

Т.І. Таволжанова, К.В. Розова, М.Г. Дубова, О.В. Петренко

## Взаємозв'язок товщини аерогематичного бар'єра легень та основних показників дихання при зміні концентрації кисню

*В исследовании на половозрелых белых лабораторных крысах изучена корреляционная зависимость между толщиной аерогематического барьера легких (АГБ) и показателями, характеризующими функцию внешнего дыхания, газообмен, транспорт кислорода кровью при дыхании воздухом и газовыми смесями, содержащими 40, 14,5, 11 и 7% кислорода в азоте. Доказан факт существования тесной структурно-функциональной взаимосвязи в кислородтранспортной системе организма. При этом показано, что толщина АГБ коррелирует не только с показателями внешнего дыхания, диффузионной способностью легких, но и с показателями, непосредственно не связанными с состоянием ткани легких, такими, как кислородные показатели венозной крови, соотношение доставки кислорода с его потреблением и даже с минутным объемом кровообращения. Существование высокой степени корреляции между толщиной АГБ (т.е. его оводненностью) и большинством из исследуемых показателей позволяет с высокой степенью вероятности прогнозировать наличие нарушений в структуре АГБ при изменениях показателей функции внешнего дыхания, газообмена, кислородных показателей крови.*

### ВСТУП

Останнім часом вивченню структури та функції тканинних біологічних бар'єрів організму за різних умов, таких, як патологічні стани різної етіології, екстремальні впливи на організм (гіпоксичні та токсичні впливи, стрес тощо), присвячено значну кількість досліджень [6, 16, 19, 20, 22], які є важливими при розкритті механізмів розвитку компенсаторних і патологічних реакцій в організмі і при пошуку шляхів і методів корекції змін, що виникають у функціонуванні органів до складу яких входить досліджуваний біологічний бар'єр. Аерогематичний бар'єр легень (АГБ) є першою «перешкодою» на шляху кисню з повітря альвеол у кров легеневих капілярів. Від його морфофункціонального стану залежить підтримання адекватного забез-

печення організму киснем у нормі та при будь-яких впливах. Проте, на наш погляд, недостатня увага приділяється дослідженню взаємозв'язку змін, які відбуваються в АГБ при ендо- та екзогенних впливах на організм, і дихальною та газообмінною функцією легень. Тим більше, що зміни в структурі та ультраструктурі легеневої тканини мають справляти безпосередній вплив принаймні на еластичність легень, котра значною мірою визначає їх вентиляторну функцію, та на дифузійну здатність легень [3, 17, 21].

Метою нашої роботи було виявлення кореляційних взаємозв'язків товщини АГБ та основних показників функції зовнішнього дихання, кисеньтранспортної функції крові, газообміну організму при змінах концентрації кисню у дихальних газових сумішах.

## МЕТОДИКА

Дослідження проведено на статевозрілих білих лабораторних щурах масою 220–250 г. Тварин було розподілено на 5 груп (по 10–12 щурів у кожній групі). Щури I групи протягом 30 хв дихали гіпероксичною газовою сумішшю (40% кисню в азоті); II, III і IV групи протягом того ж терміну дихали гіпоксичними газовими сумішами, що містили 14,5, 11 і 7 % кисню в азоті відповідно; щури V групи дихали атмосферним повітрям (контроль).

Вибір газового складу сумішей для виявлення взаємозв'язку функції зовнішнього дихання та морфофункціонального стану легеневої тканини зумовлювався тим, що: гіпероксична газова суміш, яка містить 40%  $O_2$ , дозволяє виявляти виражений ефект щодо вентиляції, газообміну, ультраструктури і уникати токсичного впливу високих концентрацій кисню [4]; гіпоксична газова суміш, яка містить 14,5%  $O_2$ , не викликаючи значних змін метаболізму дозволяє виявляти компенсаторні можливості, зокрема системи дихання; гіпоксична газова суміш, яка містить 11%  $O_2$ , є «критичною», під її впливом відбуваються значні зміни обмінних процесів в організмі, і пристосувальні реакції з боку органів та тканин можуть бути недостатньо ефективними; зниження концентрації кисню в суміші до 7% дає змогу виявити межі пристосувальних можливостей організму як на системному, так і на тканинному рівнях [8].

