

ДИНАМІКА СТРУКТУРНО-МЕТАБОЛІЧНИХ ЗМІН В ЛЕГЕНЯХ ІНТАКТНИХ ЩУРІВ В УМОВАХ ГІПЕРБАРИЧНОЇ ОКСИГЕНАЦІЇ

О.І. Залюбовська, М.Є. Березнякова, О.М. Литвинова,
В.В. Зленко, Г.П. Фоміна, Л.В. Карабут, А.В. Березняков
Національний фармацевтичний університет (Харків)

Вступ

Дослідження морфологічного субстрату тканин легені в умовах гіпоксії продовжує привертати увагу, оскільки характер і глибина їх ушкодження обумовлює нездатність легені відповідати на перевантаження в період адаптації в умовах гіпербаричної оксигенації.

Так, до теперішнього часу не вирішено питання про можливість застосування ГБО при пневмоніях і гострої дихальної недостатності [5,6]. Протипоказання до застосування ГБО в цих випадках ґрунтуються головним чином на результатах гістологічних досліджень, що свідчать про можливість токсичного впливу високих концентрацій кисню на структуру легеневої тканини [2, 11]. При цьому в літературі вкрай мало відомостей про стан легеневого газообміну і метаболізму при застосуванні ГБО.

Мета: дослідження динаміки структурно-метаболічних змін в легенях інтактних щурів в умовах гіпербаричної оксигенації.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дані дослідження виконані згідно з планом науково-дослідних робіт Національного фармацевтичного університету за темою «Визначення загальних закономірностей патологічних процесів і розробка способу їх корекції».

Матеріал та методи дослідження

Експерименти проведені на 95 щурах-самцях масою 200-250 г. Тварин поміщали в барокамеру і піддавали однократному впливу ГБО. Тривалість сеансу для тварин 1-й групи (25 щурів) становила 2 год., 2-й (25 щурів) – 4 год, 3-тя (24 щури) – 7 год. У контрольній (21 щур). В основних групах досліджували стан газообмінної функції, сурфактантної активності та метаболізму в легенях. Оцінку легеневого газообміну здійснювали на основі вимірювання парціально-

го тиску кисню в пробі артеріальної крові (PaO_2), яку отримували пункційно з лівого шлуночка серця і досліджували за допомогою мікрогазоаналізатора «Corning M-165» (Англія). Визначення активності сурфактантної системи проводили за показником стабільності бульбашок піни, вичавленої з різних ділянок легені [7,10]. Подання про метаболізм легеневої паренхіми отримували на основі визначення рівня глюкокортикоїдних рецепторів (типу II) у цитозолі легенів за допомогою міченого ацетоніда тріамцінолона (22 Кі / ммоль) і аналогічного гормону, концентрація якого в 200 разів перевищувала таку ж міченого ацетоніда тріамцінолона [3]. Рівень кортикостерону в плазмі крові визначали за допомогою стандартних наборів фірми «Sorin». При морфологічному дослідженні використовували світлову і електронну мікроскопію. Вимірювання зазначених параметрів та морфологічні дослідження легень проводили в 2 етапи: у частини тварин через 20 хв., а у решти через 24 годин після сеансу ГБО.

Отримані результати та їх обговорення

При 2-годинному впливі ГБО не відзначено суттєвих змін PaO_2 і рівня кортикостерону в крові, а також активності сурфактанту у щурів у порівнянні з контролем. Лише рівень глюкокортикоїдних рецепторів у цитозолі легенів достовірно зростав (див. таблицю). За допомогою електронної мікроскопії був виявлений набряк альвеолярних перегородок. Через 24 год. після 2-годинного впливу ГБО-яких змін в тканині легень не виявлялося. При 4-годинному впливі ГБО знижувалися PaO_2 , активність сурфактанту і рівень глюкокортикоїдних рецепторів (тип II) в легенях, підвищувалася концентрація кортикостерону в крові (див. таблицю). Мікроскопічно виявлялися ділянки інтерстиціального набряку, набухання мітохондрій в альвеолоцитах II типу з руйнуванням в них органел. Через 24 год. після 4-годинної ГБО рівень PaO_2 істотно не відрізнявся від показника в контролі, а активність сурфактанту підвищувалася. Зміст кортикостерону в крові тварин цієї групи зменшувався майже в 2 рази, а вміст глюкокортикоїдних рецепторів у легенях дещо збільшувався, хоча і було нижче, ніж у контролі. Морфологічні зміни в легенях повністю зберігалися. При 7-годинному впливі ГБО відбувалося ще більше зниження PaO_2 , активності сурфактанту та рівня глюкокортикоїдних рецепторів (тип II) в легенях, що супроводжувалося підвищенням концентрації кортикостерону в плазмі крові тварин цієї групи. Структурні зміни в легенях відразу після сеансу ГБО у тварин цієї групи були максимально вираженими.

