | 55 ± 2   | 58 ± 2   | 56 ± 2   | 57 ± 2   |
| 7-й                   | 53 ± 2       | 52 ± 2   | 54 ± 2   | 54 ± 2   | 50 ± 2   |
| <b>Полиеновые</b>     |              |          |          |          |          |
| Исследованный случай: |              |          |          |          |          |
| 1-й                   | 20 ± 0,7     | 14 ± 0,5 | 16 ± 0,5 | 19 ± 0,6 | 15 ± 0,5 |
| 2-й                   | 25 ± 0,9     | 23 ± 0,8 | 23 ± 0,8 | 23 ± 0,8 | 22 ± 0,7 |
| 3-й                   | 20 ± 0,7     | 22 ± 0,7 | 23 ± 0,8 | 16 ± 0,5 | 19 ± 0,6 |
| 4-й                   | 21 ± 0,7     | 20 ± 0,7 | 20 ± 0,7 | 20 ± 0,7 | 20 ± 0,7 |
| 5-й                   | 19 ± 0,6     | 20 ± 0,7 | 21 ± 0,7 | 21 ± 0,7 | 20 ± 0,7 |
| 6-й                   | 16 ± 0,5     | 19 ± 0,6 | 18 ± 0,6 | 19 ± 0,6 | 16 ± 0,5 |
| 7-й                   | 20 ± 0,7     | 18 ± 0,6 | 20 ± 0,7 | 21 ± 0,7 | 23 ± 0,8 |

Примечание. Число проб (n) в каждом исследованном случае составляет 3.



Поэтому, в нашем случае, сравнительно меньшая насыщенность ЖК в нижних долях при определенных обстоятельствах может рассматриваться как условие, снижающее резистентность легочной ткани, так как мера насыщенности мембранных ФЛ — один из важных факторов регуляции метаболизма клеток [8, 18, 27].

Принимая это во внимание, мы полагаем, что оценить адаптивную роль изменений состава ФЛ можно лишь по отношению к конкретным условиям. Это положение подтверждается экологическими исследованиями и клиническими наблюдениями [1, 5, 8, 11, 18, 27]. Установлено, что усиленная вентиляция легких, как правило, ведет к увеличению количества сурфактанта в легких [21]. Подобное явление было отмечено при изучении легкого у людей, адаптированных к условиям Крайнего Севера. В нормальном легком этих людей установлена повышенная поверхностная активность и отмечен более высокий процент заболеваемости [1, 11]. Существует мнение, что это связано с перенапряжением адаптации, ее «срывом», в условиях постоянного и длительного воздействия экстремальных факторов [13].

Наряду с рассмотренными регионарными особенностями липидного состава легкого в группе, состоящей из 5 человек (которая, видимо, является доминирующей), мы получили иные типы распределения составов ЖК по долям в других случаях (таблица). При индивидуальности распределения ЖК в легком каждого человека можно отметить, что распределение преимущественно определяется содержанием пальмитиновой кислоты и суммой полиеновых ЖК.

На основании рассмотренных групповых и индивидуальных регионарных особенностей состава легкого разных людей можно предположить, что с этими особенностями может быть связана неравномерность функций легкого и индивидуальный характер локализации патологии. Это тем более вероятно, что функциональная роль липидов широко показана в современной литературе. Так, описаны роль ФЛ плазматических мембран печени и сердца крыс в реализации эффекта тиреоидных гормонов на активность аденилатциклазы [16], нарушение синтеза простагландинов [ПГ] в связи с изменением состава ЖК липидов крови при заболеваниях печени [10], состояние уровня ПГ в плазме больных с острой эмболией легкого (по мнению авторов, ПГ и простагландин осуществляют функцию регуляторов фибринолитической активности и нарушенного соотношения вентиляции и перфузии легких [26]), действие ПГ на бронхиальную систему [24]. Для легкого как органа высокой метаболической активности липидов подобные функции являются более специфичными, и в силу различий в составе ФЛ и ЖК могут быть не одинаково выражены в отдельных долях.

Таким образом, результаты исследований подтверждают биохимическую неоднородность долей легких и индивидуальность липидного состава отдельных долей у каждого человека, и вместе с тем при наличии сходных групп дают возможность выделить некоторые закономерности. Все это позволяет восполнить недостаток в биохимической оценке физиологических фактов и результатов клинических наблюдений регионарной неравномерности функций легкого.

#### BIOCHEMICAL ASPECTS OF THE REGIONAL INHOMOGENEITY OF THE LUNG FUNCTIONS

M. A. Khasina, Yu. F. Zuev

Composition of fatty acids (FA) in general phospholipids (FL) and their main fractions of individual lung lobes has been studied in 30 persons by the gas-liquid chromatography. Some lobes in all the examined subjects are revealed to have individual significant quantitative differences in the FL and FA compositions. The common topological peculiarities in FL and FA distribution ( $C_{20:4}$ ) connected with palmitic ( $C_{16:0}$ ) and arachidonic ( $C_{20:4}$ ) FA distribution are found in a group of 5 persons. The dependence of functional differences of the lung lobes on peculiarities of the FL and FA composition is discussed.

Medical Institute, Ministry of Public Health of the USSR, Vladivostok



1. Авцин А. П., Дубинин Т. Л., Жаворонков А. А. и др. Структурно-функциональные механизмы адаптации легких человека в условиях Севера // Пробл. туберкулеза.— 1975.— № 9.— С. 60—64.
2. Березовский В. А., Горчаков В. Ю., Процюк Р. Г. О коррекции состояния сурфактантной системы легких // Врачеб. дело.— 1985.— № 6.— С. 36—40.
3. Бобков А. Г., Канев И. И. Морфология дыхательной системы. Патологические механизмы нарушений легочного дыхания при неспецифических заболеваниях легких // Руководство по пульмонологии.— М., 1978.— С. 10—71.
4. Зильбер А. П. Регионарные функции легких.— Петрозаводск: Карелия, 1971.— 280 с.
5. Злыдников Д. М. Хронические пневмонии.— Л.: Медицина, 1965.— 208 с.
6. Кейтс М. Техника липидологии.— М.: Мир, 1975.— 390 с.
7. Кодолова И. М. Морфология и патогенез неспецифических воспалительных процессов в свете учения о легочных сегментах: Автореф. дис. ... канд. мед. наук.— М., 1964.— 30 с.
8. Крепс Е. М. Липиды клеточных мембран.— Л.: Наука, 1981.— 340 с.
9. Ливчак М. Я. Липидный обмен в легких // Метаболизм легких при неспецифических заболеваниях органов дыхания.— Л., 1979.— С. 55—61.
10. Заброва М. Н. Липиды и простагландины крови при заболеваниях печени // III Всесоюз. симпоз. «Структура, биосинтез и превращение липидов в организме животных и человека». Ленинград, 13—15 дек. 1978 г.: Тез. докл.— Л.: Наука, 1978.— С. 56—57.
11. Мерзлякова М. Т. Микрофлора при пневмониях на Крайнем Севере: Автореф. дис. ... канд. мед. наук.— Казань, 1968.— 24 с.
12. Ливчак М. Я. Липидный обмен в легких // Метаболизм легких при неспецифических заболеваниях органов дыхания.— Л., 1979.— С. 55—61.
13. Романова Л. К., Жаворонков А. А., Ламперт Б. Л. и др. Адаптивные механизмы, обеспечивающие поверхностное натяжение в легких // Физиология человека.— 1977.— 3, № 6.— С. 1006—1022.
14. Струков А. И., Кодолова И. М. О патогенезе и морфогенезе пневмосклероза.— Клин. медицина.— 1962.— № 12.— С. 56—66.
15. Сыромятникова Н. В. Метаболическая активность легких. Биохимические исследования при патологии легких.— Л., 1974.— С. 54—65.
16. Таракулов Я. Х., Саатов Т. С. Роль липидов мембран в реализации эффекта гормонов // III Всесоюз. симпоз. «Структура, биосинтез и превращение липидов в организме животного и человека». Ленинград, 13—15 дек. 1978 г.: Тез. докл.— Л.: Наука, 1978.— С. 14—15.
17. Уильямс Р. Биохимическая индивидуальность.— М.: Изд-во иностр. лит., 1960.— 295 с.
18. Хочака П., Сомеро Дж. Стратегия биохимической адаптации.— М.: Мир, 1977.— 398 с.
19. Crimi P., Scordamaglia A., Salomino E. Metabolismo del tessuto polmonare // Pneumologica.— 1976.— 17, N 1.— P. 7—26.
20. Eckert H., Winsel K., Lachman B. Zum morphologischen Nachweis von Phospholipiden in der Lungen // Z. Erk. Atm. 1976.— 144.— S. 231—232.
21. Faridi E. E. Effect of ventilation on movement of surfactant in airways.— Respirat. Physiol.— 1976.— 27, N 3.— P. 323—334.
22. Folch J., Lees M., Sloane-Stanley G. H. A simple method for the isolation of total lipids from animal tissues // J. Biol. Chem.— 1957.— 226, N 2.— P. 497—509.
23. Gluck J., Kulavich M. V., Borer R. C. et al. Interpretation and significance of lecithin-sphingomyelin ratio in amniotic fluid // Amer. J. Obstet. Gynecol.— 1973.— 115, N 4.— P. 539—546.
24. Juan H. Wirkung von Prostaglandinen und Leukotrienen in bronchopulmonalen System: Mögliche Bedeutung bei Astma bronhiale // Atemwegs-Lungenkr.— 1985.— 11, N 1.— S. 13—20.
25. Klaus M. H., Clements J. A. Composition of surface-active material isolated from beef lung // Proc. Natl. Acad. Sci. U. S.— 1961.— 47, N 11.— P. 1858—1859.
26. Pariente R., Dove P. J. Surfactant et metabolisme lipidique // Ann. med. interne.— 1976.— 127, N 4.— P. 333—336.
27. Miller N. G. A., Hill M. W., Smith M. W. Positional and species analysis of membrane phospholipids extracted from goldfish adapted environmental temperatures // Biochim. et Biophys. Acta.— 1976.— 455, N 3.— P. 644—654.
28. Parkinson C. E., Harvey D. R., Prysedav J. Fatty-acids of phospholipids in human neonatal lung surfactant // Pediat. Res.— 1977.— 11, N 6.— P. 723—727.
29. Pearson R. Lecithin-sphingomyelin ratio in tracheal aspirate // Lancet.— 1976.— 1, N 9973.— P. 1352—1353.
30. Vaskovsky V. E., Kostetsky E. Y., Vasenden I. M. A universal reagent for phospholipid analysis // J. Chromat.— 1975.— 114, N 1.— P. 129—141.

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

Поступила 10.02.86



# Сезонные изменения поверхностной активности сурфактантов легкого

В. Ю. Горчаков, И. А. Булат

Сурфактантная система легкого весьма чувствительна к изменению внешних и внутренних факторов. При дыхании в условиях гипоксии или гипероксии происходит, как правило, снижение поверхностной активности сурфактантов [3]. Ранее было показано, что голодание и диеты с различными жирами также приводят к изменению поверхностной активности сурфактантов легкого [5]. Причем достоверное отклонение от нормы наблюдается уже через 2—3 сут голодания или применения жировой нагрузки.

Известно, что обмен жиров в организме человека и животных подвержен сезонным изменениям. В зимний период в большом количестве синтезируются липиды с ненасыщенными жирными кислотами, в летний период — с насыщенными [6]. Эти сведения позволили предположить, что особенности липидного обмена в летний и зимний периоды должны сказаться на поверхностной активности сурфактантов легкого.

Цель настоящего исследования — выяснить, существует ли дисперсия поверхностной активности сурфактантов легкого в различные сезоны года у интактных крыс, а также исследовать реактивность сурфактантной системы легкого в зависимости от исходного состояния липидного обмена.

## Методика

Исследования проведены на беспородных белых крысах-самцах массой 100—120 г, содержавшихся в условиях вивария. Поверхностную активность сурфактантов определяли в экстрактах, выделенных из 100 мг ткани легкого. О поверхностной активности судили по значению индекса стабильности (ИС), который рассчитывали по максимальному и минимальному поверхностному натяжению ( $\Pi_{\text{макс}}$  и  $\Pi_{\text{мин}}$ ):  $[(\Pi_{\text{макс}} - \Pi_{\text{мин}}) / (\Pi_{\text{макс}} + \Pi_{\text{мин}})] \cdot 2$ .

Для определения реактивности сурфактантной системы легкого использовали ранее апробированный метод: животных «поднимали» в барокамере на «высоту» 9 000 м на 2 ч и забивали декапитированием через 2 ч после «спуска» [4]. Сурфактанты выделяли из предварительно отмытого от крови легкого. Ткань легкого иссекали ножницами до образования кашицы. Кашицу заливали охлажденным до 4°C 0,9 %-ным раствором хлористого натрия (объем раствора составлял пятикратный объем кашицы). Полученную суспензию встряхивали на шуттель-аппарате в течение 5 мин, затем центрифугировали при 9 000 г в течение 30 мин. Осадок ресуспензировали в 10 объемах охлажденного раствора хлористого натрия и повторно центрифугировали 10 мин при 1 500 г. К полученной надосадочной жидкости добавляли кристаллы хлористого натрия до получения плотности раствора 1,20 г/см<sup>3</sup> и центрифугировали 60 мин при 9 000 г. Сурфактанты всплывали и образовывали тонкую пленку на поверхности раствора [9]. Липиды выделяли по методу Bligh и соавт. [8]. Хроматографию липидов проводили на силуфолу UV-254. В системе растворителей — хлороформ : метанол : вода (65 : 25 : 4) разгоняли фосфолипиды, а в системе растворителей — гексан : диэтиловый эфир : уксусная кислота (80 : 20 : 1) — нейтральные липиды. Общие липиды определяли по методу Amenta [7].

## Результаты и их обсуждение

Длительное исследование сурфактантов легкого показало, что в течение года наблюдаются существенные колебания значений показателей, характеризующих их поверхностную активность. Так, минимальное поверхностное натяжение в течение года колебалось в пределах  $(14,9 \pm 1,0)$  мН/м —  $(29,3 \pm 0,8)$  мН/м ( $P < 0,001$ ). Наименьшие значения минимального поверхностного натяжения отмечены в зимний период (в декабре—январе). Начиная с февраля минимальное поверхностное на-



тяжение увеличивалось и к апрелю его значение практически удвоилось. Подобные колебания были отмечены и для максимального поверхностного натяжения. Наибольшего значения ( $58,5 \text{ мН/м} \pm 1,9 \text{ мН/м}$ ) максимальное поверхностное натяжение достигало в феврале, а начиная с апреля значения этого показателя снижались и к сентябрю они были самыми низкими  $42,5 \text{ мН/м} \pm 0,9 \text{ мН/м}$  (табл. 1). Максимумы и минимумы максимального и минимального поверхностного натяжения не совпадают. А поскольку вместе они характеризуют поверхностную активность испытуемого образца, то в результате было отмечено колебание поверхностной активности сурфактантов. Индекс стабильности является косвенным показателем поверхностной активности. При его увеличении говорят о повышении поверхностной активности, и наоборот. Наиболее высокие значения индекса стабильности мы отмечали в декабре—январе — ( $0,958 \pm 0,009$ ) — ( $0,990 \pm 0,004$ ). Начиная с февраля индекс стабильности снижался и достигал своего минимума в июле —  $0,580 \pm 0,019$ .

Т а б л и ц а 1. Сезонные колебания показателей поверхностной активности сурфактантов легкого

| Месяц    | Поверхностное натяжение, мН/м |                |                | Индекс стабильности |
|----------|-------------------------------|----------------|----------------|---------------------|
|          | статистическое                | максимальное   | минимальное    |                     |
| Январь   | $33,7 \pm 1,1$                | $44,1 \pm 0,9$ | $14,9 \pm 1,0$ | $0,990 \pm 0,004$   |
| Февраль  | $44,1 \pm 1,2$                | $58,5 \pm 1,9$ | $24,3 \pm 1,4$ | $0,860 \pm 0,053$   |
| Март     | $41,0 \pm 1,3$                | $50,2 \pm 1,6$ | $24,8 \pm 0,9$ | $0,668 \pm 0,023$   |
| Апрель   | $43,7 \pm 1,1$                | $56,3 \pm 1,2$ | $29,3 \pm 0,8$ | $0,632 \pm 0,017$   |
| Май      | $45,6 \pm 1,0$                | $53,1 \pm 1,5$ | $28,6 \pm 0,9$ | $0,601 \pm 0,041$   |
| Июнь     | $48,1 \pm 1,2$                | $50,0 \pm 1,4$ | $27,4 \pm 1,1$ | $0,584 \pm 0,031$   |
| Июль     | $49,2 \pm 1,0$                | $48,4 \pm 1,3$ | $26,6 \pm 1,3$ | $0,580 \pm 0,019$   |
| Август   | $52,4 \pm 1,4$                | $46,2 \pm 1,0$ | $25,1 \pm 1,2$ | $0,593 \pm 0,038$   |
| Сентябрь | $50,3 \pm 1,1$                | $42,5 \pm 0,9$ | $22,0 \pm 1,0$ | $0,634 \pm 0,058$   |
| Октябрь  | $40,6 \pm 1,1$                | $46,4 \pm 1,8$ | $22,1 \pm 1,9$ | $0,730 \pm 0,032$   |
| Ноябрь   | $38,3 \pm 1,3$                | $45,1 \pm 1,0$ | $18,3 \pm 0,9$ | $0,847 \pm 0,016$   |
| Декабрь  | $35,3 \pm 1,0$                | $45,0 \pm 0,7$ | $15,9 \pm 0,8$ | $0,958 \pm 0,009$   |

Известно, что поверхностная активность сурфактантов легкого определяется их количеством и качеством. Для анализа полученных результатов мы провели биохимические исследования сурфактантов. Обнаружено, что наибольшая концентрация липидов в сурфактантах 1 г сырой ткани легкого приходится на осень и составляет  $0,071 \text{ г/г} \pm \pm 0,001 \text{ г/г}$ , а наименьшая летом —  $0,043 \text{ г/г} \pm 0,002 \text{ г/г}$ . Максимальное содержание фосфолипидов в составе сурфактантов отмечалось весной и осенью. Такой же характер колебаний (с двумя максимумами и двумя минимумами) характерен и для содержания фосфатидилхолина, которому приписывают основную роль в реализации свойств сурфактантов. Исследование относительного (%) содержания холестерина показало, что его характер изменения близок к характеру изменений поверхностной активности, т. е. максимум содержания холестерина отмечается в осенне-зимний период и минимум — в летний.

На основании полученных данных можно говорить о том, что поверхностная активность — проявление взаимодействия различных составных частей сурфактантов и по содержанию одного из компонентов (даже фосфатидилхолина) нельзя судить о сурфактантах в целом.

Важным и не изученным является вопрос о влиянии различных факторов внешней среды, в частности гипоксии, на сурфактанты легкого в различные сезоны года. Полученные нами результаты свидетельствуют о том, что в зимний период, когда исходная поверхностная активность сурфактантов высокая, гипоксия снижает ее (подобные данные мы обсуждали ранее [3]). В январе индекс стабильности после воздействия гипоксией снизился с  $0,990 \pm 0,004$  до  $0,633 \pm 0,019$  ( $P < 0,01$ ). С апреля по июнь гипоксия, соответствующая подъему на



9000 м на 2 ч, не вызывала каких-либо изменений поверхностной активности сурфактантов легкого. В июле, когда индекс стабильности был наименьшим, в ответ на гипоксию отмечено повышение поверхностной активности сурфактантов. Индекс стабильности (табл. 2) повысился с  $0,580 \pm 0,019$  до  $0,640 \pm 0,012$  ( $P < 0,05$ ).

Т а б л и ц а 2. Сезонное изменение реактивности сурфактантной системы легкого

| Месяц    | ИС для интактных крыс | ИС для крыс после воздействия острой гипоксией и ингаляцией этония | P        |
|----------|-----------------------|--------------------------------------------------------------------|----------|
| Январь   | $0,990 \pm 0,004$     | $0,633 \pm 0,019$                                                  | $< 0,01$ |
| Февраль  | $0,860 \pm 0,053$     | $0,604 \pm 0,026$                                                  | $< 0,01$ |
| Март     | $0,668 \pm 0,023$     | $0,621 \pm 0,016$                                                  | $< 0,05$ |
| Апрель   | $0,632 \pm 0,017$     | $0,629 \pm 0,009$                                                  | —        |
| Май      | $0,601 \pm 0,041$     | $0,599 \pm 0,010$                                                  | —        |
| Июнь     | $0,584 \pm 0,031$     | $0,642 \pm 0,028$                                                  | —        |
| Июль     | $0,580 \pm 0,019$     | $0,640 \pm 0,012$                                                  | $< 0,05$ |
| Август   | $0,593 \pm 0,039$     | $0,621 \pm 0,011$                                                  | $< 0,05$ |
| Сентябрь | $0,634 \pm 0,058$     | $0,581 \pm 0,006$                                                  | $< 0,01$ |
| Октябрь  | $0,730 \pm 0,032$     | $0,563 \pm 0,010$                                                  | $< 0,01$ |
| Ноябрь   | $0,847 \pm 0,016$     | $0,590 \pm 0,012$                                                  | $< 0,01$ |
| Декабрь  | $0,958 \pm 0,009$     | $0,601 \pm 0,018$                                                  | $< 0,01$ |

Т а б л и ц а 3. Изменение биохимического состава сурфактантов легкого при гипоксии в различное время года

| Показатель                                            | Зима               | Весна              | Лето              | Осень              |
|-------------------------------------------------------|--------------------|--------------------|-------------------|--------------------|
| До воздействия гипоксией                              |                    |                    |                   |                    |
| Концентрация общих липидов в сырой ткани легкого, г/г | $0,049 \pm 0,0012$ | $0,0535 \pm 0,003$ | $0,043 \pm 0,002$ | $0,071 \pm 0,001$  |
| Относительное содержание, %:                          |                    |                    |                   |                    |
| фосфолипидов                                          | $33,8 \pm 4,14$    | $68,2 \pm 8,5$     | $48,8 \pm 0,95$   | $55,2 \pm 7,0$     |
| нейтральных липидов                                   | $66,2 \pm 4,14$    | $31,8 \pm 1,5$     | $51,1 \pm 0,93$   | $44,6 \pm 5,0$     |
| фосфатидилхолина                                      | $9,6 \pm 0,5$      | $23,9 \pm 2,4$     | $18,2 \pm 1,2$    | $20,7 \pm 2,5$     |
| холестерина                                           | $11,5 \pm 1,0$     | $8,0 \pm 0,1$      | $9,1 \pm 0,1$     | $14,1 \pm 1,0$     |
| После воздействия гипоксией                           |                    |                    |                   |                    |
| Концентрация общих липидов в сырой ткани легкого, г/г | $0,0416 \pm 0,001$ | $0,0390 \pm 0,005$ | $0,027 \pm 0,009$ | $0,0545 \pm 0,004$ |
| Относительное содержание, %:                          |                    |                    |                   |                    |
| фосфолипидов                                          | $32,8 \pm 1,52$    | $37,2 \pm 6,23$    | $41,9 \pm 0,5$    | $40,5 \pm 3,9$     |
| нейтральных липидов                                   | $67,5 \pm 1,52$    | $62,8 \pm 6,23$    | $58,2 \pm 0,4$    | $59,9 \pm 4,1$     |
| фосфатидилхолина                                      | $7,8 \pm 1,26$     | $9,17 \pm 0,19$    | $13,1 \pm 0,7$    | $18,8 \pm 1,4$     |
| холестерина                                           | $8,72 \pm 0,3$     | $7,4 \pm 0,88$     | $9,74 \pm 0,7$    | $12,6 \pm 0,7$     |

Биохимическое исследование качественного состава сурфактантов легкого обнаружило, что в ответ на гипоксию происходит снижение содержания общих липидов, более выраженное в весенне-летний период, чем в другие. Весной и осенью после воздействия гипоксией в составе сурфактантов увеличивалось содержание нейтральных липидов. Анализ фракции фосфатидилхолина показал, что во все сезоны года гипоксическое воздействие приводит к уменьшению его относительного (%) содержания (табл. 3).

