

Т.І. Таволжанова, К.В. Розова, **Т.В. Кукоба**

Зв'язок функціональних показників та ультраструктури легень і міокарда при гіпоксії та стресі

В работе проведен анализ изменений внешнего дыхания, газообмена, кровообращения, процессов перекисного окисления липидов, которые могут быть связаны либо обусловлены морфофункциональным состоянием ткани легких и миокарда у крыс при острой гипоксической гипоксии, острой дозированной кровопотере и иммобилизационном стрессе. Такой подход является важным не только с теоретической точки зрения, а именно для выяснения и уточнения механизмов, ответственных за нарушения функционирования кислородобеспечивающих систем в условиях неблагоприятных воздействий на организм, но имеет и практический интерес, поскольку выявление взаимосвязи структуры и функции в исследуемых органах может позволить прогнозировать наличие определенных ультраструктурных нарушений при вентиляторных или циркуляторных изменениях в организме.

ВСТУП

Необхідність поглибленого вивчення морфофункціонального стану аерогематичного бар'єра легень та гематопаренхіматозного бар'єра міокарда зумовлена тим, що, при будь-яких впливах на організм, як правило, спостерігаються зміни функції дихання та кровообігу. Це твердження є справедливим для станів, при яких в організмі розвивається гіпоксія різного генезу, коли відбуваються характерні зміни саме у діяльності тих фізіологічних систем, котрі відповідають за забезпечення організму киснем [2, 4, 6]. Паралельно з цим змінюється і утилізація кисню, а саме тканинне дихання [2, 10]. Останнє певною мірою спричинюється функціональним станом біологічних мембран, оскільки процеси аеробного дихання забезпечуються мембранозв'язаними ферментами і визначаються збереженістю мітохондрій [13, 17, 19]. В свою чергу, фізико-хімічні властивості мембран, що дають змогу у повному

обсязі виконувати властиві їм функції, визначаються перебігом цілої низки біофізичних і біохімічних процесів, до яких, зокрема, належить перекисне окиснення ліпідів (ПОЛ) [1, 3, 19]. Такий ланцюг подій спостерігається при різних ендо- та екзогенних впливах на організм.

Мета нашої роботи – аналіз змін зовнішнього дихання, кровообігу, газообміну, процесів ПОЛ, які можуть бути пов'язані або зумовлені морфофункціональним станом тканини легень і міокарда.

МЕТОДИКА

Досліди проведено на статевозрілих білих лабораторних щурах-самцях масою 250–300 г. Тварин було розподілено на 4 групи (по 12–15 щурів у кожній групі). Якщо дотримуватися загальноприйнятої класифікації гіпоксичних станів [4], ми проводили дослідження при гіпоксичній гіпоксії, гострій крововтраті, котра призводить до розвитку гіпоксії циркуляторно-гемічного

© Т.І. Таволжанова, К.В. Розова, **Т.В. Кукоба**

типу, а також при іммобілізаційному стресі, коли є багато чинників (респіраторні та циркуляторні порушення, регіонарна ішемія, катехоламінзалежні процеси тощо), що сприяють розвитку в організмі вторинної тканинної гіпоксії. Щури 1-ї групи були контролем; щури 2-ї групи протягом 30 хв дихали гіпоксичною газовою сумішшю (7 % кисню в азоті); у тварин 3-ї групи створювали дозовану крововтрату 25–30 % від об'єму циркулюючої крові, яку відбирали за допомогою катетера з вічка порожнистих вен (дослідження проводили через 30 хв після закінчення відбору крові); щурів 4-ї групи піддавали 6-годинному іммобілізаційному стресу у положенні на спині.

Функцію зовнішнього дихання, швидкість кровотоку у щурів досліджували за допомогою установки для дрібних лабораторних тварин [8]. Аналіз видихуваного та альвеолярного повітря виконували за допомогою мас-спектрометра МХ-6202 (Україна), артеріальної та змішаної венозної крові – за допомогою газоаналізатора ОР-15 (Угорщина). Альвеолярну вентиляцію за киснем розраховували згідно з рівнянням Бора; оцінку дифузійної здатності легень за киснем та газообмінної поверхні легень проводили відповідно до методики Вейбеля [14].