Показники рівня газообміну, активності сурфактанта і метаболізму в легені після сеансу ГБО (М ± m)

Показник	Контроль	Тривалість сеансів ГБО, ч					
		2		5		8	
		Час після сеансу ГБО					
		20 мин	24 ч	20 мин	24 ч	20 мин	24 ч
раО ₂ , мм.рт. ст. (число спостережень)	81,8±2,8 (9)	77,5±4,39 (5)	82,8±3,37 (5)	63,3±6,6* (4)	77,1 ±2,7 (5)	55,2±5,0* (5)	61,3±4,3* (7)
Показник стабільності	0,83±0,01 (5)	0,81 ±0,05 (8)	-	0,67±0,03* (5)	0,91 ±0,01* (5)	0,50±0,04* (10)	0,88±0,03 (9)
Кортикостерон крові, нмоль/л	374±137 (5)	359±33 (5)	-	1053±181* (6)	624±74 (5)	885±85* (5)	124±19* (5)
Глюкокортикоїдні рецептори, фмоль.мг-1	39,8±0,7 (5)	49,9±3,5 (5)	-	21,4±4,6* (5)	28,1±1,1* (5)	14,9±2,1* (5)	47,7±5,7 (5)

Примітка. Вірогідність різниці показників порівняно з контролем р<0,05.

Макроскопічно виявлялися ділянки ателектазів, крововиливів, в ряді випадків ознаки набряку легенів, що підтверджувалося даними світлової та електронної мікроскопії. Через 24 години після 7-годинної ГБО РаО₂ залишалося ще на низькому рівні, що вказувало на формування стійкої артеріальної гіпоксемії, аналогічної такої при гострої дихальної недостатності. Незважаючи на це, вміст сурфактанту і глюкокортикоїдних рецепторів у легенях щурів різко зросло і досягало рівня, зазначеного в контрольній групі. Концентрація кортикостерону в крові до цього часу знижувалася більш ніж в 7 разів і суттєво не відрізнялася від показників у контролі. Морфологічні зміни в легенях через 24 годин після ГБО зберігалися повністю [9].

Таким чином, отримані дані свідчать про можливий токсичний вплив ГБО на фізіологічні та структурно-метаболичні показники, що відображають стан легенів. Як впливає з представлених даних, ступінь виявлених морфофункціональних змін визначалася значною тривалістю впливу ГБО. Механізми токсичної дії ГБО обумовлені в першу чергу утворенням вільних радикалів типу супероксид-аніону (О₂), його протонованої форми (НО₂), перекису водню (Н₂О₂), гідроксил-радикала (ПО). Їх утворення відбувається як шляхом самоокислення катехоламінів, тіолів, тетрагідроптери-

нів гемоглобіну, так і ензиматичні за участю ферментів, що каталізують одновалентне відновлення кисню [4,9]. Вільні радикали, які утворилися «атакують» не лише найважливіші ліпідні субстрати проміжного обміну, а й клітинні структури, що містять SH-групи і нуклеїнові кислоти [9]. Особливою чутливістю до дії продуктів перекисного окислення володіє сурфактантна система, безпосередньо пов'язана з кисень-транспортною функцією легенів [2, 9]. Можна вважати, що протягом 2-годинного впливу ГБО на організм система ендogenous антиоксидантного захисту (α-токоферол, супероксиддисмутаза, глутатіонпероксидаза, каталази) забезпечує інактивацію супероксидних радикалів і гідроперекисів не тільки в легенях, а й у всьому організмі. В іншому випадку організм відповідає стрес-реакцією, що супроводжується підвищенням рівня кортикостерону [1,4]. При 2-годинному впливі ГБО рівень кортикостерону в крові істотно не змінювався, а зміст глюкокортикоїдних рецепторів у легенях навіть збільшувався. За даними літератури [9], підвищення вмісту рецепторів в тканині можливо в умовах накопичення макроергів, таких, як АТФ. Мабуть, під впливом 2-годинної ГБО відбувалося підвищення біосинтезу нуклеотидів. На здатність АТФ інактивувати глюкокортикоїдні рецептори вказують ряд авторів [4, 6]. Таким чином, можна вважати, що позитивна дія ГБО на організм в цих умовах пов'язана з впливом на біосинтез макроергів, які забезпечують більш високий енергетичний потенціал в організмі. При більш тривалому впливі ГБО на організм (4 год.) ендogenous антиоксидантна система не забезпечує інактивації супероксидних радикалів і гідроперекисів, в результаті розвивається стрес-реакція, що виявляється в першу чергу підвищенням рівня кортикостерону в крові. Високий рівень глюкокортикоїдів у крові в цей період слід розглядати як адаптивний процес, оскільки глюкокортикоїди, з одного боку, підвищують метаболізм в легенях через рецепторний механізм, а з іншого – дають мембраностабілізуючий ефект, перешкоджаючи мобілізації лізосом гідролітичних ферментів [4,8].

Через 24 год. після 4-годинного перебування в барокамері у тварин спостерігається значне відновлення функції легеневого газообміну і відповідне підвищення РаО₂. Незважаючи на структурні пошкодження, до цього часу повністю відновлюється і сурфактант-продукуюча функція альвеолоцитів II типу. Як показує аналіз отриманих даних, стрес-реакція також забезпечує відновлення метаболічних показників у легеневій тканині і крові у тварин після 7-годинного сеансу ГБО.