Анализ полученных результатов позволяет говорить о том, что поверхностная активность сурфактантов легкого подвержена сезонным колебаниям. Реактивность сурфактантной системы легкого зависит от



исходного состояния системы. Сурфактанты легкого представляют собой сложный комплекс веществ, в состав которого входят фосфолипиды, нейтральные липиды, холестерин. Каждый из составных компонентов вносит свой вклад в реализацию поверхностной активности сурфактантов легкого.

## SEASONAL CHANGES IN THE SUPERFICIAL ACTIVITY OF THE LUNG SURFACTANTS

V. Yu. Gorchakov, I. A. Bulat

Alveolar surface tension was demonstrated by the Wilhelmy balance studies of minced lung extracts in different seasons of the year. The data permit suggesting that in December and January the minimal surface tension was  $14.9 \pm 1.0$  mN/m and index stability was  $0.990 \pm 0.04$ . The minimal surface tension increased to  $28.6 \pm 0.9$  mN/m, and index stability decreased to  $0.601 \pm 0.04$  in June. Reactivity of the surfactant lung system on hypoxia was the greatest in winter.

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

1. Абрамзон А. А. Поверхностно-активные вещества. Свойства и применение.— Л.: Химия, 1975.—246 с.
2. Адам Н. К. Физика и химия поверхностей.— М.; Л.: Гостехиздат, 1947.—552 с.
3. Березовский В. А., Горчаков В. Ю. Поверхностно-активные вещества легкого.— Киев: Наук. думка, 1982.—165 с.
4. Горчаков В. Ю. Изменение поверхностной активности сурфактанта легких при острой и хронической гипоксии // Молекулярные аспекты адаптации к гипоксии.— Киев: Наук. думка, 1979.— С. 141—144.
5. Горчаков В. Ю., Немировский В. И., Терещук О. М. Влияние диет на поверхностную активность сурфактантов легкого // Сурфактанты легкого в норме и патологии.— Киев: Наук. думка, 1983.— С. 137—141.
6. Хочачка П., Сомера Дж. Стратегия биохимической адаптации.— М.: Мир, 1977.— С. 398.
7. Amenta J. S. A rapid chemical method for quantification of lipid separated by thin-layer chromatography // J. Lipid Res.—1964.—5, N 2.— P. 270—272.
8. Bligh E. G., Dyer W. J. A rapid method of total lipid extraction and purification // Can. J. Biochem. Physiol.—1959.—37, N 8.— P. 911—917.
9. Tanaka Y., Tsunetomo T. Comparison of surfactants prepared from lungs of calf, ox, dog and rabbit // Chem. and Pharm. Bull.—1983.—31, N 11.— P. 4091—4099.

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

Поступила 29.05.85

УДК 612.217

## Сократительные свойства изолированных препаратов ткани легкого

Д. М. Михайлов, С. П. Сутягин, А. Г. Баранов

Предположение о том, что легкое обладает механической активностью, было высказано Varnier в 1797 г. и подтверждено результатами экспериментов, проведенных на изолированном легком, находящемся в камере в атмосфере отрицательного давления [18]. Научно-практический интерес к механической активности легкого был обусловлен изучением механизмов лечебного действия искусственного пневмоторакса [8, 14], причин редких осложнений по типу ателектаза легкого при оперативном вмешательстве в различные органы [7]. Сократительные свойства легкого обеспечивают динамическое постоянство внутриплеврального давления и описаны как активный легочный тонус [6]. Результаты исследований биомеханики дыхания в клинике и в эксперименте пока-



зали, что многие параметры механических свойств легкого не укладываются в дондерсовскую модель, рассматривающую легкое как пассивное эластическое тело [13]. Исследователи, изучавшие механическую активность, судили о сократительных свойствах легкого, пользуясь непрямыми методами ее измерения: изучением динамики внутриплеврального давления, сопоставлением значений давления в «заклинённом» бронхе и плевральной полости. На основании последнего метода был сделан вывод невозможности проявления регионарной механической активности изолированным легким [12]. В составе клеточной выстилки альвеол описаны альвеолоциты 3-го типа «щеточные» клетки с многочисленными микрофибриллами, содержащими сократительные белки [5, 9, 17, 19]. Сократительные структуры немышечных клеток в виде микрофибрилл (структуры, содержащие миозино- и актиноподобные белки) и аналогов скелетной системы описаны для интерстициальных клеток альвеол, альвеолярных макрофагов и альвеолярных клеток [3, 15, 16]. Фибриллярные сократительные структуры являются постоянными компонентами немышечных клеток [4]. Цель нашей работы — изучить механическую активность изолированного легкого в условиях его жизнеобеспечения, используя прямые методы исследования.

## Методика

Полоски ткани (длиной 5—7 и шириной 1—1,5 мм) вырезали из легкого обескровленного под эфирным наркозом крыс и кроликов и помещали в кювету вместимостью 10 мл. Через кювету с постоянной скоростью циркулировал оксигенированный раствор Кребса при pH 7,4 и температуре 38°C. Механическую активность исследовали приложением к тяжу, прикрепленному в горизонтальном положении к крючкам датчика механотрона 6МХС, растягивающих и расслабляющих усилий, введения в кювету ацетилхолина хлорида ( $5 \cdot 10^{-4}$  моль/л), папаверина гидрохлорида ( $20 \cdot 10^{-5}$  моль/л). Запись механограммы проводили на самописце Н-39. В 22 опытах с целью разрушения микротрубочек в кювету на 30-й мин вводили колхицин (0,03 мкг/мл) фирмы «Ferak» (Берлин) [2]. В опытах использованы 61 препарат легкого крыс, 24 препарата легкого кроликов. Цифровой материал обработан статистически [11].

## Результаты и их обсуждение

Растяжение полоски, достигаемое увеличением расстояния между крючками датчика механотрона, в последующем вызывало достоверную релаксацию и снижение тонуса. Аналогично реагировали препараты и на повторное растяжение. Эффект релаксации составлял 38—44 % по отношению к тонусу после растяжения полоски легкого крыс и 37—43 % — легкого кроликов. Произвольное снижение тонуса

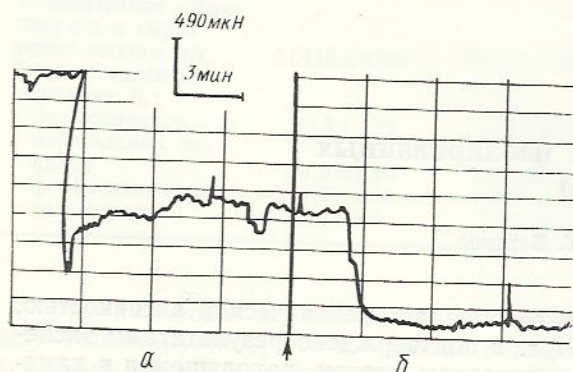


Рис. 1. Механограмма полоски интактного легкого крысы: а — произвольное снижение тонуса полоски; б — снижение, вызванное введением папаверина (момент введения указан стрелкой).

(уменьшение расстояния между крючками) вызывало сокращение тяжей и повышение их тонуса на 41—43 % по сравнению со значением расслабления легкого крыс и 22—33 % — кроликов (рис. 1). Сократительные свойства сохранялись и при повторном (после очередного растяжения) расслаблении. Введение в кювету ацетилхолина вызывало разную выраженность повышения от 180,51 до 337,31 мкН, т. е. на  $258,91 \pm 37,82$  мкН тонуса легочной полоски. Папаверин снижал



тонус полоски от 569,29 до 78,49 мкН, т. е. на  $324,38 \text{ мкН} \pm 103,78 \text{ мкН}$  при исходном тонусе  $502,25 \text{ мкН} \pm 137,10 \text{ мкН}$  (от 178,55 до 825,45 мкН). Колхицин резко изменял механическую активность легкого: уменьшилось значение релаксации после растяжения, которое составляло всего 18 % тонуса полоски после растяжения, полностью подавлялись сократительные свойства полоски (рис. 2). Первоначально можно допустить, что эффект расслабления полосок в наших опытах обусловлен упруго-эластическими (как любого эластического тела) свойствами. Однако

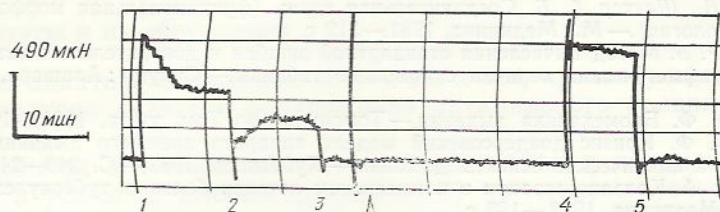


Рис. 2. Механограмма полоски легкого крысы до и после введения колхицина (момент введения указан стрелкой):

1, 4 — растяжение полоски; 2, 3, 5 — расслабление полоски.

эффект сокращения легочных препаратов на расслабление, их реакции на ацетилхолин и папаверин, снижение эффекта расслабления и подавление сократительных свойств в ответ на действие колхицина свидетельствуют о механической активности изолированного легкого. Реакция полосок на ацетилхолин и папаверин вызвана их действием на сократительные свойства тканевых структур с энергетическим принципом сократимости [1]. Уменьшение значения релаксации полоски под действием колхицина указывает на активную (как и сокращения) природу снижения тонуса легкого. Механическая активность легкого может быть обусловлена сократительными свойствами альвеолярных клеток, контрактильными фибробластами межальвеолярных перегородок [10]. Колхицин, разрушая микротрубочки — цитоскелет альвеолярных клеток, лишает микрофибриллы возможности сокращения, угнетает механическую активность легкого.

Результаты наших опытов позволяют заключить, что в условиях жизнеобеспечения изолированное легкое крысы и кролика обладает механической активностью, которая может быть выявлена приложением к легкому растягивающих и расслабляющих усилий, действием фармакологических препаратов.

## CONTRACTILE PROPERTIES OF THE ISOLATED LUNG TISSUE PREPARATIONS

D. M. Mikhailov, S. P. Sutyagin, A. G. Baranov

The mechanical activity of the isolated strips in the rat and rabbit lungs has been investigated. The lung preparations reacting on extension, relaxation, papaverine and acetylcholine action by the tonus change evidence for the mechanical activity of the lungs. This activity is inhibited by colchicine.

Medical Institute, Ministry of Public Health of the RSFSR, Ustinov

1. Арронет Н. И. Мышечные и клеточные сократительные (двигательные) модели. — Л.: Наука, 1970. — 187 с.
2. Аспиз М. Е., Казаньев В. В., Болотовская М. Н. Изучение способов восстановления микротрубочек // Немышечные формы подвижности. — Пущино, 1976. — С. 97—102.
3. Аспиз М. Е., Старосветская Н. А. Микротрубочки и микрофибриллы // Движение немышечных клеток и их компонентов. — Л.: Наука, 1977. — С. 45—65.
4. Афанасьев Ю. И., Ноздрин В. И., Феденко А. Н. Фибриллярные сократительные структуры — органеллы клеток немышечной природы // Успехи соврем. биологии. — 1977. — 85, № 3. — С. 409—423.



5. Ерохин В. В., Бацура Ю. Д. Ультраструктура нейроэпителиальных клеток респираторного отдела при воспалительных заболеваниях легких в эксперименте // Арх. патологии.— 1979.—49, № 8.— С. 13—18.
6. Кузьмина Е. Г. О механизме и физиологическом значении плевропульмонального рефлекса: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук.— Свердловск, 1964.—19 с.
7. Магомедов М. К., Пермяков Н. К. Ателектазы легких у оперированных и неоперированных больных // Арх. патологии.— 1981.—43, № 4.— С. 58—64.
8. Михайлов Ф. А. О механизме действия искусственного пневмоторакса // Бюл. ин-та туберкулеза АМН СССР.— 1948.— № 1.— С. 18—21.
9. Романова Л. К. Регуляция восстановительных процессов.— М.: Изд-во Моск. ун-та, 1984.—209 с.
10. Серов В. В., Шехтер А. Б. Соединительная ткань (функциональная морфология и общая патология).— М.: Медицина, 1981.—312 с.
11. Стрелков Р. Б. Метод вычисления стандартной ошибки и доверительных интервалов средних арифметических величин с помощью таблицы.— Сухуми: Алашара, 1966.—42 с.
12. Тетенев Ф. Ф. Биомеханика дыхания.— Томск: изд-во Том. ун-та, 1981.—145 с.
13. Тетенев Ф. Ф. Кризис дондерсовской модели аппарата внешнего дыхания // Теоретические и клинические аспекты дыхания.— Куйбышев, 1983.— С. 240—242.
14. Харчева К. А. Коллапсотерапия в комплексном лечении больных туберкулезом легких.— Л.: Медицина, 1972.—183 с.
15. Hartwig I. H., Stossel T. P. Isolation and properties of actin, myosin and a new actin-binding protein in rabbit alveolar macrophages // J. Biol. Chem.— 1975.—250, N 14.— P. 5696—5705.
16. Maclem P. T. Respiratory mechanics // Ann. Rev. Physiol.— 1978.—40.— P. 157—184.
17. Meyrick B., Reid L. The Alveolar Brush Cell in Rat Lung — a Third Pneumonocyte // J. Ultrastruct. Res.— 1986.— N 1/2.— P. 71—80.
18. Reinhardt E. Beitrage zur Kenntnis der Lunge als neurovascularen und neuromascularen Organs // Virchows Arch.— 1934.— N 292.— P. 322—355.
19. Wessells N. K. Mammalian lung development interaction in formation and morphogenesis of tracheal buds // J. Exp. Zool.— 1975.— N 175.— P. 455—466.

Устинов. мед. ин-т

М-ва здравоохранения РСФСР

Поступила 11.06.86

УДК 612.27:612.23 (23.03)

## Особенности транспорта кислорода к тканям в период кратковременной и длительной адаптации к высокогорью

М. В. Балыкин, Х. Д. Каркобатов, Ю. Х.-М. Шидаков

Снижение атмосферного давления и соответственно  $P_{O_2}$  на высоте — одна из причин, приводящих к выраженным структурно-функциональным изменениям органов и систем, вовлекаемых в «борьбу за кислород» [1]. Перенос кислорода из окружающей среды в митохондрии осуществляется системами дыхания, кровообращения и крови, обеспечивающими движение молекул газа из атмосферы в ткани. В рамках настоящей статьи мы поставили задачу оценить вклад системы кровообращения в восполнение дефицита кислорода, возникающего в условиях высокогорья.

### Методика

Исследование проводили на беспородных собаках массой от 15 до 23 кг, родившихся и постоянно обитавших в условиях предгорья (760 м н. у. м.; 930,5 гПа) и высокогорья (2700 м н. у. м.; 759 гПа), а также на собаках — постоянных обитателях предгорья, которые 7 сут находились в условиях высокогорья. За 4—6 сут до начала эксперимента животным через левую общую сонную артерию вводили катетер в полость левого, а через наружную правую яремную вену в полость правого желудочков сердца.

Пробы крови для определения кислотно-основного состояния (КОС), напряжения  $O_2(P_{aO_2})$ ,  $CO_2(P_{aCO_2})$  в артериальной и  $O_2(P_{\bar{v}O_2})$ ,  $CO_2(P_{\bar{v}CO_2})$  в смешанной венозной крови брали одновременно из полостей правого и левого желудочка сердца, соблюдая

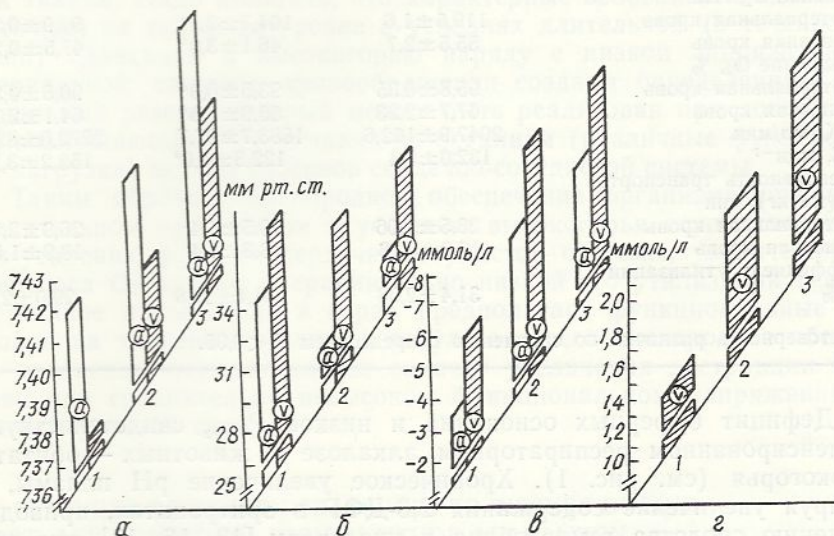


условия герметичности. Параметры КОС рассчитывали по номограммам, аналогично Еппахрог и соавт. [12]. Так же, по номограммам, но с поправкой на  $T(^{\circ}\text{C})$  и  $\text{pH}$  [17] рассчитывали насыщение  $\text{O}_2$  артериальной ( $S_{\text{aO}_2}$ ) и смешанной венозной ( $S_{\text{vO}_2}$ ) крови. Концентрацию гемоглобина определяли гемиглобинцианидным методом. Частоту сердечных сокращений подсчитывали по записям ЭКГ, минутный объем кровотока (МОК) определяли методом термодилуции [3]. Для определения массопереноса респираторных газов подсчитывали интенсивность транспорта  $\text{O}_2$  артериальной ( $q_{\text{aO}_2}$ ) и смешанной венозной кровью ( $q_{\text{vO}_2}$ ). Температуру воздуха во время опытов поддерживали в пределах комфорта —  $17-19^{\circ}\text{C}$ , что исключало возникновение термического полипноэ.

## Результаты и их обсуждение

Итогом адаптивных реакций систем дыхания, кровообращения и крови при гипоксии является поддержание оптимального уровня  $P_{\text{O}_2}$  в тканях [2, 5].

Избыток молочной кислоты в крови собак в первые дни пребывания в условиях высокогорья (рис. 1) свидетельствует о развивающейся тканевой гипоксии и увеличении доли анаэробного гликолиза в биоэнергетике организма, причем снижение потребления  $\text{O}_2$  на фоне лактацидемии расценивается как проявление вторичной тканевой гипоксии [5, 9] вследствие падения  $P_{\text{O}_2}$  в зоне наихудшего снабжения ткани кислородом до критического уровня и ниже. Высокий уровень лактата в крови предполагает включение механизмов компенсации



Кислотно-основное состояние артериальной (а) и смешанной венозной (v) крови у собак — обитателей предгорья (1), высокогорья (2) и у собак — обитателей предгорья на 7-е сутки пребывания в горах (3): а —  $\text{pH}$ ; б —  $P_{\text{CO}_2}$ ; в — ВЕ; г — концентрация лактата.

КОС первого и второго порядков (гипервентиляция и действие буферных систем крови), что приводит к увеличению  $\text{pH}$  артериальной крови. При этом дефицит буферных оснований и низкое  $P_{\text{aCO}_2}$  (см. рис. 1) свидетельствуют о развивающемся в артериальной крови компенсированном респираторном алкалозе. Наряду с этим происходит ряд компенсаторных реакций крови, активирующих ее дыхательную функцию. Недостаток кислорода в условиях высокогорья является стимулятором эритропоэза и увеличения концентрации гемоглобина [6, 8, 13], что приводит к увеличению содержания  $\text{O}_2$ . В этих условиях может меняться сродство гемоглобина к кислороду в зависимости от изменения  $\text{pH}$ ,  $P_{\text{CO}_2}$  и содержания 2,3-ДФГ в эритроцитах. Увеличение сродства гемоглобина к  $\text{O}_2$  в условиях гипоксии может служить фактором, поддерживающим высокую оксигенацию крови [16]. Как показали результаты наших исследований, поддерживается высокая насыщенность



( $S_{O_2}$ ) артериальной и смешанной венозной крови у животных в ранние сроки пребывания в условиях высокогорья при существенном снижении  $P_{O_2}$ , что, по-видимому, предполагает сдвиг кривой диссоциации оксигемоглобина влево.

Постоянное проживание в условиях высокогорья повышает надежность функционирования систем, ответственных за кислородное обеспечение организма [1, 5, 7]. Как показали результаты наших исследований,  $P_{aO_2}$  у животных — обитателей высокогорья выше, чем у собак — обитателей предгорья на 7-е сутки пребывания в горах (таблица), что в первую очередь следует связывать с высокой диффузионной поверхностью легких, соотношением процессов вентиляции: перфузия и замедлением скорости кровотока в капиллярах легких [5], т. е. на границе альвеола — легочный капилляр создаются благоприятные условия для диффузии  $O_2$  в кровь.

Газовый состав крови и основные показатели гемодинамики у собак — обитателей предгорья (группа 1), высокогорья (группа 2) и в условиях кратковременной адаптации к высокогорью (группа 3)

| Показатель                                   | Группа       |             |             |
|----------------------------------------------|--------------|-------------|-------------|
|                                              | 1            | 2           | 3           |
| Давление $O_2$ , гПа                         |              |             |             |
| артериальная кровь                           | 119,5±1,6    | 104,7±2,1*  | 92,9±0,21*  |
| венозная кровь                               | 55,5±2,7     | 46,1±3,0*   | 47,5±0,26*  |
| Насыщение $O_2$ , %                          |              |             |             |
| артериальная кровь                           | 95,8±0,35    | 93,5±0,3*   | 90,6±0,3*   |
| венозная кровь                               | 67,7±2,23    | 55,9±3,0*   | 64,1±2,7*   |
| МОК, мл/мин                                  | 2047,9±162,6 | 1883,7±97,7 | 2272,0±82,3 |
| ЧСС, мин <sup>-1</sup>                       | 132,0±5,4    | 122,8±4,0*  | 152,2±3,7*  |
| Интенсивность транспорта $O_2$ , (мл·кг)/мин |              |             |             |
| артериальная кровь                           | 23,5±1,06    | 19,5±1,4    | 26,9±2,07   |
| венозная кровь                               | 16,3±0,78    | 13,8±1,4    | 18,9±1,56   |
| Коэффициент утилизации $O_2$ , %             | 31,4±2,08    | 34,4±2,28   | 29,0±2,86   |

\* Достоверность различий по сравнению с предгорьем  $P < 0,05$ .