Визначення концентрації первинних (дієнові кон'югати – ДК) і вторинних (малоновий діальдегід – МДА) продуктів ПОЛ проводили за методами Стальної, Гаришвілі [11, 12].

Верифікацію отриманих результатів виконували із застосуванням статистичних методів [7].

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

При гострій гіпоксичній гіпоксії та іммобілізаційному стресі відбувається значне збільшення хвилинного об'єму дихання (V_E), а при гострій крововтраті – його змен-

шення. Вказані зміни більшою мірою визначаються об'ємною складовою (V_E), тобто дихальним об'ємом (V_T), а не його частотним компонентом – частотою дихання (f), що особливо стосується тварин 2-ї та 3-ї експериментальних груп (рис. 1).

Дихальний об'єм – величина, зумовлена еластичними та поверхневими властивостями легеневої тканини [15, 16]. Перші визначаються станом паренхіми легень, зокрема структурою та кількістю еластичних елементів, наявністю набряку, ателектазів тощо. Другі безпосередньо пов'язані зі станом внутрішньоальвеолярної вистилки: кількістю та якістю легневих сурфактантів, а, відповідно, зі структурою та функціональним станом сурфактантної системи легень.

Виходячи з цього, можна вважати, що морфофункціональний стан тканини легень буде справляти суттєвий вплив на вентиляторну функцію легень при різних впливах на організм. Оскільки вентиляція легень значною мірою визначає і інші показники функції зовнішнього дихання, а також транспорт респіраторних газів і газообмін організму, то стан легеневої тканини буде опосередковано впливати і на них.

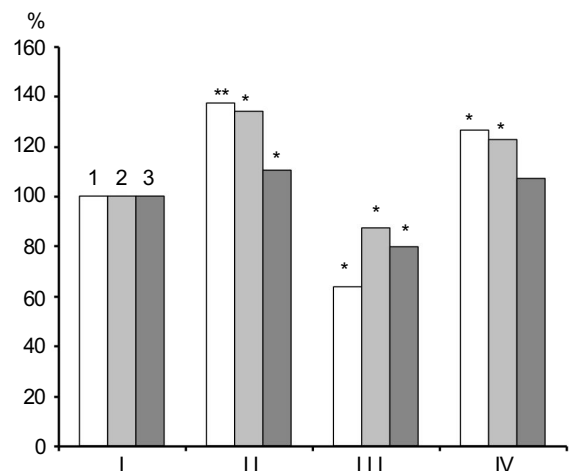


Рис. 1. Зміни основних вентиляторних показників при екзогенних впливах на організм: I – контроль, II – гіпоксія, III – крововтрата, IV – стрес. 1 – хвилинний об'єм дихання, 2 – дихальний об'єм, 3 – частота дихання. * $P < 0,05$; ** $P < 0,01$

Зміни дифузійної здатності легень і площі поверхні газообміну при екзогенних впливах на організм (M±m)

Умови експерименту	Дифузійна здатність легень, мл/хв · мм рт.ст.	Площа газообміну, см ²
Контроль	0,58±0,06	22,5±1,9
Гіпоксична гіпоксія	0,42±0,04*	28,3±1,3*
Дозована крововтрата	0,18±0,03**	8,3±1,0**
Імобілізаційний стрес	0,21±0,02**	20,7±1,6

* P<0,05, ** P<0,01 порівняно з контролем.

Ми проаналізували зміни таких показників, що характеризують газообмінну функцію легень, як дифузійна здатність легень (DL_{O_2}) та площа газообмінної (дифузійної) поверхні (S), (таблиця).

При гіпоксичній гіпоксії S достовірно збільшувалася завдяки наявності вираженої гіпервентиляції. Натомість DL_{O_2} суттєво зменшувалася. Відповідно до класичної формули оцінки дифузійної здатності легень: $DL_{O_2} = SKa/x$, де K – коефіцієнт дифузії, а – розчинність газу в середовищах мембрани, x – товщина бар'єра [16], при значному збільшенні S дифузійна здатність мала б підвищуватися. Зменшення цього показника в таких умовах може зумовлюватися лише різким збільшенням товщини аерогематичного бар'єра легень, що може бути пов'язаним лише зі змінами його морфофункціонального стану.