Функцію зовнішнього дихання у щурів досліджували за допомогою спеціальної установки для дрібних лабораторних тварин [11]. Газовий аналіз видихуваного та альвеолярного повітря виконували за допомогою маспектрометра 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 [2, 21].

Морфофункціональний стан АГБ досліджували електронно-мікроскопічним методом за допомогою мікроскопа JEM-100 CX (Японія). Препарати для мікроскопії готували за загальноприйнятою методикою [5]. Шматочки тканини з ідентичних ділянок нижніх часток обох легень піддавали подвійній фіксації глютаральдегідом та оксидом осмію (IV), зневоджували у спиртах зростаючої концентрації та заливали у суміш епоксидних смол (епон-аралдит). Ультратонкі зрізи товщиною 40–60 нм контрастували уранілацетатом і цитратом свинцю. Морфометричні дослідження виконували згідно з методикою Вейбеля [2, 15].

При оцінці отриманих результатів застосовано методи варіаційної статистики та кореляційний аналіз [7, 10].

## РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Зміна концентрації кисню в дихальних газових сумішах призводила до зрушень функції зовнішнього дихання, газообміну, морфофункціонального стану АГБ. Ці зміни були подібними до описаних раніше нами та іншими авторами [1, 6, 12–14]. Головним чином вони зводились до того, що при підвищенні концентрації  $O_2$  дещо зменшувалася вентиляція легень за рахунок об'ємної складової вентиляції, значно зменшувався об'єм мертвого дихального простору і в 1,7 раза підвищувалося споживання кисню в організмі дослідних тварин; зміни газового складу крові відповідали ступеню гіпероксії. Зменшення концентрації кисню в дихальних сумішах супроводжувалося відповідною до ступеня гіпоксії гіпервентиляцією, змінами дифузійної здатності легень, збільшенням об'єму фізіологічного мертвого дихального простору, зниженням споживання кисню та

відповідними змінами газового складу крові. При цьому в усіх випадках спостерігалось більшою або меншою мірою виражене збільшення оводненості АГБ, що виражалось у підвищенні середньої арифметичної ( $\tau$ ) та середньої гармонічної ( $\tau_h$ ) товщин бар'єра (рисунок).

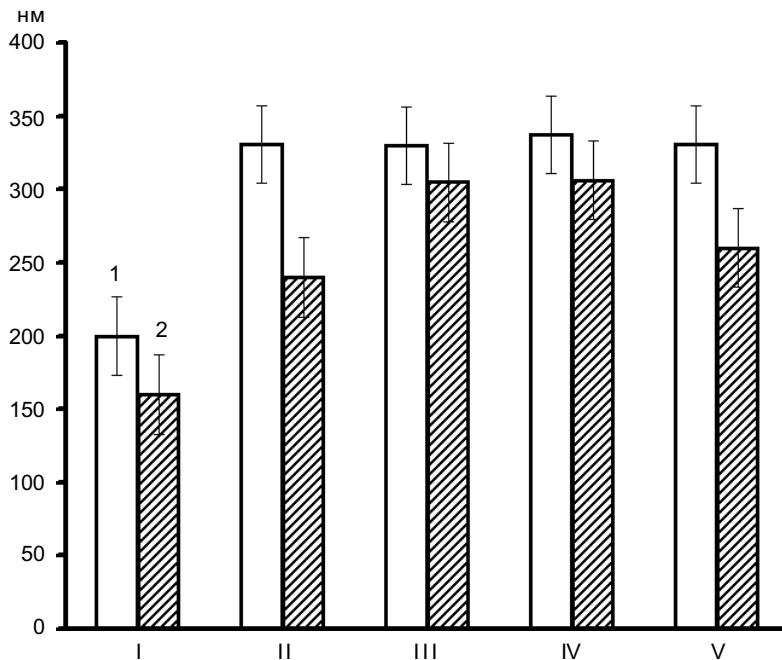
Проведений кореляційний аналіз дозволив виявити структурно- функціональні залежності в кисеньтранспортній системі організму при зміні концентрації кисню в дихальних газових сумішах. Отримані результати наведено в таблиці.