Дефицит буферных оснований и низкое  $P_{aCO_2}$  свидетельствуют о компенсированном респираторном алкалозе у животных — обитателей высокогорья (см. рис. 1). Хроническое увеличение pH плазмы, стимулируя увеличение содержания 2,3-ДФГ в эритроцитах, приводит к снижению сродства гемоглобина к кислороду [13, 16, 18], что облегчает разгрузку оксигемоглобина на периферии [13]. Рассмотренные изменения дыхательной функции крови в период кратковременного и длительного пребывания в условиях высокогорья в итоге направлены на адекватное снабжение тканей кислородом. Как показали результаты наших исследований, коэффициент утилизации  $O_2$  тканями у животных в условиях кратковременного пребывания в горах ниже, чем у животных в условиях длительного пребывания (см. таблицу). Причины этого связаны с процессами, протекающими на тканевом уровне, поскольку оксигенация венозной крови у животных — обитателей высокогорья существенно снижена, а артерио-венозная разность по кислороду повышена (см. таблицу). Ранее проведенные исследования показали, что у собак, обитающих в условиях высокогорья, отмечается значительная васкуляризация мышечной ткани и внутренних органов [10], что наряду с низким диаметром мышечных волокон [11] создает условия для улучшения диффузии  $O_2$  из крови в митохондрии мышечных клеток. Исследования мозаики  $O_2$  в различных точках скелетной мышцы и ряда органов у животных при гипоксии свидетельствуют об увеличении  $P_{O_2}$  в большинстве точек и снижении числа точек с низким напряжением кислорода по мере увеличения длительности пребывания



в гипоксических условиях [2]. Имеются сведения, что у «горцев» увеличено число митохондрий, приходящееся на одну клетку, и активная поверхность каждой митохондрии, повышено химическое сродство дыхательных переносчиков митохондрий к кислороду [7]. Таким образом, совокупность физиологических, химических и морфологических особенностей, связанных с утилизацией  $O_2$  у постоянных обитателей высокогорья, отличается от совокупности таковых у животных, кратковременно пребывающих в горах.

Существенная роль в кислородном обеспечении организма принадлежит гемодинамике. При переезде на высокогорье существенно ускоряется ЧСС, что сочетается с генерализованным повышением симпатической активности [4]. Ускоренная ЧСС у этих животных приводит к увеличению МОК, который находится в прямой зависимости от метаболических процессов тканей и кислородного запроса организма. В период адаптации к высокогорью функционирование всех органов и систем, в том числе и сердечно-сосудистой, направлено на обеспечение организма количеством кислорода, привычным для равнинных условий. Наиболее эффективным способом компенсации низкой утилизации  $O_2$  в этот период является увеличение объемного кровотока и количества доставляемого кровью кислорода от легких к периферии (см. таблицу).

Отмеченный у обитателей высокогорья низкий МОК прежде всего связан с замедлением ЧСС. В результате этого снижался и транспорт  $O_2$  к тканям. Надо полагать, что характерные особенности адаптивных изменений на тканевом уровне в условиях длительной (в течение всей жизни) адаптации к высокогорью наряду с низкой напряженностью артериальной системы кровообращения создают определенный функциональный резерв, который может быть реализован при дополнительных возмущающих воздействиях на организм (различные функциональные нагрузки) за счет резервов сердечно-сосудистой системы.

Таким образом, кислородное обеспечение организма при непродолжительном пребывании в условиях высокогорья осуществляется за счет усиления функции сердечно-сосудистой системы, увеличения массопереноса  $O_2$  кровью и сравнительно низкой его утилизации тканями. Постоянное проживание в горах предполагает функциональные перестройки на тканевом уровне, в результате чего кислородное обеспечение организма осуществляется за счет увеличения экстракции  $O_2$  из крови при сравнительно невысоком функциональном напряжении сердечно-сосудистой системы.

#### THE FEATURES OF OXYGEN TRANSPORT TO TISSUES DURING SHORT- AND LONG-TERM HIGH ALTITUDE ADAPTATION

M. V. Balykin, Kh. D. Karkobatov, Yu. Kh.-M. Shidakov

Significance of the blood circulatory system and blood in  $O_2$  transport has been studied under conditions of short- and long-term adaptation to the high altitude (2700 m). The chronic catheterization of cardiac cavities in dogs has shown that during short-term exposure to the high altitude oxygen supply of the organism is maintained by an increase in  $O_2$  transport to tissues against the background of the circulatory system intensification. In dogs native to the high altitude the oxygen demand is satisfied by the effective peripheral  $O_2$  utilization under relatively low tension of the circulatory system. The factors determining such relations in transient and permanent residents of the high altitude are discussed.

Institute of Physiology and Experimental Pathology  
of the High Altitude, Academy of Sciences of the  
Kirghiz SSR, Frunze

1. Барбашова З. И. Акклиматизация к гипоксии и её физиологические механизмы.— Л.: Изд-во АН СССР, 1960.—213 с.
2. Березовский В. А. Напряжение кислорода в тканях животных и человека.— Киев: Наук. думка, 1975.—277 с.



3. Гуревич М. И., Берштейн С. А., Голов Д. А., Повжитков М. М. Определение сердечного выброса методом термодилуции // Физиол. журн. СССР.— 1967.—53, № 3.— С. 350—354.
4. Данияров С. Б., Зарифьян А. Г. Высокогорье и вегетативная нервная система.— Ташкент: Медицина, 1977.—174 с.
5. Колчинская А. З. Кислородные режимы ребенка и подростка.— Киев: Наук. думка, 1973.—319 с.
6. Маньковская И. Н., Филиппов М. М. Возрастные особенности развития гипоксии скелетных мышц при острой гипоксической гипоксии // Физиол. журн.— 1982.—28, № 5.— С. 548—555.
7. Миррахимов М. М., Юсупова Н. Ю., Раимжанов А. Р. Итоги изучения адаптивных изменений крови в условиях высокогорья Тянь-Шаня и Памира // Горы и система крови.— Фрунзе: Кыргызстан, 1971.— С. 57—73.
8. Нейфах С. А. Молекулярно-генетические механизмы адаптации к гипоксии // Молекулярные аспекты адаптации к гипоксии.— Киев: Наук. думка, 1979.— С. 11—31.
9. Окунева Г. Н., Власов Ю. Я., Егунова М. М. Показатели кислотно-щелочного равновесия и газового состава крови у жителей высокогорных областей Памира // Медикобиол. аспекты адаптации.— Новосибирск: Наука, 1975.— С. 193—200.
10. Шидаров Ю. Х.-М. Материалы к высокогорной морфологии сосудов // Конференция по микроциркуляции и гемокоагуляции в экстремальных условиях (Фрунзе, 18—20 ноября 1981 г.): Тез. докл.— Фрунзе: Илим, 1981.— С. 191—193.
11. *Banchero N.* Capillary density of skeletal muscle in dogs exposed to simulated altitude // *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*— 1975.— N 148.— P. 435—439.
12. *Emuakpor D., Maas A., Zimmerman T.* Acid-base nomogram for dog blood // *Pflug. Arch.*— 1976.—363, N 2.— P. 141—147.
13. *Frisancho A. R.* Functional adaptation to high altitude hypoxia // *Science.*— 1975.— 187, N 174.— P. 313—319.
14. *Jennings I., Masklin R.* The effect of O<sub>2</sub>, CO<sub>2</sub> and ambient temperature on ventilatory pattern of dogs // *Resp. Physiol.*— 1972.—16.— P. 79—91.
15. *Kleeberg U. R., Ruhle K. H., Schalling M. et al.* Adaptation on the oxygen altining of haemoglobin in acute hypoxia // *Europ. J. Clin. Invest.*— 1974.— N 2.— P. 47—52.
16. *Lenfant C., Torrance J., English R. et al.* Effect of altitude on oxygen binding by haemoglobin and organic phosphate levels // *J. Clin. Invest.*— 1968.—47, N 12.— P. 2652—2656.
17. *Rossing R., Cain S.* A nomogram relating pO<sub>2</sub>, pH, temperature and haemoglobin saturation in the dog // *Appl. Physiol.*— 1966.—21, N 1.— P. 195—201.
18. *Yoshino M., Hoyaski R., Katsumato Y., Mori S.* Erythrocyte 2-3 diphosphoglycerate level and blood oxygen saturation at high altitude // *Biomed. Res.*— 1980.—1.— P. 435—437.

Ин-т физиологии и эксперим. патологии высокогорья  
АН КиргССР, Фрунзе

Поступила 16.01.85

УДК 612.181:612.26

## Потребление кислорода стенкой артерий и вен у кроликов и крыс разного возраста в ранние сроки развития экспериментального атеросклероза

А. В. Атаман

Хорошо известно влияние возраста на развитие склеротических поражений сосудов. Результатами многочисленных экспериментов подтверждено, что у старых животных атеросклеротические изменения возникают чаще, являясь более распространенными и более выраженными по сравнению с молодыми животными [3]. В предыдущих наших исследованиях, выполненных на молодых половозрелых кроликах, была установлена обратная зависимость между скоростью окислительных процессов в стенке кровеносных сосудов и их поражаемостью атеросклерозом [1, 2]. Цель настоящего исследования — получение новых экспериментальных доказательств отмеченной закономерности. В связи с этим мы изучали возрастные изменения потребления кислорода сосудистой стенкой восприимчивых (кролики) и резистентных (крысы) к атеросклерозу животных. С учетом возраста проведено также сопоставление показателей окислительной активности артерий и вен — сосудов разной чувствительности к атерогенным воздействиям, изучены



возрастные особенности изменений биологического окисления в сосудистой ткани в ответ на непродолжительную холестериную нагрузку во время развития экспериментального атеросклероза.

## Методика

Опыты выполнены на 42 кроликах и 67 крысах разного пола. Возраст кроликов составлял 1, 2, 6—8 мес, 4 г.; возраст крыс — 6—8 и 27—30 мес. В эксперименте атеросклероз воспроизводили ежедневным введением через зонд 10 %-ной эмульсии холестерина в подсолнечном масле из расчета 0,25 г холестерина на 1 кг массы животного в течение 2 нед. Контрольные животные холестерин не получали.

Кроликов умерщвляли воздушной эмболией, крыс — декапитацией. В качестве объекта исследования использовали грудную и брюшную аорты, общую сонную и легочную артерии, заднюю полую и воротную вены кроликов, грудную аорту и заднюю полую вену крыс. Интенсивность тканевого дыхания изучали в спиральных полосках сосудов, освобожденных от адвентиции.

Потребление кислорода сосудистой тканью определяли манометрическим методом Ф. П. Тринуса [4] с использованием глюкозы в качестве субстрата для окисления (0,01 моль/л). Интенсивность тканевого дыхания ( $Q_k$ ) выражали количеством микролитров  $O_2$ , поглощенного 1 мг сухой ткани за 1 ч.

Полученные результаты статистически обработаны и представлены в виде усредненных значений  $M \pm m$  [5].

## Результаты и их обсуждение

Результаты, отражающие потребление кислорода тканью артериальных и венозных сосудов кроликов, представлены в табл. 1.

У кроликов 1-месячного возраста показатель  $Q_k$  изучен только для грудной аорты, где он составляет  $1,40 \pm 0,06$  мкл  $O_2 \cdot \text{мг}^{-1} \cdot \text{ч}^{-1}$ . У кроликов 2-месячного возраста стенки всех изученных сосудов в зависимости от интенсивности их тканевого дыхания могут быть разделены на 3 группы. Наименьшие значения  $Q_k$  отмечаются в грудной и брюшной аортах. Потребление кислорода стенкой общей сонной и легочной артерий в 2 раза превышает соответствующий показатель аортальной ткани. Самая высокая окислительная активность характерна для задней полый и воротной вен. Показатель  $Q_k$  этих сосудов в 4—5 раз превышает интенсивность потребления кислорода грудной и брюшной аортами и в 2 раза общей сонной и легочной артериями. Аналогичная картина наблюдается и у молодых половозрелых кроликов (6—8 мес), у которых сохраняются отмеченные в предыдущей возрастной группе

Таблица 1. Интенсивность тканевого дыхания ( $Q_k$ ) стенок кровеносных сосудов кроликов разных возрастных групп ( $M \pm m$ ), мкл  $\cdot \text{мг}^{-1} \cdot \text{ч}^{-1}$

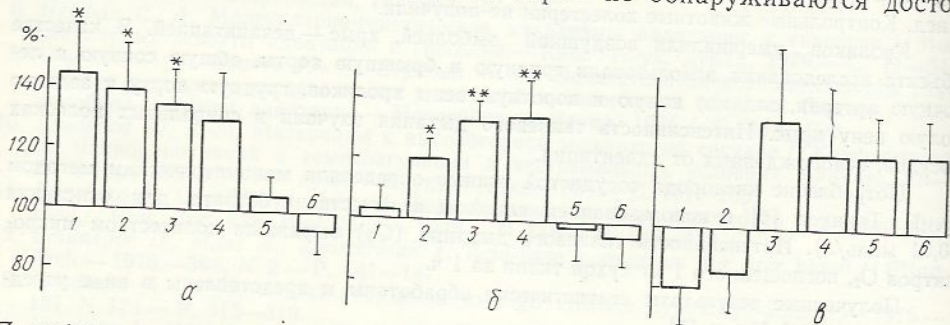
| Кровеносный<br>сосуд | Возраст животного |                 |                   |                   | $P_1$   | $P_2$    | $P_3$            |
|----------------------|-------------------|-----------------|-------------------|-------------------|---------|----------|------------------|
|                      | 1 мес<br>(n=4)    | 2 мес<br>(n=6)  | 6—8 мес<br>(n=11) | 4 г<br>(n=4)      |         |          |                  |
| Грудная аорта        | $1,40 \pm 0,06$   | $1,27 \pm 0,20$ | $1,12 \pm 0,08^*$ | $0,79 \pm 0,08^*$ | $>0,05$ | $<0,05$  | $<0,05$          |
| Брюшная аорта        | —                 | $1,78 \pm 0,26$ | $1,80 \pm 0,13$   | $1,22 \pm 0,24$   | $>0,05$ | $>0,05$  | $0,1 > P > 0,05$ |
| Общая сонная артерия | —                 | $3,15 \pm 0,44$ | $3,34 \pm 0,28$   | $2,33 \pm 0,16$   | $>0,05$ | $>0,05$  | $<0,01$          |
| Легочная артерия     | —                 | $3,11 \pm 0,37$ | $2,80 \pm 0,28$   | $1,92 \pm 0,24$   | $>0,05$ | $<0,05$  | $<0,05$          |
| Задняя полая вена    | —                 | $6,64 \pm 0,60$ | $5,48 \pm 0,57$   | $3,25 \pm 0,57$   | $>0,05$ | $<0,002$ | $<0,02$          |
| Воротная вена        | —                 | $6,50 \pm 0,85$ | $6,23 \pm 0,57$   | $4,08 \pm 0,61$   | $>0,05$ | $<0,05$  | $<0,05$          |

Примечания: n — число животных; цифры со звездочкой — значения интенсивности, для которой  $P < 0,05$  при сопоставлении с 1-месячными кроликами;  $P_1, P_2, P_3$  — вероятность различий при сопоставлении  $Q_k$  животных разных возрастных групп: 2 мес — 6—8 мес ( $P_1$ ); 2 мес — 4 г ( $P_2$ ); 6—8 мес — 4 г ( $P_3$ ).



различия между интенсивностью тканевого дыхания артериальных и венозных сосудов. У старых животных (4 г.) различия между отдельными группами сосудов становятся менее выраженными, хотя окислительная активность вен по-прежнему существенно выше, чем артерий.

При сопоставлении интенсивности тканевого дыхания одних и тех же сосудов у кроликов разного возраста оказалось, что  $Q_k$  грудной аорты 1-месячных животных существенно выше, чем 6—8-месячных и 4-годовалых, а потребление кислорода тканью грудной аорты старых животных (4 г.) значительно ниже, чем у животных остальных возрастных групп. В отличие от грудной аорты не обнаруживаются досто-



Потребление кислорода (%) стенкой грудной (1) и брюшной (2) аорт, общей сонной (3) и легочной (4) артерий, задней полый (5) и воротной (6) вен кроликов в ранние сроки развития экспериментального атеросклероза в зависимости от возраста животного:

а — 2-месячные; б — 6—8-месячные; в — 4-годовалые кролики. Контроль — 100 %; одна звездочка —  $0,1 > P > 0,05$ ; две звездочки —  $P < 0,05$ .

верные различия между значениями  $Q_k$  брюшной аорты кроликов разного возраста, хотя при сопоставлении этого показателя у молодых половозрелых и старых животных отмечается приближение существующих различий к уровню статистической значимости ( $0,1 > P > 0,05$ ). Потребление кислорода стенкой общей сонной артерии оказалось достоверно ниже у старых кроликов по сравнению с молодыми половозрелыми животными. Окислительная активность легочной артерии, задней полый и воротной вен у 4-летних кроликов была существенно меньше, чем у 2-месячных и молодых половозрелых животных.

Введение неполовозрелым кроликам холестерина из расчета 0,25 г/кг в течение 2 нед сопровождалось повышением интенсивности тканевого дыхания сосудов (рисунок) грудной аорты на 45 ( $0,1 > P > 0,05$ ), брюшной аорты на 40 ( $0,1 > P > 0,05$ ), общей сонной артерии на 35 % ( $0,1 > P > 0,05$ ). Значения  $Q_k$  для стенок легочной артерии, задней полый и воротной вен у этих животных существенно не отличались от контрольных значений и составляли соответственно 130, 104 и 94 % по отношению к контролю (во всех случаях  $P > 0,05$ ).

У молодых половозрелых кроликов (6—8 мес)  $Q_k$  для стенок общей сонной и легочной артерий был существенно выше у животных, получавших холестерин (соответственно на 33 и 34 %,  $P < 0,05$ ) по сравнению с контролем. Интенсивность тканевого дыхания брюшной аорты этих животных на 20,5 % превышала контрольные значения ( $0,1 > P > 0,05$ ), а потребление кислорода тканью грудной аорты, задней полый и воротной вен оставалось на исходном уровне.

Изменения скорости окислительных процессов у старых кроликов в ранние сроки развития холестеринового атеросклероза оказались статистически недостоверными ( $P > 0,05$ ).

В результате изучения потребления кислорода артериальной и венозной тканью крыс (табл. 2) оказалось, что интенсивность тканевого дыхания венозной стенки молодых и старых крыс существенно выше интенсивности стенки грудной аорты ( $P < 0,001$ ). У старых крыс значения  $Q_k$  грудной аорты почти в 2,5 раза, а венозной стенки на 20 % меньше, чем у молодых половозрелых крыс.



Введение животным холестерина в течение 2 нед сопровождается повышением окислительной активности грудной аорты и задней полой вены молодых половозрелых крыс и венозной стенки старых животных ( $P < 0,05$ ). У последних интенсивность тканевого дыхания грудной аорты существенно не меняется ( $P > 0,05$ ).

Полученные результаты позволяют сформулировать ряд положений.

Таблица 2. Интенсивность тканевого дыхания ( $Q_k$ ) сосудистой стенки крыс разных возрастных групп в условиях нормы и холестериновой нагрузки ( $M \pm m$ ),  $\text{мкл} \cdot \text{мг}^{-1} \cdot \text{ч}^{-1}$

| Условия опыта                                    | Молодые половозрелые крысы (6—8 мес) |                               |                               | Старые крысы (27—30 мес) |                               |                               |
|--------------------------------------------------|--------------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|--------------------------|-------------------------------|-------------------------------|
|                                                  | п                                    | Грудная аорта                 | Задняя полая вена             | п                        | Грудная аорта                 | Задняя полая вена             |
| Контроль                                         | 33                                   | $3,20 \pm 0,27$               | $4,40 \pm 0,15$               | 12                       | $1,29 \pm 0,20$               | $3,56 \pm 0,11$               |
| Введение холестерина (0,25 г/кг в течение 2 нед) | 12                                   | $4,23 \pm 0,28$<br>$P < 0,05$ | $6,39 \pm 0,41$<br>$P < 0,05$ | 10                       | $1,45 \pm 0,22$<br>$P > 0,05$ | $5,96 \pm 0,75$<br>$P < 0,05$ |

Примечания: п — число животных; P — вероятность различий между контролем и опытом.

1. Наблюдается независимая от возраста обратная зависимость между исходным уровнем потребления кислорода тканью отдельных кровеносных сосудов и их чувствительностью к склерозу. Наименьшие значения  $Q_k$  характерны для стенок сосудов, у которых наиболее легко и часто развивается склероз, — для стенок грудной и брюшной аорт, и наоборот, венозные сосуды, обычно резистентные к воздействию холестерина, проявляют самую высокую окислительную активность.

2. Потребление кислорода аортальной стенкой резистентного к атеросклерозу вида животных — крыс существенно выше, чем восприимчивых животных — кроликов.

3. Старение сопровождается уменьшением окислительной активности артериальных и венозных сосудов как у кроликов, так и у крыс. Известно, что у старых животных спонтанные и индуцированные атеросклеротические изменения возникают чаще и являются более выраженными.

4. На ранних стадиях развития экспериментального атеросклероза, когда еще нет морфологически выявляемых признаков патологического процесса, отсутствуют четко выраженные изменения тканевого дыхания артериальной стенки старых животных, по сравнению с животными более молодых возрастных групп.

Снижение уровня окислительной активности сосудистой стенки у старых животных ограничивает возможности получения энергии. Это обстоятельство может иметь особенно неблагоприятные последствия в условиях действия повреждающих факторов, когда поддержание структурной целостности, функциональной активности и процессов активного транспорта требует значительных затрат энергии. Невозможность покрыть возрастающие затраты увеличением ресинтеза АТФ может быть одним из факторов, предопределяющих повышенную уязвимость сосудов старых животных в этих условиях.

Таким образом, полученные в работе данные об уменьшении скорости окислительных процессов в сосудистой ткани старых животных необходимо учитывать при рассмотрении конкретных механизмов влияния возраста на развитие атеросклероза.