При дозованій крововтраті відбувається паралельне зменшення значень DL_{O_2} та S, тому можна припустити, що у цьому разі вплив на дифузійну здатність легень морфофункціонального стану аерогематичного бар'єра легень є менш значущим, ніж у попередній серії досліджень. Проте при зменшенні S у 2,7 раза DL_{O_2} знижується у 3,2 раза, отже, можна припустити наявність і певного внеску структурних змін у тканині легень.

Зіставлення показників DL_{O_2} та S при імобілізаційному стресі (див. таблицю) вказує на пріоритетність товщини бар'єра для кисню, а не дифузійної поверхні; отже, на перший план знову виходять морфофункціональні зміни, що можуть відбуватися в тканині легень.

Слід звернути увагу і на іншу систему, яка відповідає за забезпечення киснем органів і тканин, а саме – серцево-судинну, зокрема на такий інтегральний показник, як хвилинний об'єм кровообігу (Q). Суттєву роль у його змінах відіграє функціонування серця, як насоса, що забезпечує перекачування крові. Швидкість кровотоку, як і хвилинного об'єму дихання, визначається об'ємною та частотною складовими (ударним об'ємом і частотою серцевих скорочень).

В умовах експерименту при всіх застосованих впливах спостерігалися достовірні зміни Q – збільшення при гіпоксичній гіпоксії та стресі і різке зменшення при крововтраті (рис. 2). Підвищення досліджуваного показника забезпечується як збільшенням ударного об'єму, так і частоти серцевих скорочень; останнє особливо виражено при

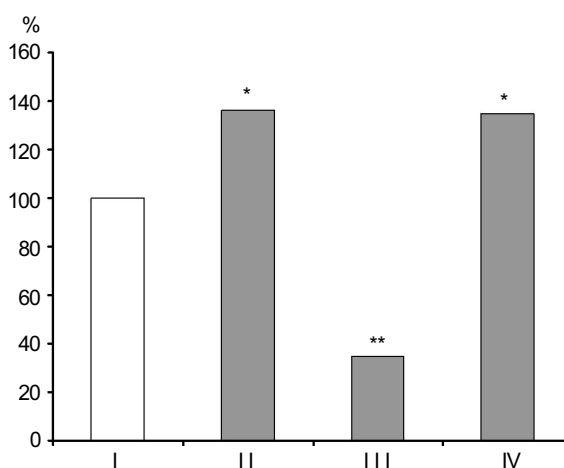


Рис. 2. Зміни хвилинного об'єму кровообігу при екзогенних впливах на організм: I – контроль, II – гіпоксія, III – крововтрата, IV – стрес. * P<0,05, ** P<0,01

розвитку стрес-реакції [5, 9]. Водночас зміни метаболізму, нейрогуморальної регуляції тощо при гіпоксичній гіпоксії та іммобілізаційному стресі суттєво відрізняються [2, 3, 5, 9], що, ймовірно, може впливати на морфофункціональний стан міокарда (при цьому цей вплив також має мати певні відмінності). При гострій крововтраті зниження хвилинного об'єму кровообігу, як правило, відбувається при збільшенні частоти серцевих скорочень та різкому зниженні серцевого викиду. Подібні зміни є вираженням серцевого компонента характеристики кровообігу, і можна припустити наявність структурно-функціонального взаємозв'язку роботи серця та ультраструктури міокарда.

Одним з механізмів, що відповідає за порушення ультраструктури біологічних тканин в організмі, окремих клітин та клітинних органел є активація ПОЛ, оскільки при зміні ліпідного складу клітинних мембран суттєво змінюються і їх фізико-хімічні характеристики, що призводить до ініціювання деструктивних процесів, порушення проникності тощо [1, 3, 18].