Висновки

У результаті проведених досліджень встановлено, що при значних структурно-функціональних розладах тканини легені в умовах гіпербаричної оксигенації стимулюються біохімічні процеси, антиоксидантний захист, сурфактант-продукуюча дія, що створює передумову стабілізації легеневого газообміну.

Література

1. Воробьев К.П. Доказательность и Г.Б.О. / К.П. Воробьев // Клиническая анестезиология и ревматология. - 2006. - Т.3, № 5. - С. 4-8.
2. Воробьев К.П. Современные европейские стандарты клинического использования гипербарической оксигенации / К.П. Воробьев // Біль, знеболювання і інтенсивна терапія. - 2006. - № 3. - С. 57-54.
3. Воробьев К.П. Концепция интенсивной терапии методом гипербарической оксигенации при экстремальных состояниях / К.П. Воробьев // Біль, знеболювання і інтенсивна терапія. - 2000. - № 2. - С. 30-39.
4. Леонов Л.Н. Механизмы гипербарической кислородной терапии / Л.Н. Леонов // Гипербарическая физиология и медицина. - 2003. - № 2. - С. 13-14.
5. Леонов А.Н. Эволюционная стратегия и адаптация биологических систем к гипероксии / А.Н. Леонов // Вопросы гипербарической медицины. - 2007. - № 1-2. С. 30-33.
6. Пономаренко Г.Н. Физические методы лечения: справочник / Г.Н. Пономаренко. - [3-е изд.]. - ВМА, 2006. - 336 с.
7. Руководство по гипербарической медицине / Под ред. С.А. Байдина, А.Б. Граменицкого, Б.А. Рубинчика. - М.: Медицина, 2008. - 560 с.
8. Case report: treatment of mild traumatic brain injury with hyperbaric oxygen / J.K. Wright, E. Zant, K. Groom [et al.] // Undersea and Hyperbaric Medical Society Inc. - 2009. - Vol. 36, № 6. - P. 391-399.
9. Eovaldi B. Hyperbaric oxygen ameliorates worsening signs and symptoms of post-traumatic stress disorder / B. Eovaldi, C. Zanetti // Neuropsychiatric Disease and Treatment. - 2010. - Vol. 6. - P. 785-789.
10. Hyperbaric oxygen therapy (HBO): current standing / C. Haltern, U.P. Siekmann, A.F. Rump, R. Rossaint // Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther. - 2000. - Vol. 35 (8). - P. 487-502.
11. Mathieu D. 7th European Consensus. Conference on Hyperbaric Medicine European / D. Mathieu // Journal of Undersea and Hyperbaric Oxygenation. - 2005. - Vol. 6, № 2. - P. 29-38.

Резюме

Залюбовська О.І., Березнякова М.Є., Литвинова О.М., Зленко В.В., Фоміна Г.П., Карабут Л.В., Березняков А.В. Динаміка структурно-метаболических змін в легенях інтактних щурів в умовах гіпербаричної оксигенації.

Досліджено динаміку структурно-метаболических змін в легенях інтактних щурів в умовах гіпербаричної оксигенації. Встановлено, що в умовах гіпербаричної оксигенації стимулюються процеси біохімічного метаболізму в тканинах легені, підвищується рівень антиоксидантного захисту, сурфактант-продукуючої функції, що створює умови для стабілізації легеневого обміну.

Ключові слова: гіпербарична оксигенація, метаболізм тканин легені, газообмін.

Резюме

Залюбовская О.И., Березнякова М.Е., Литвинова О.Н., Зленко В.В., Фомина Г.П., Карабут Л.В., Березняков А.В. Динамика структурно-метаболических изменений в легких интактных крыс в условиях гипербарической оксигенации.

Исследована динамика структурно-метаболических изменений в легких интактных крыс в условиях гипербарической оксигенации. Установлено, что в условиях гипербарической оксигенации стимулируются процессы биохимического метаболизма в тканях легкого, повышается уровень антиоксидантной защиты, сурфактант-продуцирующей функции, что создает условия для стабилизации легочного обмена.

Ключевые слова: гипербарическая оксигенация, метаболизм тканей легкого, газообмен.

Summary

Zalubkivska O.I., Bereznyakova M.Y., Lytvynova O.M., Zlenko V.V., Fomina H.P., Karabut L.V., Bereznyakov A.V. Dynamics of anatomic-metabolic changes in lungs of intact rats under conditions of hyperbaric oxygen treatment.

The dynamics of anatomic-metabolic changes in lungs of intact rats under conditions of hyperbaric oxygen treatment was researched. It was found that under conditions of hyperbaric oxygenation treatment the processes of biochemical metabolism in the lung tissues are stimulated, the level of the antioxidative protection increases the same as the surfactant-producing function that creates the conditions for pulmonary gas exchange stabilization.

Key words: hyperbaric oxygenation, lungs tissues metabolism, gas exchange.

Рецензент: д.мед.н., проф. В.А. Волковой