OXYGEN UPTAKE BY THE ARTERIAL AND VENOUS WALL IN RABBITS AND RATS OF DIFFERENT AGE IN EARLY PERIODS OF THE EXPERIMENTAL ATHEROSCLEROSIS DEVELOPMENT

A. V. Ataman

Manometrical method has been used to study the oxygen uptake by the artery and vein strips of rabbits aged 1, 2, 6-8 months, 4 years and of rats aged 6-8 and 27-30 months. It is determined that intensity of the vessel wall respiration in old animals is considerably lower than in young ones. In early period of the experimental atherosclerosis no alterations in the oxidation activity of the vessels in old rabbits as against young animals have been detected. It is assumed that the age alterations of the tissue respiration are of great importance for the increased susceptibility to atherogenic effects.

A. A. Bogomoletz Medical Institute,  
Ministry of Public Health of the Ukrainian SSR, Kiev

1. Быць Ю. В., Атаман А. В. Экспериментальное моделирование склеротических поражений сосудистой стенки с учетом видовых, возрастных, регионарных особенностей ее метаболизма //—IV Всесоюз. съезд геронтологов и гериатров (14—17 сент. 1982 г., Кишинев).—Кишинев—Киев, 1982.—С. 60.
2. Быць Ю. В., Атаман А. В., Смикодуб А. И. Экспериментальное моделирование и характеристика «обменной травмы» сосудистой стенки. Ее значение в развитии дистрофически-склеротических изменений сосудов // Повреждение и регуляторные процессы организма: Тез. докл. III Всесоюз. съезда патофизиологов (16—19 ноября 1982 г., Тбилиси).—М., 1982.—С. 113.
3. Горев Н. Н., Кожура И. М., Костюк Л. В. и др. Экспериментальный атеросклероз и возраст.—М.: Медицина, 1972.—208 с.
4. Тринус Ф. П. Методика одновременной регистрации сокращения и дыхания изолированной мускулатуры сосудов // Фармакология и токсикология.—1963.—26, № 3.—С. 375—377.
5. Бейли Н. Статистические методы в биологии.—М.: Мир, 1963.—271 с.

Киев. мед. ин-т им. акад. А. А. Богомольца  
М-ва здравоохранения УССР

Поступила 29.01.86

В ИЗДАТЕЛЬСТВЕ «НАУКОВА ДУМКА» В 1988 ГОДУ ВЫЙДЕТ В СВЕТ КНИГА:

**Березовский В. А., Дейнега В. Г. ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ САНОГЕННЫХ ЭФФЕКТОВ ГОРНОГО КЛИМАТА.—**

16 л.—2 р. 70 к. План выпуска 1988 г., № 270.

В монографии рассмотрены основные физиологические механизмы, приводящие к перестройке общей неспецифической реактивности организма в условиях оздоровительного, стимулирующего, профилактического и лечебного действия пониженного парциального давления кислорода и комплекса факторов горного климата на центральную и вегетативную нервную системы, дыхание и кровообращение, образование форменных элементов крови и биосинтез ферментов. Выявлены новые особенности и разработаны практические рекомендации по терапевтическому применению дозированной гипоксии.



УДК 616.24—008.4:616—07

## **Физико-химический метод диагностики синдрома дыхательных расстройств с помощью черной пенной пленки**

**Д. Эксерова, З. Лалчев, Б. Маринов, К. Огнянов**

Оценка фетальной зрелости легкого определением количества легочного поверхностно-активного вещества в околоплодной жидкости (ОЖ) [5, 16, 19] проводится на практике всегда, когда ожидаются спонтанные или искусственные преждевременные роды. Этот вопрос особенно важен в случаях диабета, рН-изоиммунизации, нефропатии и в других патологических случаях при беременности. В литературе широко обсуждается важность для клиники оценки легочной зрелости, основанной на корреляции между количеством легочного поверхностно-активного вещества и гестационным возрастом, фетальной зрелостью легкого и синдромом дыхательных расстройств (СДР), развивающимся у новорожденных. Для этого используются биохимические и биофизические методы. Все они базируются на определении количества и состава легочного поверхностно-активного вещества в ОЖ как тесте для определения фетальной зрелости легкого, а также установления, развивается или нет СДР.

Биохимические методы (наиболее известный из них и дающий самые хорошие результаты — так называемый метод лецитин-сфингомиелиновое отношение — Л/С) требуют много времени и в большинстве случаев дают известный процент ложно положительных или ложно отрицательных результатов. Биофизические методы обычно позволяют непосредственно определить количество легочного поверхностно-активного вещества, требуют меньше времени и легче выполнимы [18, 24, 27]. Они позволяют определить и начало синтеза легочного поверхностно-активного вещества.

Цель настоящего исследования — получить и исследовать черные пленки из ОЖ для использования их при оценке фетальной зрелости легкого и прогноза СДР у новорожденных. Здесь мы предлагаем новую модель — черные пенные липидные бислои. Свойства пенных пленок (включительно и черных), как и методы их исследования, подробно описаны представителями болгарской физико-химической школы [6, 7, 9, 25, 26]. Последнее время достигнуты значительные успехи в теории и экспериментах по получению черных пенных бислоев. Теоретически описана и экспериментально подтверждена зависимость их устойчивости (времени жизни) и концентрации стабилизирующего их поверхностно-активного компонента. Кривая этой зависимости очень крутая и хорошо описывает теоретически выведенный механизм разрыва пенных бислоев [11—13, 22]. В тех случаях, когда последние стабилизированы липидами, эта кривая еще круче [14]. По литературным данным, однако, известно, что в ОЖ концентрация фосфолипидов, ответственных за созревание легкого плода, резко повышается за сравнительно короткий период беременности — между 32 и 34 гестационными неделями. Именно поэтому есть основание предполагать корреляцию между устойчивостью черных пенных липидов бислоев, полученных из ОЖ, и риском развития СДР у новорожденных.



**Методика получения черных пенных липидных бислоев.** Пробы ОЖ<sup>1</sup> получали перед родами с помощью амнеоцентеса или при родах с помощью катетера. Пробы ОЖ при патологической беременности, а также загрязненные кровью и меконием, не брали. Респираторный статус новорожденных определяли по методу Nobel и соавт. [20] в модификации Masson и соавт. [23]. При этом неонатологу не был известен результат лабораторного теста, полученный для каждой пробы по методу черной пенной пленки.

Л/С определяли по методу Gluck и соавт. [17]. Для реализации метода черной пленки ОЖ (1 см<sup>3</sup>) центрифугировали при 800 g в течение

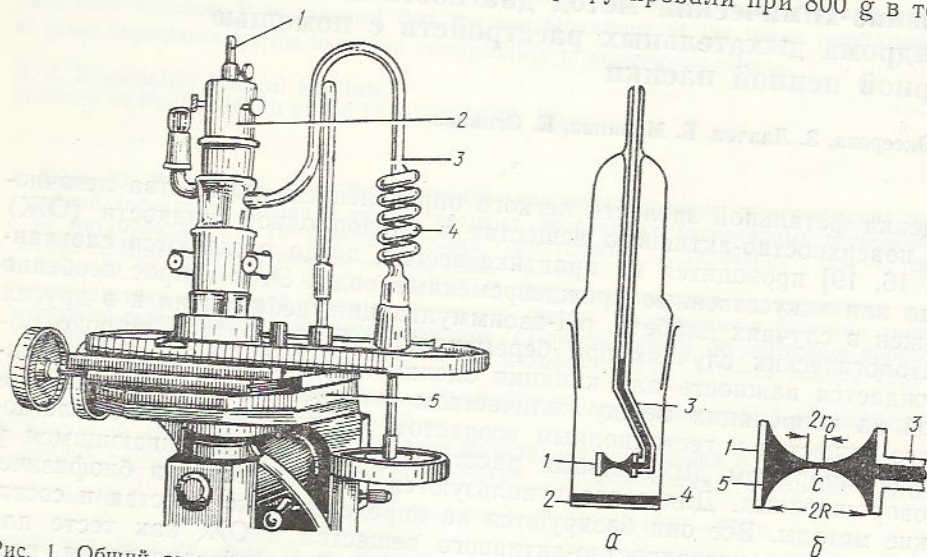


Рис. 1. Общий вид измерительной ячейки, смонтированной на столике микроскопа: 1 — наружная часть капилляра; 2 — корпус ячейки для формирования двояковогнутой капли (ДВК); 3 — контрольный термометр; 4 — поршневой насос с винтовой подачей для введения исследуемого раствора в капилляр; 5 — столик инвертированного микроскопа МВ.

Рис. 2. Ячейка (разрез) для получения и исследования пенных пленок (а) и увеличенный фрагмент ячейки (б), где происходит формирование двояковогнутой капли (ДВК): 1 — стеклянная трубка-держатель ДВК; 2 — дно ячейки; 3 — капилляр; 4 — слой исследуемого раствора; 5 — пристеночная часть ДВК;  $r_0$  — радиус плоской части ДВК;  $c$  — центр ДВК,  $R$  — общий радиус ДВК ( $2r_{пл} = \pi \cdot 10^{-2}$  см, где  $\pi$  составляет 1—5;  $2R = 4 \cdot 10^{-1}$  см)

ние 10 мин и супернатант разбавляли в 3—4 раза этанолом так, чтобы концентрация этанола составила 47 % (объемная доля). Несколько капель раствора всасывали в стеклянный цилиндр измерительной ячейки (рис. 1). Температуру раствора доводили до постоянной выдерживанием раствора при 25 °C в течение 15 мин. Измерительная ячейка помещена над микроскопом с отраженным светом (рис. 2).

**Результаты применения метода «черных пленок» в диагностике СДР.** Наблюдение за пенной пленкой в используемом варианте подробно описано ранее [25, 26]. При наблюдении с помощью микроскопа за образовавшейся пенной пленкой мы установили, что в условиях, предписываемых методом, существует надежная корреляция между развитием пенной пленки и развитием СДР у новорожденных. Если пенная пленка не рвется, а переходит в так называемую черную пенную пленку [6, 7, 9] — это, как мы считаем, признак фетальной зрелости легкого [14]. Таким образом, образование черной пенной пленки из ОЖ указывает на фетальную зрелость легкого, а соответствующий разрыв пенной пленки — на риск развития СДР.

Как видно из табл. 1, во всех 166 случаях образования черных пенных пленок новорожденные показали нормальный респираторный статус (без констатированного СДР), что в рамках этого исследования

<sup>1</sup> Пробы ОЖ для исследований брали в Институте по акушерству и гинекологии Медицинской Академии (София).



означает 100 %-ную достоверность положительного результата теста. В 44 случаях наблюдали разрыв пенных пленок из ОЖ, что должно указывать на развитие СДР. Однако СДР был констатирован в 37 случаях (из этих 44). Семь проб, не давших черные пенные пленки, в случаях, когда у новорожденных не развился СДР, были между 29 и 35 гестационными неделями. Это дает около 84 % диагностической достоверности отрицательных результатов теста в рамках исследования.

Кроме прямой корреляции результатов теста с клиническими, мы исследовали косвенную корреляцию результатов (табл. 2), полученных разными методами. Было получено 82 пробы с Л/С выше 2,0, из которых 76 дали черную пенную пленку, а 6 разорвались. В пяти из последних шести случаев у новорожденных развился респираторный синдром дыхательных расстройств и один — ложный отрицательный результат. Во всех 76 случаях с Л/С выше 2 и образовавшейся черной пенной пленкой у новорожденных не развился респираторный дистресс-синдром. Из 18 случаев с Л/С между 1,5 и 2,0 черная пенная пленка дала семь отрицательных и 11 положительных результатов. Соответственно в шести из этих семи отрицательных результатов теста у новорожденных развился респираторный дистресс-синдром. В 26 случаях с  $Л/С \leq 1,5$  (15 из них — от аборт) метод черной пенной пленки соответственно дал правильные результаты. В этой области только в одном случае образовалась черная пенная пленка и у новорожденного не развился СДР. Как показывают результаты, приведенные в табл. 2, в промежуточной области с Л/С от 1,5 до 2,0, где, как известно, этот метод не дает удовлетворительных результатов, метод черной пенной пленки дает очень хорошую достоверность результатов. В других 2 областях его способность прогнозировать СДР такая же, как и у Л/С метода. Результаты, приведенные в табл. 2, кроме того, указывают на существование статистически различимой разности ( $P < 0,001$  по тесту Стьюдента) между отношением Л/С в группе из 38 отрицательных результатов теста (Л/С составляет  $1,2 \pm 0,26$ ) и в группе из 88 положительных результатов теста (Л/С составляет  $3,64 \pm 1,10$ ).

Таблица 1. Прямая корреляция между результатами тестов и клиническими результатами

| Число проб<br>ОЖ | Клинический результат |                                       | Результат теста           |                                        | Достоверность результата<br>теста  |                                    |
|------------------|-----------------------|---------------------------------------|---------------------------|----------------------------------------|------------------------------------|------------------------------------|
|                  | СДР                   | Нормальный<br>респираторный<br>статус | Разрыв пен-<br>ной пленки | Образование<br>черной пенной<br>пленки | Ложно отри-<br>цательные<br>случаи | Ложно поло-<br>жительные<br>случаи |
| 210              | 37                    | 173                                   | 44                        | 166                                    | 7                                  | 0                                  |

*Физико-химический механизм образования черной пенной пленки, используемой для диагностики СДР.* В наших предыдущих работах разрыв бислойных пленок — черных ньютоновых пенных пленок (НПП), или бислойных липидных мембран (БЛМ), рассматривался как процесс зародышеобразования новой фазы — дыр (или пор) в двухмерной системе, флуктуационное образование которых проанализировано с помощью двухмерной решеточной модели.

Таблица 2. Корреляция результатов, полученных по методу черной пенной пленки с результатами, полученными по методу Л/С

| Л/С     | Число проб<br>ОЖ | Клинический результат |                                       | Результат теста         |                                        |
|---------|------------------|-----------------------|---------------------------------------|-------------------------|----------------------------------------|
|         |                  | СДР                   | Нормальный<br>респираторный<br>статус | Разрыв пенной<br>пленки | Образование<br>черной пенной<br>пленки |
| > 2,0   | 82               | 5                     | 77                                    | 6                       | 76                                     |
| 1,6—2,0 | 18               | 6                     | 12                                    | 7                       | 11                                     |
| ≤ 1,5   | 26               | 25                    | 1                                     | 25                      | 1                                      |



Среднее время жизни  $\tau$ , характеризующее устойчивость бислойной пленки, значительно зависит от концентрации  $C_1$  (моль/дм<sup>3</sup>) мономерного поверхностно-активного вещества или липида в жидкой фазе, окружающей пленку, и описывается формулой

$$\tau = A \exp [B / \ln (C_e / C_1)]. \quad (1)$$

Здесь константа  $B$  пропорциональна работе, необходимой для образования зародышевых дыр в пленке:  $C_e$  (моль/дм<sup>3</sup>) — значение  $C_1$ , при котором существует термодинамическое равновесие между бислойной

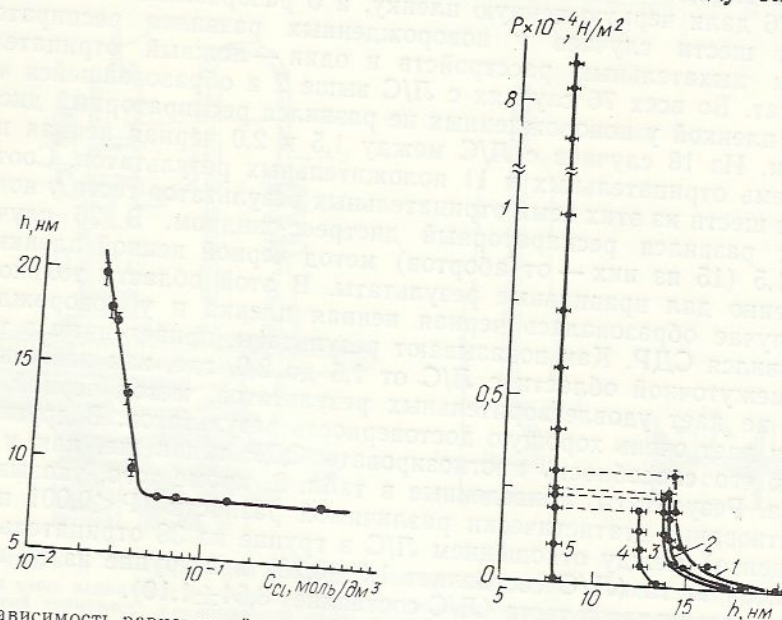


Рис. 3. Зависимость равновесной толщины ( $h$ ) пенных пленок от объемной концентрации лецитина  $C_{el}$  при разбавлении околоплодной жидкости 47 %-ным этанолом ( $r_{пл} = 2 \cdot 10^{-2}$ ; ( $T$  составляет  $25^\circ\text{C}$ ,  $P = 29 \text{ Н/м}^2$ ,  $C^{\text{ФХ}}$  — концентрация фосфотидилхолина —  $15 \text{ мкг/см}^3$ ).

Рис. 4. Изотермы расклинивающего давления ( $P$ ) для пенных пленок околоплодной жидкости ( $r_{пл} = 2 \cdot 10^{-2} \text{ см}$ ), содержащих 47 % этанола; ( $T$  составляет  $25^\circ\text{C}$ ,  $C^{\text{ФХ}}$  —  $15 \text{ мкг/см}^3$  и  $C_{el} = 2,26$  (кривая 1); 2,55 (кривая 2); 2,69 (кривая 3); 3,33 (кривая 4) и от 5,00 до 50,0 (кривая 5).

пленкой и пленкой с достаточно большой дыркой в ней. Множитель  $A$  (с) связан с кинетикой нарастания дырки и практически не зависит от  $C_1$ . Уравнение (1) проверено экспериментально для пленок, полученных из водных растворов поверхностно-активного вещества. При достаточно низких концентрациях  $\tau$  сильно уменьшается и образование пленок можно наблюдать только с определенной вероятностью  $W$  ( $C_1$ ), зависящей от времени разделения ( $t_r$ ) измерительной аппаратуры.  $W$  определяется как отношение числа опытов, в которых наблюдается образование черной ньютоновой пенной пленки — к общему числу поставленных опытов. Для  $W(C_1)$  найдена формула

$$W = \exp - [t_r / \tau (C_1)], \quad (2)$$

где  $W$  составляет от 0 до 1. При  $W=1$  всегда получаются черные пенные пленки, что и есть в сущности случай, приведенные в табл. 1 и 2, где вероятность наблюдения таких пленок составляет 100 %, что прогнозирует нормальный респираторный статус. При  $W=0$  черных пенных пленок не наблюдается, так как пенные пленки разрываются при определенной критической толщине перед переходом в черные пленки, и это отражено в табл. 1 и 2, прогнозирующих развитие СДР у новорожденных.



Для использования теории стабильности и  $\tau(C_i)$  и  $W(C_i)$ -зависимостей соответственно черные пенные пленки из ОЖ должны быть бислойными. Проверка этого сделана посредством измерений и определения зависимости 1) равновесной толщины пленки  $h$  от концентрации  $C_{el}$  электролита и 2)  $h$  от существующего внешнего давления  $P = P_{el} + P_{vw}$  ( $P$  — расклинивающее давление пленки,  $P_{el}$  — электростатическая составляющая расклинивающего давления,  $P_{vw}$  — компонент Ван-дер-Ваальса расклинивающего давления).

При измерении толщины микроскопических пенных пленок использовали микроинтерферометрический метод [25, 26], позволяющий измерять толщину пленки  $h$  с точностью до  $\pm 0,2$  нм;  $h$  — эквивалентная толщина, коэффициент преломления которой равен коэффициенту преломления раствора. На рис. 3 показана измеренная ( $C_{el}$ )-зависимость для раствора ОЖ, содержащего 47 % этилового спирта, при  $r_{пл}$ , составляющем  $2 \cdot 10^{-2}$  см, и постоянном капиллярном давлении  $P = 290$  Па. Каждая точка кривой получена в результате 3—6 измерений. С увеличением  $C_{el}$  толщина  $h$  уменьшается, и при  $C_{el} = 5,34 \cdot 10^{-2}$  моль/дм<sup>3</sup> наблюдаются черные пятна, которые, расширяясь, сливаются, образуя черную пленку толщиной  $\approx 8$  нм, не изменяющейся при дальнейшем повышении  $C_{el}$ .

Для исследования изотерм расклинивающего давления использовали метод образования пленки в специально сконструированной для этой цели пористой пластинке [8]. На рис. 4 показана зависимость  $P(h)$  для проб ОЖ (35—40 гестационных недель). После начального плавного уменьшения  $h$  приблизительно до 14 нм наблюдается образование черных пятен в пленке, которые постепенно ее заполняют до получения 8-миллиметровой черной пленки, т. е. расчетной толщины по кривой  $h(C_{el})$  (см. рис. 3). На изотермах для различных  $C_{el}$  переход к  $h \approx 8$  нм варьирует от значений  $P$  200 до — 300 Па (показано пунктиром на рис. 4). При дальнейшем изменении  $P$  толщина  $h$  не меняется до самого высокого измеренного давления —  $9 \cdot 10^4$  Н/м. Для  $C_{el} > 5 \cdot 10^{-2}$  моль/дм<sup>3</sup> толщина  $h$  не изменяется с увеличением  $P$  и всегда сохраняет значение 8 нм (кривая 5).

Таким образом, изменяя толщину пенной липидной пленки посредством изменения концентрации электролита или внешнего давления, достигаем одно и то же ее значение — около 8 нм. Эта эквивалентная водная толщина  $\leftrightarrow$ , пересчитанная по отношению к трехслойной модели, соответствует реальной толщине около 5,5 — 6,0 нм, что приблизительно равно толщине бислоя молекул лецитина.

Для использования теории устойчивости бислойных липидных пенных пленок очень важно знать мономерную липидную концентрацию  $C_i$  в растворе. Движущей силой процесса зародышеобразования дыр является пересыщение ( $\Delta\mu$ ), описываемое

$$\Delta\mu = kT \ln(C_e/C_i). \quad (3)$$

Для изменения  $\Delta\mu$  при изменении тотальной концентрации  $C$  липида необходимо, чтобы  $C_i$  изменялось одновременно с  $C$ . Israelashvili и сотр. [21] показали, что для цилиндрических мицелл (какие и существуют в растворах ОЖ)  $C$  (моль/дм<sup>3</sup>) и  $C_i$  (моль/дм<sup>3</sup>) связаны в уравнении

$$C = C_i / (1 - C_i/C_m)^2, \quad (4)$$

где  $C_m$  (моль/дм<sup>3</sup>) — критическая концентрация мицеллообразования (ККМ). Эта формула действительна при условии, что химический потенциал липидной молекулы в мицелле понижается обратно пропорционально числу молекул в ней даже в самой маленькой мицелле из двух липидных молекул. Анализ формулы (4) показывает, что отношение  $C_i/C_m$ , как функция отношения  $C/C_m$ , нарастает не только до  $C = C_m$ , но и после этого, т. е. мономерная концентрация  $C_i$  нарастает и при  $C > C_m$ . Это значит, что экспериментально измеряемый параметр  $W$  в методе диагностирования СДР будет зависеть от тотальной концентра-



ции  $C$  липидов в ОЖ и при  $C > C_m$  (через  $C_1$ ). В принципе повышение  $C_1$  от  $C$  и до  $C_m$  в силе и для мицелл других форм (сферических, ламеллярных и пр.), которые могут существовать в ОЖ [8].