Проведені дослідження показали, що при гострій гіпоксичній гіпоксії, гострій крововтраті та іммобілізаційному стресі відбувається активація ПОЛ. Причому у перших двох випадках зміни в тканині легень за силою вираженості практично ідентичні, а при стресі – значно більш

вираженні, особливо відносно вторинних продуктів ПОЛ (рис. 3,а). У міокарді ступінь активації ПОЛ при різних впливах на організм різна і найбільш виражена при гострій гіпоксичній гіпоксії (див. рис. 3,б).

Якщо дотримуватися уявлення про те, що ПОЛ є одним з основних механізмів, що відповідають за зміни в клітинних мембранах, які призводять до порушення ультраструктури клітин і клітинних органел [1, 9], то отримані результати можуть стати підґрунтям для формування висновку про те, що наявність та вираженість структурних змін в досліджуваних тканинах при різних впливах на організм може досить щільно корелювати з інтенсивністю процесів ПОЛ. З іншого боку, можна припустити також наявність певної залежності змін функції зовнішнього дихання та кровообігу (а відтак і забезпечення організму киснем) від ступеня вираженості структурних змін у тканинах легень і серця.

Такий підхід є важливим не тільки з теоретичної точки зору, а саме для в'яснення та уточнення механізмів, які відповідають за порушення функціонування киснепостачальних систем в умовах несприятливих впливів на організм, але й мають суто практичний інтерес, оскільки виявлення взаємозв'язку структури і функції у досліджуваних органах може дати змогу прогнозувати наявність пев-

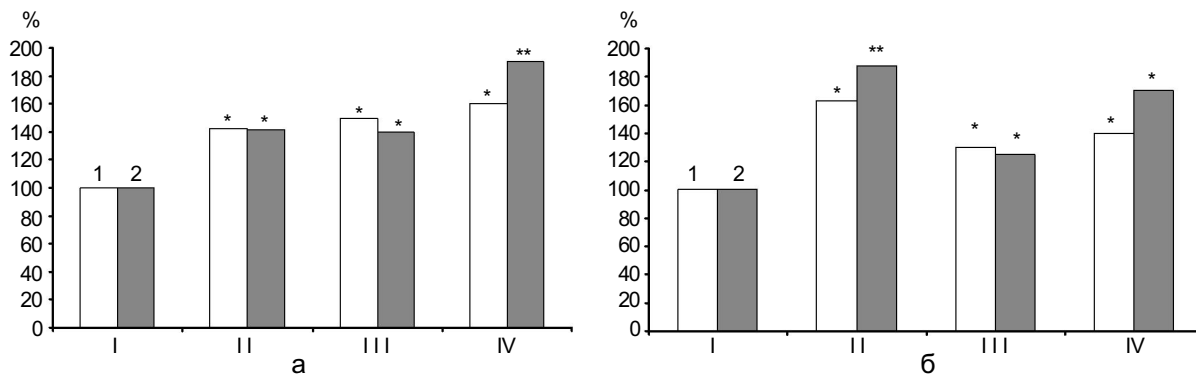


Рис. 3. Зміни концентрації дієнових кон'югатів (1) та малонового діальдегіду (2) в тканині легень (а) та міокарді (б) при екзогенних впливах на організм: I – контроль, II – гіпоксія, III – крововтрата, IV – стрес. * $P < 0,05$; ** $P < 0,01$

них ультраструктурних порушень при вентиляторних чи циркуляторних змінах в організмі.

T.I. Tavolzshanova, K.V. Rozova, T.V. Kukoba

CONNECTION OF FUNCTIONAL CHARACTERISTICS AND ULTRASTRUCTURE OF LUNG AND MYOCARDIUM UNDER HYPOXIA AND STRESS

The estimation of changes in breathing, circulation, gas exchange, lipid peroxidation, which can be connected with or determined by morphofunctional state of lung tissue and myocardium in rats under acute hypoxic hypoxia, acute dose hemorrhage and immobilization stress were made. Such approach is important not only from theoretical point of view, for the elucidation and definition of mechanisms which are responsible for function of oxygen-transport systems under unfavorable influences on the organism, but present particularly practical interest. The exposure of correlation between structure and function in investigated organs may permit to forecast the availability of some ultrastructural violations under ventilation or circulation changes in the organism.