Для кращого розуміння отриманих результатів та їх інтерпретації слід навести класичні визначення, які надає Вейбель для  $\tau$  і  $\tau_h$  [2]. Середнє арифметичне значення товщини АГБ дозволяє оцінити масу тканини, що знаходиться між одиницями площі зовнішньої та внутрішньої поверхонь бар'єра. Середнє гармонічне її значення являє собою загальну ефективну товщину з урахуванням опору дифузії і пов'язане з дифузійною провідністю АГБ. За значен-

ням  $\tau_h$  можна оцінювати відносну кількість потовщених ділянок бар'єра та її зміну при різних впливах на організм.

Слід відзначити, що більшість досліджуваних показників прямо або зворотно корелює зі значенням  $\tau$ , і тільки три з наведених показників мають кореляцію з  $\tau_h$  (див. таблицю). Причому, розглядаючи вентиляторну функцію легень, слід відмітити, що частотна складова хвилинного об'єму дихання тісно пов'язана з  $\tau$ , а об'ємна – з  $\tau_h$ . З останньою має тісну зворотну кореляцію і величина фізіологічного мертвого дихального простору, що може зумовлюватися появою погано вентиляваних альвеол завдяки змінам еластичності легеневої тканини при переважанні потовщених ділянок АГБ. На користь такого припущення свідчить і наявність зворотної кореляції високого ступеня між величинами середньої арифметичної товщини АГБ та площі газообмінної поверхні легень.

Отримані результати дають підстави для сумніву, що однією з суттєвих причин



Товщина аерогематичного бар'єра при різних концентраціях кисню у газових сумішах: 1 – середня арифметична товщина, 2 – середня гармонічна товщина; I – 21 %, II – 40 %, III – 14,5 %, IV – 11 %, V – 7 %. Усі зміни товщини достовірні  $P < 0,05$

зниження дифузійної здатності легень для  $O_2$ , в усякому разі за умов змін концентрації кисню в дихальних сумішах, є збільшення кількості потовщених (оводнених) ділянок АГБ, яке призводить до погіршення дифузійної провідності. Розрахунки показують тісну зворотну кореляцію як дифузійної здатності легень за киснем так і мембранного компонента дифузійної здатності не з  $\tau_h$ , а з  $\tau$ . Тобто не тільки (і не стільки) окремі потовщення АГБ впливають на дифузію кисню через АГБ, а морфофункціональний стан бар'єра в цілому і його зміни при впливі на організм.

При аналізі зв'язку газообміну, оціненого за споживанням кисню та виділенням вуглекислого газу організмом щурів, зі змінами товщини АГБ виявлено, що рівень споживання  $O_2$  не мав вираженої кореляції а ні з  $\tau$ , а ні з  $\tau_h$ , на відміну від виділення  $CO_2$ , рівень якого мав тісну пряму кореляційну залежність з потовщенням АГБ, а саме – з величиною середньої арифметичної товщини. З останньою зворотно корелює

і більшість показників, безпосередньо пов'язаних з транспортом кисню артеріальною та венозною кров'ю, включаючи і хвилиний об'єм кровотоку і, що є особливо важливим, співвідношення доставки кисню та його споживання (див. таблицю). На основі коефіцієнта відношення доставки  $O_2$  до його споживання можна оцінювати наявність в організмі тканинної гіпоксії [9], яка спостерігається не тільки при зниженні концентрації кисню в дихальних газових сумішах, але часто і при її підвищенні [4, 18]. Тому досить високий рівень кореляції вказаного коефіцієнта зі значенням  $\tau$  ( $r=-0,798$ ) може свідчити про істотний внесок змін морфофункціонального стану АГБ у розвиток в організмі гіпоксії саме на тканинному рівні.