Зависимость  $W(C)$  исследована для проб ОЖ между 28 и 42 гестационными неделями. Так как содержание протеинов и фосфолипидов в ОЖ в этот период нарастает, такой подбор проб обеспечивает разное количество избытка компонента (или компонентов), из которых образуется липидный пенный бислой, по отношению к определенной минимальной концентрации, необходимой для 100 %-ного наблюдения

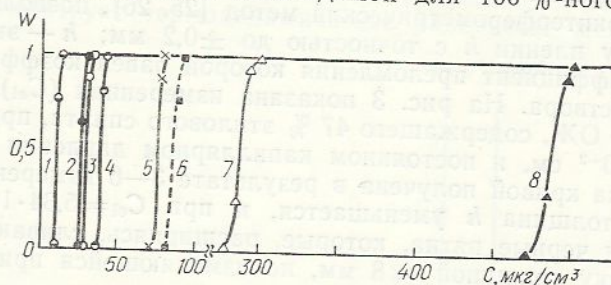


Рис. 5. Зависимость вероятности образования черной пенной пленки от концентрации ( $C$ ) в околоплодной жидкости, содержащей 47 % этанола при  $T$ , составляющей 25 °С и  $C_{el}$  —  $7 \cdot 10^{-2}$  моль/дм<sup>3</sup>.  
1 — ОЖ (по отношению к Ф); 2 — ФГ; 3 — ЯЛ; 4 — ДПЛ; 5 — ФИ и 6 — СФ.

черной пленки. Поэтому мы разбавляем (увеличивая разбавление) каждую из проб ОЖ по отношению к поверхностно-активному веществу в них, сохраняя постоянной концентрацию этанола (47 %) и  $C_{el}$  ( $7 \cdot 10^{-2}$  моль/дм<sup>3</sup>) до тех пор, пока не найдем наибольшее разбавление, позволяющее со 100 %-ной вероятностью наблюдать липидный пенный бислой. Это разбавление называем пороговым. При таком разбавлении проводится биохимический анализ проб на содержание протеинов и фосфолипидов в них. Результаты показывают, что из всех компонентов ОЖ липидная черная пленка образуется именно из фосфатидилхолинов (ФХ) и что пороговая (т. е. минимальная для образования пленки) концентрация ( $C^{ФХ}$ ) составляет 13,3 мг/см<sup>3</sup>. Следовательно, при  $C^{ФХ}$  13,3 мг/см<sup>3</sup> всегда наблюдается черный липидный бислой, независимо от вариаций содержания остальных фосфолипидов в ОЖ. На рис. 5 показана зависимость  $W$  от концентрации  $C^{ФХ}$  в ОЖ для 10 проб ОЖ. Зависимости, определенные для некоторых индивидуальных, поступающих в продажу, препаратов фосфолипидов, входящих в состав ОЖ, также показаны на рис. 5. Как это видно, кривая их зависимости имеет очень крутой ход, что и следовало ожидать в соответствии с теорией и пороговыми концентрациями  $C_t$  (для ФГ — фосфотидил-глицерола, ЯЛ — яичного лецитина, ДПЛ — дипальмитол-лецитина, ФИ — фосфатидил-инотизола и СФ — сфингомиелина 30, 33, 80, 300 и 500 мг/см<sup>3</sup> соответственно). Сравнение этих пороговых концентраций ( $C_t$ ) с пороговой концентрацией ФХ в ОЖ ( $C^{ФХ}$ ) показывает (см. рис. 5), что  $C_t$  только ФГ, ЯЛ и ДПЛ близки  $C^{ФХ}$ . Однако, по данным биохимического анализа, максимальная массовая концентрация ФГ, ФИ и СФ в ОЖ на порядок ниже пороговой тех же фосфолипидов, позволяющей наблюдать их липидный бислой. И только  $C_t$  ЯЛ и ДПЛ можно рассматривать как близкие к  $C^{ФХ}$  в ОЖ. Совпадение сравниваемых значений удовлетворительно, если принять во внимание, что они определены для ФХ в ОЖ, где ФХ — смесь насыщенных и ненасыщенных фосфолипидов с углеводородными цепями различной длины, и для имеющих в продаже ДПЛ и ЯЛ, содержащих только насыщенные и смесь насыщенных и ненасыщенных углеводных цепей соответственно.

Следовательно, подтверждается сделанный ранее вывод, что черные липидные бислой, полученные из ОЖ и наблюдаемые с вероятностью  $W=1$ , т. е. отвечающие нормальному респираторному статусу новорожденных, состоят преимущественно из фосфатидилхолинов ОЖ.



Это согласуется с общепринятым мнением об исключительной важности фосфатидилхолинов (лецитина) для образования поверхностного монослоя [21, 23, 28] в легких млекопитающих. Точное определение зависимости порогового разбавления от срока беременности в большинстве случаев позволит улучшить метод определения фетальной зрелости легкого и дать ей оценку по мере зрелости. В заключение следует отметить, что хорошая корреляция между разрывом пенных пленок ОЖ и развитием СДР у новорожденных, а также наблюдаемыми черными липидными бислоями ОЖ и нормальным респираторным статусом позволяет сделать вывод, что образование (или нет) черных липидных бислоев ОЖ можно использовать в качестве нового диагностического метода оценки фетальной зрелости легкого. Метод этот быстр, прост в исполнении, требует небольшого объема ОЖ и дает высокую достоверность результатов для проб зрелой и незрелой ОЖ (см. табл. 1). Метод также хорошо согласуется с широко используемым в больницах Л/С-методом (см. табл. 2).

Кроме того, на основе пороговой концентрации  $C_t$  фосфатидилхолинов в ОЖ (имеющих особенно важное значение для нормального респираторного статуса) и разбавления ОЖ, разграничивающего пробы зрелой ОЖ от незрелой, можно определить по методу черного бислоя меру функциональной (*in vivo*) зрелости лецитина в ОЖ. По литературным данным она должна составлять 20—125 мкг/см<sup>3</sup> (например, [29, 30]). Концентрация полученного нами *in vivo* зрелого лецитина составляет  $46 \text{ мкг/см}^3 \pm 7 \text{ мкг/см}^3$ .

Хорошее качество совпадения между концентрацией лецитина *in vivo* определяемой по нормальному респираторному статусу и концентрацией, определяемой по методу черной пенной пленки, позволяет сделать вывод, что черные пенные липидные бислои с успехом можно рассматривать как модель для исследования легочной недостаточности поверхностно-активного вещества и связанных с этой недостаточностью легочных заболеваний, что может служить отправной точкой дальнейших исследований.

#### A PHYSICOCHEMICAL METHOD OF RESPIRATORY DISTRESS SYNDROME DIAGNOSIS BY A BLACK FOAMY PELLICLE

D. Ekserova, Z. Lalchev, B. Marinov, K. Ognyanov

A new physicochemical method for investigating surfactants of the amniotic fluid (AF) based on determination of the ability to form black foamy pellicle (BFP) has been created to define the maturity of the human fetal lung and to estimate risk-factors for development of the new-born respiratory distress-syndrome (RDS). It is shown for the first time that these BFP are bilayered and their behaviour is determined by the lecithin-volume concentration in AF and by the properties of lecithin molecules on the water-air interface. This method is tested under clinical conditions for predicting the development of the new-born RDS in above 200 cases. The method is characterized by high reliability of results confirmed by the comparative investigations of 126 amniotic fluid samples both by the suggested and traditional lecithin-sphingomyelin method.

Institute of Physical Chemistry, Academy of Sciences  
of the People's Republic of Bulgaria

1. Березовский В. А., Горчаков В. Ю. Физиологическая роль поверхностно-активных веществ легких // Физиол. журн.—1979.—25, № 4.—С. 456—465.
2. Березовский В. А., Горчаков В. Ю. Поверхностно-активные вещества легкого.— Киев: Наук. думка, 1982.—160 с.
3. Ерохин В., Филиппенко Л. Мембрана, живущая вне клетки // Природа.—1981.—10.—С. 32—39.
4. Amenta J., Silverman J. Amniotic fluid lecithin, phosphatidylglycerol, L/S ratio, and foam stability test in predicting respiratory distress in the newborn // Amer. J. Clin. Pathol.—1983.—79.—P. 52—64.
5. Clementson J. A., Platzker A. C. G., Tierney D. T. et al. Assessment of the risk of the respiratory-distress syndrome by a rapid test for surfactant in amniotic fluid // N. Engl. J. Med.—1972.—286, N 20.—P. 1077—1081.



6. Exerowa D. Effect of adsorption, ionic strength and pH on the potential of the diffuse electric layer // *Ibid.*—1969.—232, N 1.—P. 703—710.
7. Ексерова Д., Податиканов Д. Переход на първични във вторични черни пенни фази // *Годишник на Соф. унив., Хим. фак.*, 1970/71, 65.—P. 237—250.
8. Exerowa D., Scheludko A. Porous plate method for studying microscopic foam and emulsion films // *Comp. Rend. Acad. Bulgare Sci.*—1971.—24, N 1.—P. 47—50.
9. Exerowa D., Zacharieva M., Cohen R., Platikanov D. Dependence of the equilibrium thickness and double layer potential of foam films on the surfactant concentration // *Colloid Polym. Sci.*—1979.—257.—P. 1089—1098.
10. Exerowa D., Nikolov A., Zacharieva M. Common black and newton film formation // *J. Colloid Interface Sci.*—1981.—81, N 2.—P. 419—429.
11. Exerowa D., Kashchiev D., Balinov B. Lattice model of bilayer films rupture by hole formation // *Microscopic aspects of adhesion and lubrication.*—Amsterdam, 1982.—P. 107—117.
12. Exerowa D., Balinov B., Kashchiev D. Nucleation mechanism of rupture of newtonian black films. II. Experimental Study // *Ibid.*—1983.—94, N 1.—P. 45—53.
13. Exerowa D., Balinov B., Nikolova A., Kashchiev D. On the probability for observation of newtonian black film in foam film // *J. Colloid Interface Sci.*—1983.—95, N 1.—P. 289—291.
14. Exerowa D., Lalchev Z., Kashchiev D. Stability of foam lipid bilayers of amniotic fluid // *Colloids and Surfaces.*—1984.—10.—P. 113—121.
15. Freer D., Statland B. Measurement of amniotic fluid surfactant // *Clin. Chem.*—1981.—27.—P. 1629—1641.
16. Gluck L., Kulovich M. V. Lecithin/sphingomyelin ratios in amniotic fluid in normal and abnormal pregnancy // *Amer. J. Obstet. Gynecol.*—1973.—115, N 4.—P. 539—546.
17. Gluck L., Kulovich M. V., Borer R. C. et al. The diagnosis of respiratory distress syndrome (RDS) by amniocentesis // *Ibid.*—1971.—109, N 3.—P. 440—445.
18. Golde S., Mosley G. A blind comparison study of the lung phospholipid profile, fluorescence microviscosimetry and the lecithin-sphingomyelin ratio // *Ibid.*—1980.—136.—P. 222—228.
19. Hallman M., Kulovich M. V., Kirkpatrick E. et al. Phosphatidylinositol and phosphatidylglycerol in amniotic fluid: indices of lung maturity // *Ibid.*—1976.—125, N 5.—P. 613—617.
20. Hobel C. J., Hyvarinen W. O. M. A., Emmanouilides G. C. et al. Early versus late treatment of neonatal acidosis in low-birth-weight infants. Relation to respiratory distress syndrome // *J. Pediatr.*—1972.—81, N 6.—P. 1178—1187.
21. Israelachvili J., Mitchell D., Ninham B. Theory of self-assembly of hydrocarbon amphiphiles into micelles and bilayers // *J. Chem. Soc. Faraday Trans. II.*—1976.—72.—P. 1525—1568.
22. Kashchiev D., Exerowa D. Nucleation mechanism of rupture of newtonian black films. I. Theory // *Ibid.*—1980.—77, N 2.—P. 501—511.
23. Masson D., Diedrich K., Rehm G. et al. Die messung der oberflächenspannung im fruchtwasser als einfache methode zur bestimmung der fetalen lungenreife // *Geburtsh. n. Frauenheilk.*—1977.—37, N 1.—P. 57—63.
24. O'Brien W. F., Cefalo R. C. Clinical applicability of amniotic fluid tests for fetal pulmonary maturity // *Ibid.*—1980.—135, N 1.—P. 135—144.
25. Scheludko A. Thin liquid films // *Adv. Colloid Interface Sci.*—1967.—1.—P. 391—464.
26. Scheludko A., Exerowa D. Über den elektrostatischen und van der Waalsschen zusätzlichen Druck in wässrigen Schaumfilmen // *Kolloid — Zeit.*—1960.—168, N 1.—P. 24—28.
27. Shinitzky M., Goldfischer A., Bruck A. et al. A new method for assessment of fetal lung maturity // *Brit. J. Obstet. Gynecol.*—1976.—83.—P. 838—844.
28. Schürch S., Goerke J., Clements J. Surface tension of lung extracts // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*—1976.—73.—P. 4698—4702.

Ин-т физ. химии АН БНР, София

Поступила 22.03.85

УДК 612.21.001.572

## Анализ процесса форсированного выдоха при различных способах его регистрации на основе параметра постоянной времени

Л. А. Иванов, В. А. Лопата

В функциональной диагностике легких особое место занимает исследование форсированного выдоха, позволяющее получить важнейшую информацию о механических свойствах дыхательной системы. Обработка



этой информации в настоящее время ограничивается определением параметров процесса на отдельных участках или в отдельных точках графиков его регистрации. Такой метод нельзя признать полностью отвечающим тем задачам, которые ставит перед собой исследование форсированного выдоха. Только количественный анализ всего графика в целом способствовал бы наиболее полному использованию содержащейся в нем информации.

Хорошие перспективы в этом направлении открывает описание форсированного выдоха математической функцией, позволяющей опре-

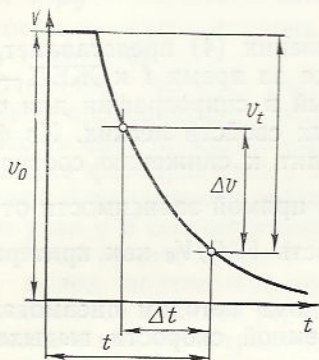


Рис. 1. Спирограмма форсированного выдоха. Обозначения в тексте.

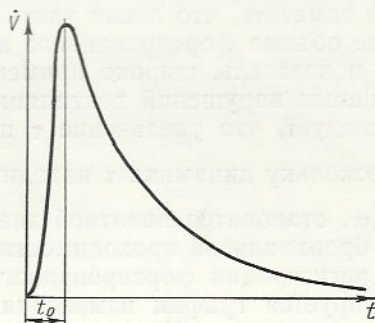


Рис. 2. Пневмотахограмма форсированного выдоха. Обозначения в тексте.

делить ход этого процесса с помощью характерного параметра. Таким параметром может с успехом служить постоянная времени форсированного выдоха  $\tau$  [8], представляющая собой произведение сопротивления дыхательных путей ( $R_{AW}$ ) и растяжимости легких  $C_L$ :

$$\tau = R_{AW} \cdot C_L. \quad (1)$$

Как видно, постоянная времени характеризует влияние важнейших параметров механики дыхания на опорожнение легких при форсированном выдохе и имеет тем самым ясный физиологический смысл.

Цель настоящей работы — анализ форсированного выдоха при различных методах его графической регистрации (спирография, пневмотахография, запись кривой «поток—объем») на основе постоянной времени  $\tau$ .

Спирограммой (рис. 1) регистрируются изменения объема форсированного выдоха  $V$  во времени  $t$ . Эти изменения могут быть описаны экспоненциальной функцией [8], приведенной нами к следующему виду [3]:

$$V(t) = V_0 (1 - e^{-\frac{t}{\tau}}), \quad (2)$$

где  $V(t)$  — объем форсированного выдоха в момент времени  $t$ ;  $V_0$  — жизненная емкость легких (ЖЕЛ);  $e$  — основание натуральных логарифмов ( $e \approx 2,72$ ).

Решаем уравнение (2) относительно  $\tau$  при условии  $\tau = \text{const}$  [1], которое определяет общий случай течения процесса форсированного выдоха:

$$\tau = - \frac{\Delta t}{\ln [1 - \Delta V / (V_0 - V_t)]} \quad (3)$$

Формула (3) позволяет рассчитать значение  $\tau$  на любом участке спирограммы, определяемом изменением объема форсированного выдоха  $\Delta V$  в течение временного интервала  $\Delta t$  (см. рис. 1) и тем самым проследить динамику этого параметра в форсированном выдохе. Поскольку растяжимость легких практически постоянна во всем диапазоне их



объема, то, исходя из формулы (1), динамика  $\tau$  объясняется изменениями сопротивления дыхательных путей в период форсированного выдоха. Очевидно, что подобные изменения будут наблюдаться при обструктивных нарушениях бронхиальной проходимости, когда  $R_{AW}$  значительно увеличивается во время выдоха; у здоровых людей значение  $\tau$  практически постоянно в течение всего процесса [7].

Разделив обе части уравнения (2) на  $V_0$ , получим

$$\frac{V(t)}{V_0} = 1 - e^{-\frac{t}{\tau}}. \quad (4)$$

Нетрудно заметить, что левая часть уравнения (4) представляет собой отношение объема форсированного выдоха за время  $t$  к ЖЕЛ — классический показатель, широко применяемый в спирографии для оценки обструктивных нарушений вентиляционных свойств легких. Из формулы (4) следует, что увеличение  $\tau$  приводит к снижению соотношения  $\frac{V(t)}{V_0}$ . Поскольку динамика  $\tau$  находится в прямой зависимости от изменения  $R_{AW}$ , становится понятной значимость  $V(t)/V_0$  как критерия нарушения бронхиальной проходимости.

При регистрации форсированного выдоха методом пневмотахографии фиксируется график изменения объемной скорости выдыхаемого потока воздуха  $\dot{V}_E$  во времени  $t$ . Этот график — пневмотахограмма — также описывается математически с помощью постоянной времени процесса  $\tau$ . Действительно, дифференцируя уравнение (2) по времени, получаем

$$\dot{V}_E(t) = \frac{V_0}{\tau} \cdot e^{-\frac{t}{\tau}}, \quad (5)$$

где  $\dot{V}_E(t)$  — мгновенная объемная скорость форсированного выдоха в момент времени  $t$ .

Уравнение (5) описывает пневмотахограмму форсированного выдоха (рис. 2) в несколько упрощенном виде, так как не учитывает наличие инерционного сопротивления  $I$  дыхательной системы, обуславливающего достижение максимума объемной скорости не мгновенно, а в течение некоторого интервала времени  $t_0$  [6]. Такое упрощение вполне допустимо, поскольку инерционное сопротивление составляет лишь 5 % неэластического сопротивления дыхательной системы.

Очевидно, что при  $t=0$ , из уравнения (5) следует

$$\dot{V}_E(t) = \dot{V}_{E \max} = \frac{V_0}{\tau}. \quad (6)$$

Из полученной формулы видно, что максимальная объемная скорость форсированного выдоха обратно пропорциональна постоянной времени процесса, а значит и сопротивлению дыхательных путей. В этом отношении находит количественное выражение связь рассматриваемого показателя с состоянием бронхиальной проходимости.

Однако значение максимальной объемной скорости не дает достаточно полной характеристики процессу форсированного выдоха. В этом смысле значительно большие возможности предоставляет исследование кривой «поток — объем», т. е. зависимости объемной скорости от объема форсированного выдоха.

Уравнение, описывающее эту зависимость с помощью постоянной времени  $\tau$ , может быть получено преобразованием уравнений (2) и (5)

$$\dot{V}_E(t) = \frac{V_0}{\tau} \left[ 1 - \frac{V(t)}{V_0} \right]. \quad (7)$$

Уравнение (7), как и уравнение (5), описывает фазу снижения объемной скорости форсированного выдоха после достижений максимального



значения. Обозначая  $V(t)/V_0 = b \leq 1$ , решаем уравнение (7) относительно  $\tau$ . Получаем

$$\tau = \frac{V_0 - V_0 \cdot b}{\dot{V}_B} \quad (8)$$

или

$$\tau = \operatorname{ctg} \gamma \cdot \frac{\mu_V}{\mu_{\dot{V}}}, \quad (9)$$

где  $\mu_V$  и  $\mu_{\dot{V}}$  — масштабы изображения значений  $V$  и  $\dot{V}$  по соответствующим осям;  $\gamma$  — угол наклона нисходящей части кривой «поток—объем» к оси  $V$  (рис. 3).

Очевидно, что при  $\tau = \text{const}$ , соответствующем нормальной бронхиальной проходимости, соблюдается постоянство угла  $\gamma$ , т. е. нисходящая часть кривой «поток—объем» линейна (см. рис. 3). Увеличение  $\tau$  в процессе форсированного выхода, характерное для нарушений бронхиальной проходимости, вызывает уменьшение угла  $\gamma$  в соответствующих точках, т. е. прогиб кривой к оси  $V$  (см. рис. 3). Этот вывод подтверждается данными, полученными в клинике [2, 3, 9, 10]. Следовательно, при регистрации кривой «поток—объем» форсированного выдоха динамика постоянной времени  $\tau$  этого процесса, а значит и сопротивления дыхательных путей  $R_{\text{AW}}$  определяется по изменению угла наклона нисходящей к оси  $V$  части кривой.

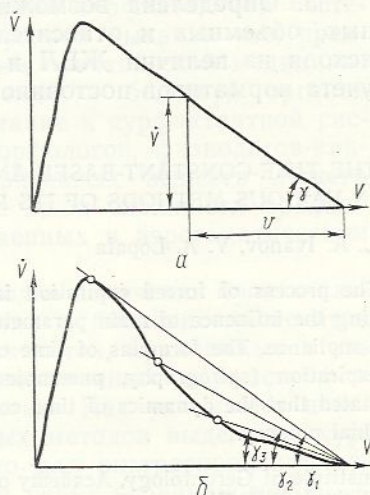


Рис. 3. Кривая «поток — объем» форсированного выдоха:

а — при нормальной бронхиальной проходимости, б — при бронхиальной обструкции. Обозначения в тексте.