O.O. Bogomolets Institute of Physiology National Academy of Sciences of Ukraine, Kyiv

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Барабой В.А. Роль перекисного окислення в механізмі стресса // Физиол. журн. – 1989. – 35, № 5. – С. 85–109.
2. Вторичная тканевая гипоксия / Под ред. А.З. Колчинской. – К.: Наук. думка, 1983. – 256 с.
3. Кобилянська Л.І., Тимочко М.Ф. Роль прооксидантно-антиоксидантного балансу в адаптаційних процесах організму // Експерим. та клін. фізіологія та біохімія. – 2000. – 4, № 12. – С. 52–57.
4. Колчинская А.З., Цыганова Т.Н., Остапенко Л.А. Нормобарическая интервальная гипоксическая тренировка в медицине и спорте. – М.: Медицина, 2003. – 408 с.
5. Меерсон Ф.З., Пшенникова М.Г. Адаптация к стрессорным ситуациям и физическим нагрузкам. – М.: Медицина, 1988. – 256 с.
6. Механизмы развития и компенсации гемической гипоксии / Под ред. Середенко М.М. – К.: Наук. думка, 1987. – 200 с.
7. Осипов В.П., Лукьянова Е.М., Антипкин Ю.Г. и др. Современная технология статистической обработки медицинской информации в научных исследованиях. – К.: ИНТЕРЛИНК, 2003. – 104 с.
8. Пожаров В.П. Автоматизированная установка для измерения объемно-временных параметров внешнего дыхания и газообмена у мелких лабораторных животных // Физиол. журн. – 1989. – 35, № 4. – С. 119–121.
9. Резников К.М. Общие механизмы формирования ответных реакций организма на воздействие факторов окружающей среды – В кн.: Прикладные информационные аспекты медицины. – Воронеж: Б.и., 1998. – Т. 1. – С. 4–9.
10. Розова К.В., Назаренко А.І., Таволжанова Т.І. та ін. Взаємозв'язок тканинного дихання та деяких стереометричних характеристик мітохондрій у тканині легень при різних модифікаціях гіпоксичної гіпоксії // Физиол. журн. – 2005. – 51, № 6. – С. 25–29.
11. Стальная И.Д. Метод определения диевой конъюгации ненасыщенных высших жирных кислот. – В кн.: Современные методы в биохимии. – М.: Медицина, 1977. – С. 63–65.
12. Стальная И.Д., Гаришвили Т.Г. Метод определения малонового диальдегида с помощью тиобарбитуровой кислоты // Там же. – С. 66–68.
13. Судакова Ю.В., Бакеева Л.Е., Цыпленкова В.Г. Энергозависимые изменения ультраструктуры митохондрий кардиомиоцитов человека при алкогольном поражении сердца // Архив патологии. – 1999. – № 2. – С. 15–20.
14. Ташке К. Введение в количественную цитогистологическую морфологию. – Бухарест: Изд-во Акад. СРР, 1980. – 192 с.
15. Уэст Дж. Физиология дыхания. Основы. – М.: Мир, 1988. – 200 с.
16. Физиология дыхания. – Л.: Наука, 1973. – 352 с.
17. Karbowski M., Youle R.J. Dynamics of mitochondrial morphology in healthy cells and during apoptosis // Cell Death and Differen. – 2003. – № 10. – P. 870–880.
18. Kirshenbaum L.A., Signal P.K. Changes in antioxidant enzymes in isolated cardiac myocytes subjected to hypoxia-reoxygenation // Lab. Invest. – 1992. – № 67. – P. 796–803.
19. Sushil J.K. Evidence for membrane lipid peroxidation during the in vivo aging of human erythrocytes // Biochim. and Biophys. Acta: Biomembranes. 1988. – 937. №2. P.205–210.

Ин-т фізіології ім. О.О.Богомольця НАН України, Київ

Матеріал надійшов до редакції 02.10.2007