Отже, можна зробити такі висновки. По-перше, можна вважати доведеним факт існування тісного структурно-функціонального взаємозв'язку в кисеньтранспортній системі організму. При цьому показано, що морфофункціональний стан АГБ корелює не

**Значення коефіцієнтів кореляції між товщиною аерогематичного бар'єра легень і основними показниками зовнішнього дихання, газообміну, транспорту кров'ю кисню при зміні його концентрації в дихальних сумішах**

Показник	$\tau$	$\tau_h$
Частота дихання	0,811*	0,380
Дихальний об'єм	-0,455	-0,937*
Хвилиний об'єм дихання	0,829*	0,020
Відношення альвеолярної вентиляції до хвилиного об'єму дихання	-0,028	0,945*
Альвеолярна вентиляція	0,808*	0,263
Альвеолярна вентиляція за один дихальний цикл	-0,941*	-0,372
Мертвий дихальний простір	0,052	-0,978*
Площа газообмінної поверхні	-0,882*	-0,364
Споживання кисню	-0,539	0,302
Виділення вуглекислого газу	0,814*	-0,421
Хвилиний об'єм кровотоку	-0,901*	0,235
Напруження кисню в артеріальній крові	-0,594	0,061
Альвеолярно-артеріальний градієнт	-0,476	0,326
Насичення артеріальної крові киснем	-0,815*	-0,235
Напруження кисню у венозній крові	-0,947*	-0,060
Насичення венозної крові киснем	-0,983*	-0,083
Дифузійна здатність легень за киснем	-0,756*	0,105
Мембранний компонент дифузійної здатності легень за киснем	-0,910*	0,085
Відношення доставки кисню до його споживання	-0,798*	-0,131

\* наявність суттєвого зв'язку між досліджуваними показниками ( $q=0,2$ ).

тільки з функціонуванням легенів, тобто із зовнішнім диханням, їх дифузійною здатністю, але і з показниками, які безпосередньо не пов'язані зі станом легеневої тканини, як то кисневі показники венозної крові, співвідношення доставки кисню з його споживанням та, навіть, хвилиний об'єм кровотоку. По-друге, існування високого ступеня кореляції між товщиною (тобто оводненістю) АГБ і більшістю з досліджуваних показників дозволяє з високим ступенем вірогідності прогнозувати наявність порушень у структурі та функції АГБ при визначенні змін показників зовнішнього дихання, газообміну, кисневих показників крові.

**T.I. Tavalzhanova, K.V. Rozova, M.G. Dubovaya, A.V. Petrenko**

#### **CORRELATION AMONG AIR-BLOOD BARRIER OF LUNG THICKNESS AND THE MAIN INDEXES OF EXTERNAL RESPIRATION, GASEXCHANGE, BLOOD O<sub>2</sub> TRANSPORT DURING THE CHANGES IN OXYGEN CONCENTRATION IN BREATHING GAS**

In experiments on adult white laboratory rats the correlation among external respiration, gas exchange and blood O<sub>2</sub> transport under breathing by air and gas mixtures with 40%, 14,5%, 11% and 7% O<sub>2</sub> in N<sub>2</sub> was investigated. It was demonstrated the narrow structural-functional interrelation in oxygen transport system. The thickness of air-blood barrier (ABB) correlates not only with the external respiration and diffusion capacity of lung, but with parameters, which are not directly connected with the state of lung tissue, such as oxygen content in venous blood,  $V_{aO_2}/V_{O_2}$  and even with circulation volume. The existence of narrow correlation of ABB thickness and the most of investigated parameters permits to prognosticate the availability of structural disturbances in the presence of external respiration, gas exchange and blood O<sub>2</sub> transport changes.