Кроме того, уравнения (4), (6) и (7) дают возможность рассчитать должные значения наиболее используемых показателей вентиляционной функции внешнего дыхания, основываясь на значениях ЖЕЛ. Эта возможность реализуется при условии установления нормативов  $\tau$ . Известно, что среднее значение  $\tau$  у здоровых взрослых людей составляет  $0,57 \pm 0,1$  с [8]. Аналогичные данные приводят Jordanoglou и соавт. [11], согласно наблюдениям которых постоянная времени форсированного выдоха у здоровых людей 20—40 лет находится в диапазоне  $0,57—0,69$  с. Очевидно, в качестве ориентировочного норматива  $\tau$  можно принять значение порядка  $0,5—0,6$  с. По нашим данным, в пожилой и старческий периоды возраста  $\tau$  увеличивается до  $0,83 \pm 0,13$  с (при  $0,47 \pm 0,05$  с у молодых). Это связано с повышением бронхиального сопротивления вследствие возрастных анатомо-функциональных изменений дыхательных путей, а также с увеличением растяжимости легких из-за утраты ими эластических свойств [5]. Указанное увеличение  $\tau$ , согласно представленным выше положениям, обуславливает характерную для этого возрастного периода форму кривой «поток—объем» — уменьшение угла  $\gamma$  с вогнутостью к оси  $V$ .

При хронических неспецифических заболеваниях легких с обструктивным синдромом у пожилых и старых людей, когда сочетаются возрастные и патологические изменения бронхиального дерева при выраженной их неравномерности,  $\tau$  увеличивается весьма значительно. В результате кривая «поток—объем» форсированного выдоха приобретает так называемую обструктивную форму, характеризующуюся резким изломом на уровне выдоха 40—50 % ЖЕЛ с соответствующим уменьшением угла  $\gamma$ .



Таким образом, разработанный нами метод анализа позволяет рассматривать информацию о форсированном выдохе, регистрируемом различными способами, на единой методической основе. При этом выявляется взаимосвязь величин объемных и скоростных параметров процесса с важнейшей характеристикой механики дыхания — сопротивлением дыхательных путей.

## Выводы

1. Процесс форсированного выдоха описывается математическим выражением, в котором постоянная времени  $\tau$  характеризует влияние на ход процесса важнейших параметров механики дыхания: сопротивление дыхательных путей  $R_{AW}$  и растяжимости легких  $C_L$ .
2. Предложенный метод анализа процесса форсированного выдоха делает возможным исследование динамики  $\tau$  в этом процессе, обусловленной соответствующими изменениями  $R_{AW}$ .
3. Определена возможность расчета должных значений скоростных, объемных и относительных параметров форсированного выдоха, исходя из величин ЖЕЛ и  $\tau$ . Реализация этой возможности требует учета нормативов постоянной времени  $\tau$ .

## THE TIME-CONSTANT-BASED ANALYSIS OF FORCED EXPIRATION IN VARIOUS METHODS OF ITS REGISTRATION

L. A. Ivanov, V. A. Lopata

The process of forced expiration is described by the time constant function characterizing the influence of main parameters of breathing mechanics—airway resistance and lung compliance. The formulas of time constant for various methods of registration of forced expiration (spirometry, pneumotachography, flow-volume curve) are suggested. It is stated that the dynamics of time constant during forced expiration is a criterion of bronchial patency.

Institute of Gerontology, Academy of Sciences of the USSR, Kiev

1. Артамонов Р. Г., Лопата В. А. К методике оценки процесса форсированного выдоха при бронхолегочных болезнях у детей // Педиатрия.—1983.— № 7.— С. 26—28.
2. Евфимьевский В. П. Значение регистрации отношения поток/объем форсированного выдоха в диагностике нарушений бронхиальной проходимости // Дыхательная недостаточность в клинике и эксперименте.— Куйбышев, 1977.— С. 253—255.
3. Зябрев Ю. П., Алтынбеков Б. Е., Абдраштова Г. А., Зародин Н. В. Вентиляционная функция легких (физиология, патофизиология, методы исследования).— Алма-Ата: Наука, 1980.—135 с.
4. Иванов Л. А., Лопата В. А. Расчет нормативов пиковой объемной скорости форсированного выдоха // Терапевт. арх.—1981.— 53, № 12.— С. 52—54.
5. Коркушко О. В., Иванов Л. А. Особенности легочной вентиляции и газообмена в пожилом и старческом возрасте // Вестн. АМН СССР.—1984.— № 3.— С. 53—59.
6. Лопата В. А. Расчет динамической погрешности измерения максимальной объемной скорости форсированного дыхания пневматометром ПТ-1 // Мед. техника.—1982.— № 1.— С. 28—35.
7. Сидоренко Л. А., Афанасьев А. Я. Перспективы исследования бронхиальной проходимости по константе времени при подборе бронхолитиков // Дыхательная недостаточность в клинике и эксперименте.— Куйбышев, 1977.— С. 261—262.
8. Смирнов А. Д., Канаев Н. Н. О постоянной времени форсированного выдоха // Клини. медицина.—1975.— 53, № 12.— С. 98—103.
9. Even Ph. Eléments de mécanique respiratoire // Rev. Tub. et pneumol.—1970.—34, N 7.— P. 917—969.
10. Hyatt R. E., Black L. F. The flow-volume curve. A current perspective // Amer. Rev. Resp. Dis.—1973.—102, N 2.— P. 191—199.
11. Jordanoglou J., Koursouba E., Lalenis C. et al. Effective time of the forced expiratory spirogram in health and airways obstruction // Thorax.—1979.—34, N 2.— P. 187—193.

Ин-т геронтологии АМН СССР,  
Киев

Поступил 04.02.85



## Метод исследования сурфактантов легкого в эксперименте

О. А. Яковлева, А. А. Пентюк

Многообразные физиологические функции широко распространенных в природе поверхностно-активных веществ, названных сурфактантами, регуляция их синтеза и секреции, их изменения под влиянием факторов внешней и внутренней среды представляют значительный научный интерес для широкого круга исследователей. Особенно примечательны в этом плане сурфактанты легкого. В легких сурфактанты участвуют в механизмах дыхания, способствуют диффузии кислорода, создают мембранные барьеры для ксенобиотиков, поддерживают водный и липидный гомеостаз [1, 2, 4].

Выяснение механизмов развития патологии сурфактантной системы, ее связи с формированием болезней органов дыхания или предрасположенности к ним отвечает требованиям практической медицины. Прогрессирующее увеличение распространенности болезней органов дыхания определяет все возрастающее внимание к сурфактантной системе легкого биохимиков, фармакологов, морфологов, физиологов-клиницистов. Однако изучение поверхностно-активных веществ легкого затруднено и в клинике, и в эксперименте из-за сложности прижизненного выявления сурфактантов, расположенных в аэрогематическом барьере альвеол.

Сурфактанты исследуют с помощью методов получения бронхо-альвеолярного лаважа (БАЛ) при бронхоскопии и биопсии гомогенатов тканей легкого. Методики получения сурфактантов, приводимые в литературе, отличаются разнообразием количественных параметров и недостаточной практической информативностью. Как указывают некоторые авторы [1], при анализе применяемых методов выделения сурфактантов бросается в глаза тот факт, что для экстрагирования поверхностно-активных веществ исследователи берут неодинаковое количество ткани легкого, т. е. в получаемых экстрактах концентрация сурфактантов различная. Это, естественно, затрудняет сопоставление результатов и снижает ценность трактовок, приводимых исследователями. Мы поставили перед собой цель отработать единую количественную методику получения эндобронхиальных смывов.

### Методика

Для отработки методики эксперименты провели на белых лабораторных крысах. Условиями эксперимента варьировали для решения следующих задач: 1) определения оптимальных температурных условий и сроков хранения легкого после забоя животных; 2) унифицирования количественных параметров при получении жидкости БАЛ. После забоя животного его легкое хранили на льду или в жидком азоте, изменяли (от  $+4^{\circ}\text{C}$  до  $+37^{\circ}\text{C}$ ) температуру растворов для лаважа, вводили различный (от 15 до 50 мл) объем растворов и варьировали числом промывания легочной ткани. Контрольным тестом считали содержание фосфолипидов в жидкости БАЛ [6]. Это позволило нам оценить концентрацию фосфолипидов в смывах различного объема и добиться оптимальных условий для их максимальной экстракции.

### Результаты и их обсуждение

В результате опытов мы убедились, что хранение легкого на льду или в жидком азоте нарушает целостность его тканей при оттаивании и приводит к их разрывам и вытеканию промывных растворов при заполнении ими легких. Следовательно, предпочтительнее работать с незамороженным легким.



1. Извлечь из тупа крысы легкое с трахеей и сердцем, проверить целостность структуры, обмыть от сгустков крови (не заливая водой трахею). Осторожно отрезать сердце и крупные сосуды, оставив наименьшее количество клетчатки средостения вокруг корня легкого, чтобы не повредить трахею и легкое (последние осушают марлей в несколько слоев). 2. Взвесить легкое с трахеей. 3. Ввести в трахею и зафиксировать лигатурой иглу с канюлей. 4. Для получения жидкости БАЛ отсосать воздух (кровь) из трахеи, ввести через канюлю шприцем 4 мл 0,9 %-ного раствора хлорида натрия. Физиологический раствор хлорида натрия сохранять в термобане при температуре 37 °С. Обычно его требуется не более 30 мл на крысу в каждой серии исследования. Введенным в легкое раствором в течение 2 мин промывать легкое с повторным отсасыванием и введением жидкости при постоянном мягком массаже тканей. Через 2 мин полностью отсосать шприцем введенный раствор и перенести в пробирку (емкостью до 30 мл) для сброса жидкости БАЛ. Повторять введение следующей порции физраствора (по 4 мл) в тех же условиях и столько раз, чтобы суммарный объем введенного раствора соответствовал десятикратной массе легкого с трахеей. Например, при массе легкого с трахеей крысы 2,8 г — вводить 28 мл физиологического раствора. Последнюю порцию смывать тщательно выжать из легких. 5. Полученную жидкость БАЛ сразу же центрифугировать в течение 10 мин при 300 g для удаления клеток (макрофагов, эритроцитов), изменяющих своими ферментами состав сурфактантов.

Извлекаемый объем жидкости БАЛ обычно не превышает 70—75 % объема, вводимого для смыва. Жидкость светлая, слегка опалесцирующая, содержит поверхностно-активные липидно-белковые комплексы. При экспериментах с легким небольшой массы (до 1—1,5 г) во избежание его разрыва при лаваже следует уменьшить каждую порцию промывной жидкости и увеличить число повторных промываний, но сохранять общий объем вводимой жидкости в пределах десятикратной массы легкого с трахеей. Такой подход к получению жидкости БАЛ устраняет неоднородность результатов, характеризуется стандартными условиями по количественным и временным параметрам, особенно необходимым в серийных исследованиях. Полученная жидкость может быть использована для биохимических и физико-химических методов анализа сурфактантов.

Рассматривая выстилающий альвеолярный комплекс как мембраноподобные структуры, мы применили наш метод получения жидкости БАЛ для оценки влияния на сурфактанты витаминов А и Е, мембранотропные функции которых и механизмы их мембранных эффектов применительно к сурфактантам легкого не изучены. Экспериментальный дефицит витаминов А и Е создавали кормлением крыс полусинтетической пищей, лишенной ретинола и токоферола в течение 12—14 нед [5]. В жидкости БАЛ определяли содержание фосфолипидов [6], белка [3].

Концентрация фосфолипидов в жидкости БАЛ в контрольной группе крыс колебалась во всем объеме смывов от 2,09 до 3,6 мг/мл,

Содержание фосфолипидов и белка в жидкости БАЛ у крыс с экспериментальным гиповитаминозом А и Е ( $M \pm m$ ), мг/г легкого

| Исследуемый показатель           | Норма витаминов А и Е (24) | Дефицит витаминов              |                                |
|----------------------------------|----------------------------|--------------------------------|--------------------------------|
|                                  |                            | А (35)                         | Е (24)                         |
| Концентрация, мг/г: фосфолипидов | 2,11 ± 0,13                | 1,33 ± 0,19<br>( $P < 0,001$ ) | 1,18 ± 0,08<br>( $P < 0,001$ ) |
| белка                            | 52,39 ± 8,17               | 54,04 ± 7,31                   | 59,30 ± 7,21                   |



составляя в среднем  $2,8 \text{ мг/мл} \pm 0,12 \text{ мг/мл}$ . Результаты опытов показали (таблица) выраженное снижение фосфолипидов в жидкости БАЛ ( $P < 0,001$ ), содержание белка значительно не изменилось. Соотношение: белок/фосфолипиды в жидкости БАЛ отличалось у экспериментальных животных от контрольной группы. Например, при дефиците витамина Е оно составляло 22,09 в контроле и 51,5 — в опыте. Такие нарушения состава бронхо-альвеолярных смывов подтверждают влияние витаминов А и Е на липидный компонент сурфактантов и могут извращать их функцию, что требует дальнейшего уточнения.

Достоверные результаты, полученные предлагаемым нами методом выделения жидкости БАЛ у крыс, позволяют считать возможным его использование в экспериментах.

## THE TECHNIQUE FOR EXPERIMENTAL STUDY OF LUNG SURFACTANTS

O. A. Yakovleva, A. A. Pentyuk

Experimental studies on rats have permitted suggesting a new technique to obtain the liquid phase of bronchoalveolar lavage which differs from the traditionally accepted techniques in the following: the volumes of solutions introduced into the rat lungs correspond to the ten-fold weight of lungs with trachea (the solutions are introduced in aliquot small portions). Its advantage is a quantitative and temporal similarity of the attained parameters.

N. I. Pirogov Medical Institute, Ministry of Public Health  
of the Ukrainian SSR, Vinnitsa

1. Березовский В. А., Горчаков В. Ю. Поверхностно-активные вещества легкого.— Киев: Наук. думка, 1982.—168 с.
2. Биркун А. А., Нестеров Е. Н., Кобозев Г. В. Сурфактант легких.— Киев: Здоров'я, 1981.—160 с.
3. Кочетков Г. А. Практическое руководство по энзимологии.— М.: Высш. шк., 1980.—272 с.
4. Сурфактанты легкого в норме и патологии: Сб. науч. тр. /Под общ. ред. Березовского В. А.— Киев: Наук. думка, 1983.—184 с.
5. Экспериментальная витаминология: (Справочное руководство) // Под ред. Островского Ю. М.— Минск: Наука и техника, 1979.—57 с.
6. Stewart J. Ch. M. Colorimetric determination of phospholipids with ammonium ferri-thiocyanate // Anal. Biochem.—1980.—104, N 1.—P. 10—14.

Винниц. мед. ин-т им. Н. И. Пирогова  
М-ва здравоохранения УССР

Поступила 13.12.85



УДК 612.28+612.78

## Генез ощущений, связанных с дыханием

И. С. Бреслав, К. С. Рымжанов

Как известно, в обычных условиях дыхательный акт совершается автоматически не только в своем эффекторном звене, но и соответственно в афферентном. Действительно, нормальное, спокойное дыхание (эупное), как правило, человеком не ощущается. Вместе с тем человек легко может дать отчет о характере своего дыхательного акта (глубине дыхания и частоте), как только последний становится объектом специального внимания [2, 7, 9]. Конечно, все дело в особом положении дыхания по сравнению с другими висцеральными функциями: респираторная мускулатура участвует не только в обеспечении вентиляции легкого, но и в поведенческих, локомоторных актах, а также в фонации, т. е. в деятельности произвольного, осознанного характера.

Однако проблема восприятия человеком всего дыхания не так проста. Каковы источники ощущений, позволяющих нам оценивать дыхательный акт и произвольно им управлять? Как изменяются эти ощущения в экстремальных условиях и патологических состояниях? Эти вопросы представляют не только теоретический интерес. Они привлекли к себе пристальное внимание в связи с распространением хронических неспецифических заболеваний легкого, бронхиальной астмы — болезней, которые сопровождаются ощущением затруднения дыхания. Подобные ощущения зачастую лежат в основе общеизвестного, но очень сложного по своему патогенезу феномена одышки.

В этом обзоре мы не будем специально останавливаться на аспектах проблемы одышки, а ограничимся кратким рассмотрением современных данных, касающихся физиологической природы дыхательных ощущений.

**Восприятие нормального дыхания.** Способность человека ощущать свое дыхание и, следовательно, произвольно им управлять изучали многие исследователи (в том числе и мы) в экспериментах с заданным режимом дыхательных движений: их ритма, глубины [2, 7, 9]. Мы, например, исследовали, насколько правильно человек может оценивать предъявляемый ему уровень вентиляции легких, для чего использовали разработанное в нашей лаборатории устройство, вынуждавшее испытуемого дышать с заданной частотой и глубиной [2]. Выяснилось, что человек быстро научается оценивать этот уровень, а средняя ошибка оценки не превышает  $3\% \pm 5\%$  нормального объема. Однако, если эксперимент начинали, задавая не обычный для покоя, а измененный (больший или меньший) минутный объем дыхания, испытуемый соответственно завышал или занижал оценку уровня вентиляции, предъявляемого ему в дальнейшем. Этот факт согласуется с результатами психофизиологических исследований: при оценке ряда сравниваемых количественных характеристик человек пользуется в качестве ориентира той, которая предъявляется первой [28].

Katz-Salamon [23, 24] установила, что отношение между фактическим увеличением уровня вентиляции и увеличением, оцененным испытуемым, адекватно описывается экспонентой, которая оказалась близкой к единице, а минимально обнаруживаемое испытуемыми из-



менение этого параметра составляло 23—28 % исходного его значения. Причем человек точнее оценивает глубину, нежели частоту дыхания, что убедительно продемонстрировали результаты тех экспериментов, в которых предлагали вдыхать различный объем воздуха, каждый из которых соответствовал той или иной доле жизненной емкости легких (ЖЕЛ).

Данные, важные для расшифровки источников ощущений, которыми пользуется человек, оценивая свой дыхательный акт, получены в экспериментах с активным воспроизведением заданных параметров дыхания.

Результаты, полученные в нашей лаборатории [2], показали, что человек путем слежения за собственной спирограммой легко научается поддерживать постоянный, нормальный для него, или измененный, конечно, до известных границ, дыхательный объем и обретает способность воспроизводить тот же объем, уже не видя спирограммы. «наизусть». Правда, как подтвердили наблюдения других авторов [38], если испытуемый дышал вместо обычного воздуха гипоксической и особенно гиперкапнической смесью, он непроизвольно превышал заданный ему дыхательный объем, а при ингаляции гипероксической смеси, напротив, снижал его: изменения регулируемого параметра, происходящие за счет усиления или ослабления хеморецепторной стимуляции, оставались как бы неучтенными. Этот факт согласуется с тем, что гиперкапническая и гипоксическая стимуляция не находит прямого отражения в ощущениях человека [1]. Какими же сенсорными ориентирами он руководствуется, произвольно управляя своим дыханием?

Если мы незаметно для испытуемого немного увеличивали сопротивление его инспираторному потоку, воспроизводимая им глубина дыхания становилась меньше заданной. Если же сопротивление дыханию уменьшали, заменяя азот вдыхаемого воздуха гелием, дыхательный объем становился больше заданного. Подчеркнем: во всех этих случаях человек думал, что он поддерживает постоянный, заданный ему режим дыхания. В условиях навязанного с помощью специального регулирующего устройства иного режима внешнего дыхания повышение плотности дыхательной смеси (добавление в нее шестифтористой серы) создает у человека иллюзию углубления дыхания, а снижение ее плотности (замена азота гелием) вызывает обратный эффект [4, 11]. Наконец, экспоненты, описывающие связь между фактическими значениями и самооценкой соответствующих параметров, оказались для дыхательного объема и средней скорости инспираторного потока примерно одинаковыми [33].

Приведенные факты свидетельствуют о том, что ощущения, которыми человек пользуется, оценивая и целенаправленно регулируя параметры своего дыхания, связаны с усилием, развиваемым дыхательными мышцами. К такому же выводу пришли многие исследователи [12, 22, 26, 33, 34, 38]. Недаром оценка испытуемыми объемов вдохнутого и выдохнутого воздуха оказалась наиболее затруднительной в зонах легочной емкости, близкой к функциональной остаточной емкости легких, т. е. при наименьшем напряжении респираторной мускулатуры [32], а вызванное естественными стимулами (мышечной нагрузкой, ингаляцией смеси воздуха с  $\text{CO}_2$ ) повышение уровня вентиляции распознается, когда дыхательный объем возрастает на определенное для каждого человека значение (в среднем на 0,7 л) [36]. Логично предположить, что источником таких ощущений служат рецепторы растяжения межреберных мышц, особенно богатых (по сравнению с остальной скелетной мускулатурой) мышечными веретенами [5 и др.]. И хотя не менее 75—80 % уровня вентиляции легких обеспечивается сокращениями диафрагмы, именно межреберные мышцы могут служить для человека «измерителями» дыхательного объема (Menton, 1970. Цит. по Бреслав [2]). Действительно, самооценка дыхательного объема показала его корреляцию с электрической активностью этих мышц [22].



Коль скоро человек ощущает свое дыхание через усилие, развиваемое респираторными мышцами, рассматриваемые сенсорные механизмы, очевидно, позволяют нам оценивать прежде всего сопротивление, преодолеваемое этими мышцами. Закономерности восприятия дыхательного сопротивления заслуживают, однако, специального анализа.

**Восприятие сопротивления дыханию.** Если в условиях спокойного дыхания неожиданно для испытуемого резко увеличить инспираторное сопротивление, глубина первого «нагруженного» вдоха оказывается уменьшенной по сравнению с глубиной «спокойного» вдоха, хотя глубина последующих вдохов быстро достигает нормального уровня в связи с возросшим инспираторным усилием. При повторном предъявлении той же нагрузки глубина первого вдоха бывает не меньше обычной, а зачастую и больше [3]. Это — отнюдь не условный рефлекс: в своих словесных отчетах испытуемые указывают, что ощущают повышенное дыхательное сопротивление.

Каково минимальное добавочное (искусственное, внешнее) сопротивление дыханию, воспринимаемое человеком, т. е. каков порог распознавания, детекции?

Следует различать два вида такого сопротивления: эластическое, создаваемое обычно с помощью дыхания из замкнутой емкости с ригидными стенками, и неэластическое, или резистивное, например, при дыхании через узкую трубку. Исследователями [14, 17, 39] установлено, что пороги восприятия эластической нагрузки колеблются в пределах 5—5,2 Па·(с/л) и момент ее обнаружения испытуемыми совпадает с концом вдоха, т. е. с максимальным растяжением легких. Резистивная же нагрузка распознается при пороговых значениях от 2 до 44 Па·(с/л), причем обычно в середине вдоха, в момент максимальной скорости инспираторного потока и с соответственно меньшей, чем эластическая, латенцией. Таким образом, в обоих случаях детекция увеличенного сопротивления сопряжена с той фазой дыхательного цикла, в которой при данной нагрузке респираторным мышцам приходится развивать наибольшее усилие. О том же свидетельствуют отношения между восприятием двух видов сопротивления дыханию: на фоне постоянной эластической нагрузки повышается порог распознавания резистивной нагрузки, тогда как исходная резистивная нагрузка не меняет порога восприятия добавочной эластической нагрузки [15].

Пороговое значение детекции человеком резистивной нагрузки не меняется при увеличении легочной вентиляции, вызванном ингаляцией гиперкапнической смеси или работой. Следовательно, здесь воспринимается именно сопротивление дыханию, а не поток или объем вдыхаемого воздуха [25]. При переходе от большего сопротивления дыханию к меньшему последнее вообще перестает ощущаться [27]. На фоне уже включенного (исходного) сопротивления порог распознавания его прироста соответственно повышается [31]. Эксперименты показали, что минимально различимое человеком изменение сопротивления дыханию представляет собой не абсолютное значение, а определенную долю его исходного значения в соответствии с законами Вебера — Фехнера и Стивенса [34, 37 и др].

За последние годы вошли в употребление психофизиологические методы, с помощью которых человек оценивает предъявляемое сопротивление дыханию количественно, в аналоговой форме: он либо сжимает ручной динамометр с силой, пропорциональной испытываемому ощущению [34, 41], либо выставляет на условной шкале точку, положение которой должно отражать значение ощущаемой дыхательной нагрузки (так называемое визуальное аналоговое шкалирование [14, 19]). Оба эти метода дают высокую корреляцию между фактическим значением преодолеваемого сопротивления, измеряемым перепадами давления в дыхательных путях и значением, получаемым в результате самооценки сопротивления испытуемым [30].

Остановимся на данных, которые могут пролить свет на природу рассматриваемых ощущений. Большая часть авторов считает, что источ-



ником ощущений служат афференты респираторных мышц [14, 17, 20, 29, 41]. Как уже говорилось, речь идет главным образом о мышечных веретенах межреберной мускулатуры. Однако здесь нельзя исключить и предполагаемого участия рецепторного аппарата диафрагмы [18]: при включении добавочного резистивного или эластического сопротивления на протяжении вдоха детекции этой нагрузки испытуемым обычно предшествует рост трансдиафрагмального давления [40]. Большинство авторов находит, что резистивная нагрузка лучше воспринимается на вдохе [29 и др.]. Особенно четкую оценку градации инспираторного сопротивления испытуемым показали в экспериментах, где они с помощью биоуправления поддерживали определенную заданную скорость инспираторного потока [35]. Однако некоторые исследователи пришли к выводу, что отчетливее воспринимается сопротивление на выдохе [13]. Во всяком случае, механизмы ощущений, связанных как с инспираторной, так и с экспираторной нагрузками, по-видимому, сходны [29].

Может ли в формировании этих ощущений участвовать сигнализация из других, немускульных, афферентов дыхательной системы?

Поскольку при включении внешнего сопротивления дыханию прежде всего резко возрастают перепады давления в просвете верхних дыхательных путей [6, 8, 37], логично предположение о значительной роли локализованных здесь рецепторов (Noble et al., 1970. Цит. по: Франкштейн [10] и др.). Но такому взгляду противоречат наблюдения, которые доказали почти нормальную способность распознавать добавочное сопротивление дыханию пациентами, дышавшими через трахеостому [17]. Эта способность не нарушалась и после анестезии верхних дыхательных путей здоровых испытуемых [18]. Пока противоречивы данные, касающиеся значения, которое имеют в этом плане механорецепторы легкого [21]. Не все окончательно выяснено и в отношении функции респираторных мышц, этих признанных детекторов сопротивления дыханию. Здоровые испытуемые после курарезации утрачивали способность распознавать лишь небольшое добавочное дыхательное сопротивление и в то же время переоценивали большие нагрузки, исходя из чего заключили [16], что человек в таких условиях воспринимает не афферентную информацию, а «уходящие моторные команды». Об этом же свидетельствует сохранение способности оценивать размер инспираторного усилия больными с травматическим повреждением нижней части шейного отдела спинного мозга [21].

Конечно, в оценке человеком рассматриваемых дыхательных нагрузок очень большую и трудноучитываемую роль играет состояние центральных механизмов, участвующих в формировании ощущений. Подтверждающим примером могут служить исследования, проведенные нами со здоровыми испытуемыми, прошедшими предварительное обучение оценке развиваемого ими инспираторного усилия. Это усилие измерялось значением инспираторного давления на манометре, а испытуемый оценивал это усилие по своим ощущениям, сдавливая с соответствующей силой упругий баллон, соединенный с другим манометром. Как при свободном дыхании, так и при включении умеренного резистивного сопротивления человек в большинстве случаев точно оценивал свое инспираторное усилие, а когда добавочное дыхательное сопротивление сочеталось с нетяжелой работой на велоэргометре, что вызывало гиперкапнический сдвиг — значительный рост  $P_{CO_2}$  альвеолярного газа, проявлялась тенденция приуменьшить свои показания по сравнению с фактическим значением оцениваемого усилия. Когда же с помощью разработанного в нашей лаборатории метода биоуправления альвеолярным  $P_{CO_2}$  путем произвольной регуляции дыхания [2] гиперкапнический сдвиг при сочетании дыхательного сопротивления и работы устраняли, самооценка инспираторного усилия, напротив, значительно превышала фактическую, т. е. человек испытывал резкое затруднение дыхания. Столь неожиданный результат можно объяснить следующим образом. Перекладывая, образно говоря, управление дыхательными движениями с естественных механизмов на произвольную



сферу, т. е. кору больших полушарий, мы тем самым меняем и восприятие ощущений связанных с дыханием.

Можно полагать, что эти еще мало исследованные сдвиги в функционировании сенсорных механизмов имеют прямое отношение к патогенезу одышки, рассмотрение которого выходит, однако, за рамки нашего обзора.

## GENESIS OF THE RESPIRATORY SENSATIONS

I. S. Breslav, K. S. Rymzhanov

The problem concerning the human perception of his respiration is reviewed. Experimental data obtained by the authors and other investigators including quantitative self-estimation of the breathing pattern variables and particularly detection of respiratory load are analyzed. It is concluded that the afferent system of respiratory muscles serves as a main source of such a kind of sensory information. Physiological mechanisms controlling the formation of the respiratory sensations are discussed.

I. P. Pavlov Institute of Physiology,  
Academy of Sciences of the USSR, Leningrad

1. Бреслав И. С. Восприятие дыхательной среды и газопреферендум у животных и человека.— Л.: Наука, 1970.—174 с.
2. Бреслав И. С. Произвольное управление дыханием у человека.— Л.: Наука, 1975.—152 с.
3. Бреслав И. С. Паттерны дыхания.— Л.: Наука, 1984.—208 с.
4. Бреслав И. С., Жиронкин А. Г., Шмелева А. М. О восприятии человеком своего дыхательного объема // Физиол. журн. СССР.—1975.—56, № 4.— С. 593—599.
5. Глебовский В. Д. Рефлексы с рецепторов легких и дыхательных мышц и их значение в регуляции дыхания // Физиология дыхания.— Л.: Наука, 1973.— С. 115—150.
6. Кулик А. М. Регуляция дыхания при разных воздействиях на организм: Автореф. дис. ... д-ра биол. наук.— М., 1967.— 21 с.
7. Маршак М. Е. Регуляция дыхания у человека.— М.: Медгиз, 1961.—217 с.
8. Низовцев В. П. Скрытая дыхательная недостаточность и ее моделирование.— М.: Медицина, 1978.—275 с.
9. Смирнов К. М., Ефимова М. В., Колякина Э. А. Особенности рефлексов по словесной инструкции, меняющих частоту и глубину дыхательных движений // 22-е совещ. по проблемам в. н. д.— Рязань, 1969.— С. 221—222.
10. Франкштейн С. И. Дыхательные рефлексы и механизмы одышки.— М.: Медицина, 1974.—117 с.
11. Хвалибова Р. И. Влияние добавочного сопротивления дыханию на вентиляторную чувствительность человека к гиперкапнии // Физиол. журн. СССР.—1974.—40, № 4.— С. 624—627.
12. Altose M. D., Cherniack N. S. Respiratory sensation and respiratory muscle activity // Adv. Physiol. Sci.—1980.—10.— P. 111—119.
13. Bonnel A. M., Mathiot M. J., Grimaud C. Inspiratory and expiratory resistive load detection in normal and asthmatic subjects // Respiration.—1985.—48.— P. 12—23.
14. Burdon J. G., Killian K. J., Campbell E. J. M. Detection latency of added loads to breathing // Clin. Sci.—1982.—63.— P. 11—16.
15. Burki N. K. Effects of added inspiratory loads on load detection threshold // J. Appl. Physiol.—1981.—50.— P. 162—164.
16. Campbell E. J. M., Gandevia S. C., Killian K. J. et al. Changes in the perception of inspiratory resistive loads during partial curareization // J. Physiol. (London).—1980.—309.— P. 93—100.
17. Campbell E. J. M., Howell J. B. L. The sensation of breathlessness // Brit. Med. Bull.—1963.—19.— P. 36—40.
18. Chaudhary B. A., Burki N. K. Effects of airway anesthesia on the ability to detect added inspiratory resistive loads // Clin. Sci. Mol. Med.—1978.—54.— P. 621—626.
19. Cotes J. E., Reed J. W., Smallbone S. Effect of an external resistance upon breathlessness during exercise in healthy subjects. // J. Physiol. (London).—1985.—261.— P. 65P.
20. Gandevia S. C., Killian K. J., Campbell E. J. M. The contribution of upper airway and inspiratory muscle mechanisms to the detection of pressure changes at the mouth in normal subjects. // Clin. Sci.—1981.—60.— P. 513—518.
21. Gottfried S. B., Leech I., DiMarco A. F. et al. Sensation of respiratory force following low cervical spinal transection // J. Appl. Physiol.—1984.—57.— P. 989—994.
22. Halttunen P. K. The voluntary control in human breathing // Acta physiol. scand.—1975.— Suppl. 419.— P. 1—48.
23. Katz-Salamon M. Assessment of ventilation and respiratory rate by healthy subjects // Acta physiol. scand.—1984.—120.— P. 53—60.



24. Katz-Salamon M. Ability to judge lung volumes at different CO<sub>2</sub> drives for ventilation and the possible influence of such a judgment on the ventilatory CO<sub>2</sub>-responsiveness // *Ibid.*—P. 177—183.
25. Killian K. J., Campbell E. J. M., Howell J. B. L. The effect of increased ventilation on resistive load discrimination // *Amer. Rev. Respirat. Dis.*—1979.—120.—P. 1233—1238.
26. Killian K. J., Gandevia S. C., Summers E., Campbell E. J. M. Effect of increased lung volume on perception of breathlessness, effort and tension // *J. Appl. Physiol.*—1984.—57.—P. 686—691.
27. McCloskey D. I. The effects of pre-existing loads upon detection of externally applied resistances to breathing in man // *Clin. Sci. Mol. Med.*—1973.—45.—P. 561—564.
28. McGuirk F. D., Hebert J. A. Voluntary stimulus generalization as a three-category judgment process // *Bull. Psychonomic. Soc.*—1973.—1.—P. 53—55.
29. Muza S. R., McDonald S., Zechman F. W. Comparison of subjects' perception of in- and expiratory resistance // *J. Appl. Physiol.*—1984.—56.—P. 211—216.
30. Muza S. R., Zechman F. W. Scaling of added loads to breathing: Magnitude estimation vs. handgrip matching // *J. Appl. Physiol.*—1984.—57.—P. 888—891.
31. Revelette W. R., Zechman F. W., Parker D. E., Wiley R. L. Effect of background loading on perception of inspiratory loads // *J. Appl. Physiol.*—1984.—56.—P. 404—410.
32. Salamon M., Euler von C., Franzén O. Perception of mechanical factors in breathing // *Phys. work and effer. proc.*—Oxford, 1977.—P. 101—113.
33. Stubbing D. G., Killian K. J., Campbell E. J. M. The quantification of respiratory sensations by normal subjects // *Respirat. Physiol.*—1981.—44.—P. 251—260.
34. Tack M., Altose M. D., Cherniack N. S. Effects of aging on sensation of respiratory force and displacement // *J. Appl. Physiol.*—1983.—55.—P. 1433—1440.
35. Ward M. E., Stubbing S. G. Effect of chronic lung disease on the perception of added inspiratory loads // *Am. Rev. Respirat. Dis.*—1985.—132.—P. 652—656.
36. West D. W. M., Ellis C. G., Campbell E. J. M. Ability of man to detect increases in his breathing // *J. Appl. Physiol.*—1975.—39.—P. 372—376.
37. Wiley R. L., Zechman F. W. Perception of added airflow resistance in humans // *Respirat. Physiol.*—1967.—2.—P. 73—87.
38. Wolkove N., Altose M. D., Kelsen S. G., Cherniack N. S. Respiratory control abnormalities in alveolar hypoventilation // *Amer. Rev. Respirat. Dis.*—1980.—122.—P. 163—167.
39. Zechman F. W., Davenport P. W. Temporal differences in the detection of resistive and elastic loads to breathing // *Respirat. Physiol.*—1978.—34.—P. 267—277.
40. Zechman F. W., Muza S. R., Davenport P. W. *et al.* Relationship of transdiaphragmatic pressure and latencies for detecting added inspiratory loads // *J. Appl. Physiol.*—1985.—58.—P. 236—243.
41. Zechman F. W., Wiley R. L., Davenport P. W. Ability of healthy men to discriminate between added inspiratory resistive and elastic loads // *Respirat. Physiol.*—1981.—45.—P. 111—120.

Ин-т физиологии им. И. П. Павлова  
АН СССР, Ленинград

Поступила 14.04.86



|                                                                                                                                                                                                        |    |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <i>Shik L. L., Vinitskaya R. S., Khanlarova T. A.</i> The Control of Pulmonary Ventilation During Muscular Work in Healthy Untrained People                                                            | 3  |
| <i>Vinitskaya R. S., Koganova N. A., Markosyan A. A., Seregin G. I.</i> Spontaneous Fluctuations of the Composition of Alveolar Air at Rest and During Exercise                                        | 7  |
| <i>Berezovsky V. A., Serebrovskaya T. V.</i> Ventilatory Response to the Hypercapnic Drive as an Index of the Human Respiratory System Reactivity                                                      | 12 |
| <i>Krasnikov N. P.</i> Effect of Hypercapnic Gaseous Mixture on the External Respiration, Acid-Base State of Blood in Muscular Exhaustion                                                              | 18 |
| <i>Korkushko O. V., Ivanov L. A., Pisaruk A. V.</i> Quantitative Estimation of the Factors Determining Oxygen Tension in the Mixed Venous Blood in Elderly and Old People                              | 25 |
| <i>Raguzin A. V.</i> Oxygen Tension in the Brain of Newborn Rats and Its Dynamics at Hypo- and Hyperoxia                                                                                               | 28 |
| <i>Vorontsov V. A., Rusanova N. R.</i> Gas Regimen of the Organism in the Process of Adaptation and Deadaptation to the Intermittent Hypobaric Hypoxia                                                 | 33 |
| <i>Gorchakov V. Yu., Mashchakevich I. I.</i> Lung Surfactants with Acute Hypoxic Hypoxia                                                                                                               | 38 |
| <i>Minyaev V. I., Grabelnikov S. A.</i> Investigation of the Animal Ability to Purposefully Change the Breathing Pattern                                                                               | 42 |
| <i>Seredenko M. M., Filippov M. M., Mankovskaya I. N., Nagnibeda N. N.</i> Use of the Dry Protein Mixture for Nonspecific Correction of Hemic Hypoxia                                                  | 47 |
| <i>Gorchakova L. A.</i> A Study of the Relation Between Rats Resistance to Acute Hypoxic Hypoxia and Activity of the Liver Microsomal Oxidation System                                                 | 53 |
| <i>Govorukha T. N., Nazarenko A. I.</i> The Influence of Air Nitrogen Replacement by Helium and Argon on the Intensity of Tissue Respiration                                                           | 58 |
| <i>Seredenko M. M., Reznik B. Ya., Zubarenko A. V., Minyailenko T. D., Pozharov V. P., Rozova E. V., Khirsa A. P.</i> Peculiarities of the Hypoxic State Development in Children with Bronchial Asthma | 62 |
| <i>Mashchakevich I. I.</i> Free-Radical Oxidation of the Lung Surfactants under Prolonged Effect of Industrial Dust Aerosols                                                                           | 67 |

## Brief Notes

|                                                                                                                                                               |    |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <i>Klyueva N. Z., Filko O. A.</i> The Effect of Hypercapnia and Medicamental Anesthesia on the Respiratory Cycle Phases in Rabbits                            | 73 |
| <i>Yakovleva O. A.</i> The Surfactant Lung System in the Vitamin A-Deficient Rat                                                                              | 78 |
| <i>Khasina M. A., Zuev Yu. F.</i> Biochemical Aspects of the Regional Inhomogeneity of the Lung Functions                                                     | 81 |
| <i>Gorchakov V. Yu., Bulat I. A.</i> Seasonal Changes in the Superficial Activity of the Lung Surfactants                                                     | 86 |
| <i>Mikhailov D. M., Sutyagin S. P., Baranov A. G.</i> Contractile Properties of the Isolated Lung Tissue Preparations                                         | 89 |
| <i>Balykin M. V., Karkobatov Kh. D., Shidakov Yu. Kh.-M.</i> The Features of Oxygen Transport to Tissues During Short- and Long-Term High Altitude Adaptation | 92 |
| <i>Ataman A. V.</i> Oxygen Uptake by the Arterial and Venous Wall in Rats of Different Age in Early Periods of the Experimental Atherosclerosis Development   | 96 |

## Procedures

|                                                                                                                                                      |     |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| <i>Exerova D., Lalchev Z., Marinov B., Ognyanov K.</i> A Physicochemical Method of Respiratory Distress Syndrome Diagnosis by a Black Foamy Pellicle | 101 |
| <i>Ivanov L. A., Lopata V. A.</i> The Time-Constant-Based Analysis of Forced Expiration in Various Methods of Its Registration                       | 108 |
| <i>Yakovleva O. A., Pentyuk A. A.</i> The Technique for Experimental Study of Lung Surfactants                                                       | 113 |

## Surveys

|                                                                             |     |
|-----------------------------------------------------------------------------|-----|
| <i>Breslav I. S., Rymzhanov K. S.</i> Genesis of the Respiratory Sensations | 116 |
|-----------------------------------------------------------------------------|-----|



УДК 612.227

Управление вентиляцией легкого при мышечной нагрузке у здоровых нетренированных людей / Шик Л. Л., Виницкая Р. С., Ханларова Т. А. // Физиол. журн.— 1987.— 33, № 3.— С. 3—7.

Измеряли  $\dot{V}_E$ ,  $\dot{V}_{CO_2}$ ,  $\dot{V}_{O_2}$ ,  $P_{aO_2}$ ,  $P_{aCO_2}$ , pH у нетренированных здоровых мужчин во время преодоления физической нагрузки мощностью 500, 1000, 1200 кгс·м/мин. Средние значения  $P_{aCO_2}$  во время работы достоверно не отличались от таковых в покое. Специальный статистический анализ показал, что общий вклад изменений  $P_{aO_2}$ ,  $P_{aCO_2}$  и pH в увеличение вентиляции

легких при работе мал. Представленные результаты поддерживают концепцию, согласно которой дыхание при работе регулируется комбинированной системой, основанной на регуляции по принципу возмущения и по принципу отклонения. Увеличение  $\dot{V}_E$  во время работы обусловлено регуляцией по принципу возмущения, а регуляция по принципу отклонения корректирует  $\dot{V}_E$  в соответствии с интенсивностью метаболизма. Табл. 3. Библиогр. 16.

УДК 612.216.2.612.22

Спонтанные колебания состава альвеолярного воздуха в покое и при нагрузке / Виницкая Р. С., Коганова Н. А., Маркосян А. А., Серегин Г. И. // Физиол. журн.— 1987.— 33, № 3.— С. 7—12.

У здоровых людей с помощью масс-спектрометра непрерывно (в течение 7—10 мин) регистрировали состав выдыхаемого воздуха. Наблюдали спонтанные медленные колебания конечной концентрации выдыхаемого газа, соответствующие альвеолярным  $P_{AO_2}$  и  $P_{ACO_2}$ . При спокойном дыхании период медленных колебаний у разных испытуемых составлял от 0,5 мин до нескольких минут;  $P_{AO_2}$  изменялся на 10—17 Торр (1 Торр=133,322 Па);  $P_{ACO_2}$  — на 5—7. Во время физической нагрузки (40—60 Вт) длительность периодов этих колебаний уменьшалась, а после прекращения нагрузки — восстанавливался исходный фон через 2—3 мин. Обсуждается механизм происхождения таких колебаний и их значение в сохранении газового гомеостаза. Ил. 4. Библиогр. 11.

УДК 612.212.2

Вентиляторный ответ на гиперкапнический стимул как показатель реактивности системы дыхания человека / Березовский В. А., Серебровская Т. В. // Физиол. журн.— 1987.— 33, № 3.— С. 12—18.

Применен метод раздельной оценки чувствительности к гиперкапническому стимулу низкой и высокой интенсивности. Выявлено несколько типов реагирования, характерных для детей, нетренированных взрослых, спортсменов. Показателем, отражающим эти типы реагирования, может служить такое значение  $P_{ACO_2}$ , при котором наступает увеличение скорости нарастания вентиляторной реакции на гиперкапнический стимул. Корреляционный анализ показал, что люди, у которых увеличение скорости нарастания наступает при более высоких значениях  $P_{ACO_2}$ , характеризуются более низкой интенсивностью основного обмена, сниженными реакциями дыхания и кровообращения на умеренную физическую нагрузку и более выраженным приростом при максимальных нагрузках, способностью переносить большие сдвиги pH крови, большей физической работоспособностью на равнине и в горах. Выявленные связи позволяют прогнозировать поведение системы в различных условиях на основании изучения характера реагирования на гиперкапнический стимул. Ил. 3. Табл. 2. Библиогр. 20.



Влияние гиперкапнической газовой смеси на внешнее дыхание, кислотно-основное состояние крови при мышечном утомлении / Красников Н. П. // Физиол. журн.— 1987.— 33, № 3.— С. 18—24.

Дыхание гиперкапнической газовой смесью, содержащей 6%  $\text{CO}_2$ , в период реституции после интенсивной физической работы характеризуется аккумуляцией углекислоты в плазме крови. Аккумуляция общего объема  $\text{CO}_2$ , накапливаемого организмом человека в состоянии мышечного утомления, складывается из отдельных этапов: ретенции метаболической углекислоты, поглощения экзогенного и накопления эндогенного  $\text{CO}_2$ , реакции последствия. Ил. 2. Табл. 1. Библиогр. 19.

УДК 612.67:612.23:612.261

Количественная оценка факторов, определяющих напряжение кислорода в смешанной венозной крови у пожилых и старых людей / Коркушко О. В., Иванов Л. А., Писарук А. В. // Физиол. журн.— 1987.— 33, № 3.— С. 25—28.