*A. A. Bogomolets Institute of Physiology National Academy of Sciences of Ukraine, Kiev*

#### **СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ**

1. Бреслав И.С. Паттерны дыхания. – Л.: Наука, 1984. – 206 с.
2. Вейбель Э.Р. Морфометрия легких человека: Пер. с англ. – М.: Медицина, 1970. – 176 с.
3. Дуков Л.Г. Легочный шунт и его регуляция // Успехи

- физиол. наук. – 1980. – **89**, № 3. – С. 267–269.
4. Жиронкин А.Г. Кислород. Физиологическое и токсическое действие. – Л.: Наука, 1972. – 172 с.
5. Карупу В.Я. Электронная микроскопия. – К.: Вища школа, 1984. – 204 с.
6. Коваленко Т.Н. Состояние аэрогематического барьера легких в условиях нормальной и измененной газовой среды у крыс разного возраста: Автореф. дис... канд. биол. наук. – К., 1984. – 26 с.
7. Лакин Г.Ф. Биометрия. – М.: Высшая школа, 1990. – 352 с.
8. Малкин В.Б., Гиппенрейтер Е.Б. Острая и хроническая гипоксия // Проблемы космической биологии. – М.: Наука, 1977. – 35. – 315 с.
9. Механизмы развития и компенсации гемической гипоксии / Под ред. М.М. Середенко. – К.: Наук. думка, 1987. – 200 с.
10. 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.
11. 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.
12. Розова Е.В., Портниченко В.И., Кукоба Т.В. Влияние линолеата гидроксамовой кислоты на развитие гипоксического состояния организма при остром гипоксическом воздействии // Журн. АМН України. – 2001. – **7**, № 2. – С. 377–386.
13. Середенко М.М., Розова Е.В. О физиологической роли структурно-функциональных изменений аэрогематического барьера легких в обеспечении организма кислородом при действии экстремальных факторов // Физиол. журн. им. И.М. Сеченова. – 1994. – **80**, № 4. – С. 52–59.
14. Середенко М.М., Розова Е.В. Ультраструктура аэрогематического барьера легких при некоторых экспериментальных состояниях // Кутаис. мед. журн. – 1999. – № 3–4. – С. 105–107.
15. Ташке Э. Введение в количественную цитогистологическую морфологию: Пер. с рум. – Бухарест: Изд-во АСРР, 1980. – 192 с.
16. Чазова И.Е., Ципленкова В.Г., Жданов В.С. Ультраструктура аэро-гематического барьера при легочной гипертензии // Архив патологии. – 1998. – **60**, № 3. – С. 19–22.
17. Bisticcanu G., Basca N., Dutu S. A comparative study of pulmonary elasticity and diffusion through the alveolo-capillary membrane in major collagenoses with lung involvement // Pneumoftiziologia. – 1997. – **46**, № 1. – P. 15–20.
18. Garat C., Meignan M., Matthay M.A. et al. Alveolar epithelial fluid clearance mechanisms are intact after moderate hyperoxic lung injury in rats // Chest. – 1997. – **111**, № 5. – P. 1381–1388.

19. Lunetta P., Penttila A., Hallfors G. Scanning and transmission electron microscopical evidence of the capacity of diatoms to penetrate the alveolo-capillary barrier in drowning // *Int. J. Legal. Med.* – 1998. – **111**, № 5. – P. 229–237.
20. Matheson M., Rynell A.C., McClean M., Berend N. Relationship between airway microvascular leakage, edema, and baseline airway function // *J. Appl. Physiol.* – 1998. – **84**, № 1. – P. 77–81.
21. Piiper J. Blood-gas equilibration in lung: new experimental evidence on some disputed conception // *Boll. Soc. Ital. Sper.* – 1979. – **55**, № 18 – P. 1–8.
22. West J.B. Strength of the pulmonary blood-gas barrier // *Resp. Physiol.* – 1992. – **88**, № 1–2. – P. 141–148.

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

*Матеріал надійшов  
до редакції 18.03.2004*