В работе использован метод анализа кислородных режимов организма для расчета напряжения кислорода в смешанной венозной крови ( $P_{\text{VO}_2}$ ) у практически здоровых людей молодого (32 человека), пожилого (34 человека) и старческого (42 человека) возрастов. Показано, что при старении закономерно снижается  $P_{\text{VO}_2}$  с 36,4 мм рт. ст.  $\pm 1,2$  мм рт. ст. у молодых до 30,4 мм рт. ст.  $\pm 2,2$  мм рт. ст. у старых людей, что свидетельствует о несоответствии доставки кислорода запросу в нем. Количественно оценено компенсаторное значение сдвига кривой диссоциации оксигемоглобина вправо при старении, направленное на увеличение отдачи кислорода гемоглобином в тканевых капиллярах. Проведен анализ влияния на  $P_{50}$  таких показателей, как  $P_{\text{aO}_2}$ , МОК,  $P_{60}$ , концентрации гемоглобина в крови и интенсивности потребления кислорода у людей разных возрастных групп. Ил. 2. Табл. 1. Библиогр. 9.

УДК 612.273:591.1

Напряжение кислорода в мозгу новорожденных крыс и его динамика при гипо- и гипероксии / Рагузин А. В. // Физиол. журн.— 1987.— 33, № 3.— С. 28—33.

В острых опытах на новорожденных крысятах (15) с помощью полярографического метода исследовано напряжение кислорода в мозгу при нормальном, повышенном (100%) и пониженном (10%) содержании кислорода во вдыхаемом воздухе. Основной особенностью динамики  $P_{\text{O}_2}$  в мозгу экспериментальных животных явился больший по сравнению со взрослыми особями максимальный прирост напряжения кислорода при дыхании чистым  $\text{O}_2$  (исходное значение  $P_{\text{O}_2}$ —13,01 мм рт. ст.  $\pm 2,12$  мм рт. ст.; при дыхании  $\text{O}_2$ —83,07 мм рт. ст.  $\pm 10,18$  мм рт. ст.). Высказывается предположение о том, что причина полученного результата обусловлена, с одной стороны, тем, что гипероксическое воздействие является более сильным раздражителем для системы транспорта кислорода в ранний постнатальный период, с другой—тем, что к моменту рождения в организме, по-видимому, не завершается формирование механизмов стабилизации кислородного гомеостаза мозга. Ил. 1. Табл. 1. Библиогр. 16.

УДК 612.273:612.261:616—003.96

Газовый режим организма в период адаптации и деадаптации к прерывистой гипобарической гипоксии / Воронцов В. А., Русанова Н. Р. // Физиол. журн.— 1987.— 33, № 3.— С. 33—38.

В опытах на крысах получены результаты изучения формирования динамической функциональной системы обеспечения организма кислородом при барокамерной тренировке. Показан сложный и противоречивый фазный характер изменений 30 важнейших параметров газового режима. Дана временная и количественная оценки устойчивости формирующихся при адаптации к гипоксии морфо-функциональных сдвигов, а также длительность их сохранения после прекращения барокамерной тренировки. Ил. 2. Библиогр. 24.



**Сурфактанты легкого при острой гипоксической гипоксии** / Горчаков В. Ю., Машакевич И. И. // Физиол. журн.— 1987.— 33, № 3.— С. 38—42.

Острая гипоксическая гипоксия, соответствующая подъему на 6 000 и 9 000 м, ведет к уменьшению поверхностной активности экстрактов, полученных из ткани легкого. Это связано с угнетением синтеза фосфолипидов сурфактантов легкого и увеличением количества двойных связей на одну молекулу фосфолипидов. Одновременно с угнетением синтеза фосфолипидов активируется перекисное окисление липидов, что в сумме ведет к снижению поверхностной активности. Показано, что снижение поверхностной активности сурфактантов легкого было тем более выражено, чем резче гипоксическое воздействие. Табл. 1. Библиогр. 13.

УДК 591.127

**Исследование способности животных целенаправленно изменять дыхательный стереотип** / Миняев В. И., Грабельников С. А. // Физиол. журн.— 1987.— 33, № 3.— С. 42—47.

Используя методику искусственной обратной связи, интактных белых крыс обучали дышать с заданной глубиной дыхания ( $V_T$ ,  $0,8 V_T$ ,  $0,6 V_T$ ,  $0,4 V_T$ ). Опыты проводили при дыхании воздухом и кислородом. Показано, что при дыхании воздухом в диапазонах ограничения  $V_T$  и  $0,8 V_T$  оптимальный уровень вентилиции сохраняется за счет увеличения частоты дыхания. В диапазонах ограничения дыхательного объема  $0,6—0,4 V_T$  уменьшение глубины дыхания сопровождалось снижением объема вентилиции, что приводило к развитию императивного стимула: периоды «управления» были кратковременными и сопровождались срывами (гиперпноэ). При дыхании кислородом снижение глубины дыхания у животных было более выраженным и гиперпноэ при дыхании в заданном режиме не наблюдалось. Вероятно, гипероксия, снижая вентилиаторную реакцию на гиперкапнический стимул, облегчает перестройку дыхания животных к заданному режиму. Ил. 5. Библиогр. 13.

УДК 616.152.21—008.64—02:[613.29:661.833.42]—0.99—085.874:613.292:547.96

**Использование сухой белковой смеси для неспецифической коррекции гемической гипоксии** / Середенко М. М., Филиппов М. М., Мацьковская И. Н., Нагнибеда Н. Н. // Физиол. журн.— 1987.— 33, № 3.— С. 47—53.

В опытах на крысах-самцах с хроническими течением гемической гипоксии исследовали влияние сухой белковой смеси ТУ-4960 (СВС), в состав которой входит пищевое железо, некоторые микроэлементы и витамины, на кислородные режимы мышечной ткани и факторы, их регулирующие, активность симпатно-адреналовой системы. Показано, что применение СВС оказывает корригирующее воздействие на развитие гемической гипоксии. Доказательством этого являются снижение выраженности метгемоглобинемии и увеличение кислородной емкости крови, нормализация общего и локального газообмена, положительные количественные сдвиги показателей, характеризующих кислородтранспортную функцию крови и кислородный режим мышечной ткани, показателей активности симпатно-адреналовой системы. Ил. 2. Табл. 3. Библиогр. 18.

УДК 612.35+612.26:591.151

**Исследование связи между устойчивостью крыс к острой гипоксической гипоксии и активностью митохондриальной системы окисления печени** / Горчакова Л. А. // Физиол. журн.— 1987.— 33, № 3.— С. 53—58.

У крыс с различной устойчивостью к острой гипоксической гипоксии исследовали *in vitro* и *in vivo* интенсивность митохондриального окисления, способность митохондриальной системы окисления (МСО) печени высокоустойчивых (ВГ) и низкоустойчивых (НГ) к острой гипоксической гипоксии крыс индуцироваться фенотербиталом, а также реакцию на острую гипоксическую гипоксию. Выявлена прямая корреляция ( $r=0,79$ ) между устойчивостью к гипоксии и интенсивностью митохондриального окисления в печени. Показано, что МСО печени ВГ-крыс слабо индуцируется фенотербиталом при высокой исходной активности. МСО печени НГ-крыс, наоборот, хорошо индуцируется при низкой исходной активности. Предполагается, что различная индукция МСО печени у ВГ- и НГ-крыс — причина разнонаправленных изменений устойчивости ВГ- и НГ-крыс к гипоксии. Выявлено, что у ВГ-крыс в ответ на острое гипоксическое воздействие наиболее резко (по сравнению с СГ- и НГ-крысами) угнетается активность МСО печени. Полученные данные свидетельствуют о том, что МСО печени участвует в формировании устойчивости организма к острой гипоксической гипоксии. Ил. 5. Библиогр. 17.



**Влияние замены азота воздуха гелием и аргоном на интенсивность тканевого дыхания / Говоруха Т. Н., Назаренко А. И. // Физиол. журн. — 1987. — 33, № 3. — С. 58—62.**

В экспериментах на изолированной ткани печени белых крыс-самцов изучено влияние гелия и аргона на интенсивность тканевого дыхания. Показано, что замена азота воздуха гелием и аргоном повышают уровень потребления кислорода в ткани и не изменяют — в гомогенатах и митохондриях. Эти газы не оказывают влияние и на активность сукцинатдегидрогеназы в гомогенатах изучаемой нами ткани. Показано, что корреляция между степенью влияния гелия и аргона и значениями их физических характеристик не существует. Предполагается, что замена азота воздуха гелием и аргоном оказывает облегчающий эффект на транспорт кислорода в клетку. Ил. 1. Библиогр. 19.

УДК 612.273.1+616.24

**Особенности развития гипоксического состояния при бронхиальной астме у детей / Середенко М. М., Резник Б. Я., Зубаренко А. В., Миняйленко Т. Д., Пожаров В. П., Розова Е. В., Хирса А. П. // Физиол. журн. — 1987. — 33, № 3. — С. 62—66.**

Изучены основные показатели внешнего дыхания, гемодинамики, кислородтранспортной функции крови и окислительных процессов у детей при бронхиальной астме в период обострения. Показано, что у данного контингента больных развивается гипоксическое состояние, которое наряду с выраженными респираторными нарушениями характеризуется артериальной гипоксемией, снижением уровня АТФ, избыточным образованием молочной кислоты и развитием метаболического ацидоза. Ил. 1. Табл. 2. Библиогр. 18.

УДК 613.633:616.24

**Свободнорадикальное окисление сурфактантов легкого при длительном воздействии промышленных пылевых аэрозолей / Машакевич И. И. // Физиол. журн. — 1987. — 33, № 3. — С. 67—72.**

Изучены процессы перекисного окисления липидов, антиоксидантная и поверхностная активности сурфактантов легких при длительном ингаляционном воздействии пыли полиминеральной калийной руды. Установлено, что изменение изученных параметров находится в прямой зависимости от силы (концентрации) пылевого фактора и носит динамический характер. Предполагается, что дефицит сурфактантов, высокая интенсивность процессов свободнорадикального окисления и перенапряжения антиоксидантных систем организма являются существенными факторами, характеризующими развитие пылевой легочной патологии. Повторные сеансы гипоксической гипоксии стабилизируют (на уровне значений нормы) интенсивность реакций перекисного окисления и вызывают существенное усиление антиоксидантной активности организма. Ил. 2. Табл. 2. Библиогр. 7.

УДК 612.216+612.22

**Влияние гиперкапнии и медикаментозного наркоза на фазы дыхательного цикла у кроликов / Ключева Н. З., Филько О. А. // Физиол. журн. — 1987. — 33, № 3. — С. 73—78.**

У бодрствующих и наркотизированных кроликов на миограмме диафрагмы выделяли три фазы дыхательного цикла: вдох, постинспираторная фаза и активный выдох. Гиперкапния вызывала у бодрствующих животных усиление центральной инспираторной активности и продолжительности вдоха и всего дыхательного цикла, при этом отсутствовало проэкспираторное влияние рецепторов растяжения легкого и проинспираторное влияние ирритантных рецепторов. Нембуталовая анестезия вызывала резкое угнетение центральной инспираторной активности, такое же, как при гиперкапнии, увеличение времени вдоха и пятикратное увеличение времени активного выдоха. У кроликов гиперкапния и наркоз различно влияют на генератор центральной инспираторной активности, но одинаково — на механизмы, обеспечивающие прекращение вдоха и выдоха, которые, по-видимому, меньше зависят от центральной инспираторной активности, чем это постулировалось в теории инспираторного торможения. Ил. 3. Табл. 2. Библиогр. 14.



**Сурфактантная система легкого у крыс с дефицитом витамина А** / Яковлева О. А. // Физиол. журн.— 1987.— 33, № 3.— С. 78—81.

Для изучения регуляции сурфактантной системы легкого с позиций мембранотропного действия ретинола в эксперименте на 70 крысах-самцах создана модель А-гиповитаминоза скормливанием животным полусинтетической пищи, лишенной ретинола. В жидкости бронхоальвеолярного лаважа, в гомогенатах легочной ткани и микросомах ее клеток изучено содержание фосфолипидов, общих липидов и белка. Установлено выраженное снижение содержания фосфолипидов в жидкости бронхоальвеолярных смывов (до 63,9 % содержания в контрольной группе), однако в тканях и микросомах содержание фосфолипидов в гомогенатах увеличилось до 120 %, общих липидов — до 117,6 %. Наблюдалось также увеличение белка в гомогенатах ткани и микросомах до 120,8 %. Можно полагать, что противоположно направленные сдвиги содержания фосфолипидов в жидкости лаважа, в тканях и микросомах легкого связаны с нарушением транспорта фосфолипидов из пневмоцитов на поверхность альвеол, т. е. дефицит витамина А может способствовать нарушению секреции сурфактантов. Табл. 1. Библиогр. 11.

УДК 547.915:611.24:612.017+616—031

**Биохимические аспекты регионарной неравномерности функций легкого** / Хасина М. А., Зуев Ю. Ф. // Физиол. журн.— 1987.— 33, № 3.— С. 81—85.

Исследовали неравномерность состава фосфолипидов (ФЛ) и жирных кислот (ЖК) между отдельными долями легкого у человека в норме. В пяти случаях (из 30) показаны сходные, а в остальных — индивидуальные особенности распределения ФЛ и ЖК между долями легкого, которые зависят от содержания в них пальмитиновой и арахидоновой ЖК. На основе результатов собственных исследований и литературных данных обсуждается возможная связь неравномерности состава липидов в легком с регионарными особенностями функций легкого. Ил. 1. Табл. 1. Библиогр. 30.

УДК 612.273.2

**Сезонные изменения поверхностной активности сурфактантов легкого** / Горчаков В. Ю., Булат И. А. // Физиол. журн.— 1987.— 33, № 3.— С. 86—89.

Исследовали изменение поверхностной активности сурфактантов легкого в течение года. Установлено, что самой большой поверхностной активностью сурфактанты обладают в зимний период (с декабря до начала февраля), самой малой — в летний (в июле). Изучение влияния острой гипоксической гипоксии в сочетании с ингаляцией 0,1 %-ным раствором этония показало, что реакция сурфактантной системы легкого на это воздействие определяется исходным состоянием системы. Наибольшие отклонения при воздействии гипоксической гипоксии наблюдались в зимний период. Табл. 3. Библиогр. 9.

УДК 612.217

**Сократительные свойства изолированных препаратов ткани легкого** / Михайлов Д. М., Сутягин С. П., Баранов А. Г. // Физиол. журн.— 1987.— 33, № 3.— С. 89—92.

На изолированных легочных препаратах крыс и кроликов в условиях их жизнеобеспечения с помощью механотрона 6МХ1С, регистрации механограмм на самописце Н-39, применения растягивающих и расслабляющих усилий и действия фармакологических препаратов изучена механическая активность легкого. Растяжение легочных полосок в последующем вызывает релаксацию и снижение их тонуса. На расслабление до исходного тонуса легочные полоски реагируют сокращением. Ацетилхолин вызывает повышение, папаверин — снижение их тонуса. Колхицин, обладающий свойством избирательно разрушать цитоскелет немuscularных клеток, угнетает механическую активность легкого. Эффект релаксации легочных полосок на растяжение, их сокращение на расслабление, реакция на ацетилхолин, папаверин и подавление сократительных свойств под действием колхицина свидетельствуют о механической активности изолированного легкого. Механическая активность легкого может быть обусловлена сократительными свойствами альвеолярных клеток, контракильными фибробластами межальвеолярных перегородок, содержащими микрофибриллы и микротрубочки, с единицами для мышечных клеток энергетическими принципами сократимости. Ил. 2. Библиогр. 20.



Особенности транспорта кислорода к тканям в период кратковременной и длительной адаптации к высокогорью / Балыкин М. В., Каркоба-тов Х. Д., Шидаков Ю. Х.-М. // Физиол. журн.— 1987.— 33, № 3.— С. 92—96.

На основании результатов собственных исследований и литературных данных рассмотрена роль систем кровообращения и крови в транспорте  $O_2$  в условиях кратковременной и длительной адаптации к высокогорью (2700 м). В условиях хронической катетеризации полостей сердца у собак показано, что в период кратковременного пребывания на высокогорье кислородное обеспечение организма осуществляется по пути увеличения транспорта  $O_2$  к тканям на фоне интенсификации системы кровообращения. У собак—обитателей высокогорья удовлетворение кислородного зап-роса осуществляется за счет эффективного использования  $O_2$  на перифе-рии, при сравнительно низком напряжении аппарата кровообращения. Рассмотрены факторы, определяющие подобные соотношения у временных и постоянных обитателей высокогорья. Ил. 1. Табл. 1. Библиогр. 17.

УДК 612.181:612.26

Потребление кислорода стенкой артерий и вен у кроликов и крыс разного возраста в ранние сроки развития экспериментального атеросклероза / Атаман А. В. // Физиол. журн.— 1987.— 33, № 3.— С. 96—100.

С помощью манометрического метода изучено потребление кислорода по-лосками артериальных и венозных сосудов кроликов в возрасте 1, 2, 6—8 мес и 4 лет, а также крыс в возрасте 6—8 и 27—30 мес. Установлено, что интенсивность тканевого дыхания венозных сосудов значительно вы-ше, чем артериальных. У старых животных окислительная активность артерий и вен ниже, чем у молодых. Потребление кислорода артериаль-ной стенкой крыс выше, чем у кроликов. Введение молодым животным холестерина в течение 2 нед сопровождается повышением интенсивности тканевого дыхания брюшной аорты, общей сонной и легочной артерий у кроликов и грудной аорты у крыс. Изменение потребления кислорода ар-териальными сосудами старых кроликов и крыс в ранние сроки холесте-ринового воздействия оказались несущественными. Полученные данные отражают обратную зависимость между исход- ным уровнем окислительной активности сосудистой стенки и ее чувствительностью к атерогенному влиянию. Ил. 1. Табл. 2. Библиогр. 5.

УДК 616.24—008.4:616—07

Физико-химический метод диагностики синдрома дыхательных расстройств с помощью черной пенной пленки / Эксерова Д., Лалчев З., Маринов Б., Огнянов К. // Физиол. журн.— 1987.— 33, № 3.— С. 101—108.

Для определения зрелости легкого плода и оценки риска развития синдрома дыхательных расстройств (СДР) у новорожденных создан но-вый физико-химический метод исследования поверхностно-активных ве-ществ околоплодной жидкости (ОЖ), основанный на определении спо-собности образования черной пенной пленки (ЧПП). Найдены условия для получения ЧПП из ОЖ. Впервые показано, что эти ЧПП бислойные, а поведение их определяется объемной концентрацией лецитина в ОЖ и свойствами лецитиновых молекул на границе раздела фаз вода—воздух. Метод испытан в клинических условиях при прогнозировании развития СДР новорожденных в более чем 200 случаях. Метод характеризуется высокой достоверностью результатов, подтвержденной сравнительными ис-следованиями 126 проб ОЖ предложенным методом и традиционным лецитин-сфингомиелиновым методом. Ил. 5. Библиогр. 28.

УДК 612.21.001.572

Анализ процесса форсированного выдоха при различных способах его ре-гистрации на основе параметра постоянной времени / Иванов Л. А., Ло-пата В. А. // Физиол. журн.— 1987.— 33, № 3.— С. 108—112.

Процесс форсированного выдоха проанализирован с точки зрения изменения его характерного параметра—постоянной времени. Выведены формулы расчета постоянной времени с использованием графической ин-формации о процессе, получаемой методами спирографии, пневмотахогра-фии и записи кривой «поток—объем». Применение этих формул дает возможность количественно оценить состояние механики дыхания, в част-ности бронхиальной проходимости. Разработана методика расчета раз-личных объемных и скоростных показателей форсированного выдоха, их нормативов на общей основе постоянной времени процесса. Ил. 3. Биб-лиогр. 11.



Метод исследования сурфактантов легкого в эксперименте / Яковлева О. А., Пентюк А. А. // Физiol. журн.— 1987.— 33, № 3.— С. 113—115.

На основании экспериментальных исследований на крысах предлагается метод получения жидкости бронхо-альвеолярного лаважа, отличающийся от приводимых в литературе методов тем, что объемы вводимой в легкие крыс жидкости соответствовали десятикратной массе легких с трахеей (растворы вводились дробно, одинаковыми порциями). Достигнута однородность получаемых количественных и временных параметров при исследовании. Табл. 1. Библиогр. 6.

УДК 612.28 612.78

Генез ощущений, связанных с дыханием / Бреслав И. С., Рымжанов К. С. // Физiol. журн.— 1987.— 33, № 3.— С. 116—121.

Рассматривается проблема восприятия человеком своего дыхания. Излагаются закономерности этого восприятия: соотношения между фактическими значениями параметров дыхания и их самооценкой, используемые при этом сенсорные ориентиры, физиологические механизмы. Особое внимание уделяется самооценке сопротивления дыханию. Анализ сведений, опубликованных в литературе, и экспериментальных данных, полученных авторами, приводит к заключению, что важнейшим источником соответствующих ощущений при свободном и «нагруженном» дыхании служит афферентная система респираторных мышц. Одновременно подчеркивается важная роль участвующих в формировании таких ощущений центральных механизмов. Библиогр. 41.

## Рукопись авторская. Основные требования, составленные в соответствии с СТП 30206/11—3.1.01—80

### 4. Требования к сопроводительной документации

4.1. К рукописи статьи необходимо приложить сопроводительное письмо. В левом верхнем углу первой страницы рукописи должно быть указано: «Рекомендуется к печати», проставлено: дата рекомендации, подпись руководителя recommending рукопись учреждения, гербовая печать.

4.2. Для рукописей статей в области естественных наук, техники и экономики следует представлять акт экспертизы (в 2-х экземплярах), при необходимости также разрешение соответствующего министерства или ведомства.

#### 5. Требования к авторским оригиналам иллюстраций.

5.1. В качестве авторских оригиналов иллюстраций могут быть представлены чертежи, их фото- или светокопии, полутонные рисунки и фотографии, негативы штриховых и полутонных изображений с приложением контрольных фотоотпечатков.

5.2. Авторские оригиналы иллюстраций должны быть пригодны для непосредственного использования в качестве издательских оригиналов иллюстраций или для изготовления таковых.

5.3. Штриховые иллюстрации должны быть выполнены на белой бумаге, миллиметровке или кальке, полутонные — только на глянцевой фотобумаге с белой подложкой. Фотографии должны быть представлены в двух экземплярах. На обороте каждой иллюстрации простым мягким карандашом без нажима должны быть указаны порядковый номер иллюстрации, фамилия автора, название статьи, при необходимости — пометки: «верх», «низ». Все иллюстрации на обороте должны быть подписаны автором.

5.4. Число иллюстраций для экспериментальных статей и методик не должно превышать 4, для кратких сообщений — 2.



1 р. 40 к.

74523

---

# Физиологический журнал

---

ТОМ **33** 3 1987

---

НАУКОВА ДУМКА

Физиол. журн.— 1987.— Т. 33, № 3.— 1—128

---