

ИЗМЕНЕНИЕ МЕХАНИЧЕСКИХ СВОЙСТВ ЛЕГОЧНОЙ ТКАНИ ПРИ ГЕСТАЦИИ

Валерий Сергеевич СУХОВСКИЙ

*ГУ НЦ реконструктивной и восстановительной хирургии ВСНЦ СО РАМН
664079, г. Иркутск, микрорайон Юбилейный, 100**ГОУ ВПО Иркутский государственный медицинский университет
664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 1*

При физиологической беременности повышается гидрофильность соединительной ткани, что проявляется периферическими отеками; однако аналогичный процесс у некоторых женщин может происходить преимущественно в легочной ткани, приводя к изменению механических свойств легких, способствующих возникновению гиперинфляции, латентной дыхательной недостаточности и гипоксии плода. В гестационный период у беременных самок крыс регистрировалось суммарное увеличение растяжимости легочной ткани в 2,1 раза преимущественно за счет изменения свойств паренхимы с повышением уровня ее остаточной деформации в 4,1 раза и возрастанием напряженности ФВД на 25–30%.

Ключевые слова: беременность, гидрофильность, легочная ткань, гипоксия плода.

Актуальность проблемы обусловлена недостаточной изученностью процессов, происходящих в бронхолегочной системе в гестационный период, и механизмов, приводящих к гипервентиляции, дыхательной недостаточности, включая ее доклинические формы, вызывающих рост гипоксических осложнений со стороны матери и плода, особенно при наличии легочной патологии или наследственной отягощенности [1–4]. К сожалению, сведения об изменении механических свойств легких из-за воздействия эндогенных факторов беременности, а также об особенностях перестройки, происходящей в легочной ткани, участии сурфактанта (*surface active agents*) и паренхимы в данном процессе носят мозаичный и противоречивый характер [5, 6]. Целью нашей работы являлось исследование механических свойств легочной ткани (ЛТ) при гестации в остром эксперименте на животных.

Методика исследования

Для изучения влияния физиологической беременности (ФБ) на состояние и механические свойства ЛТ были взяты 70 белых крыс-самок с массой тела 220–340 г линии Вистар в возрасте 6–7 месяцев. Экспериментальные животные были разделены на 2 группы: 60 из них были беременные сроком 14–17 дней (БСК) и 10 самок были небеременные (НСК).

Сравнительную оценку состояния респираторного статуса в обеих группах экспериментальных животных проводили по числу дыхательных движений (ЧДД) в 1 мин. и их глубине в покое с помощью тензометрического датчика при одинаковых условиях внешней среды (температура, влажность, давление). Гидрофиль-

ность, соответственно, определялась в рамках пробы McClure-Aldrich, которая проводилась по общепринятой методике и визуально по состоянию макропрепарата легких [7].

После завершения этапа физиологического исследования дыхательной системы в дальнейшем самки крыс обеих экспериментальных групп подвергались декапитации (в соответствии с «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных»); легкие их после сравнительной макроскопической оценки препарировались и с соответствующими предосторожностями извлекались. Изучались морфологические и структурные особенности легких (размеры, объем, вес) в обеих группах [8].

Механические свойства легких (МСЛ) мы оценивали в двух сериях острого эксперимента, стремясь максимально точно количественным методом установить степень участия в формировании МСЛ отдельно каждого из двух факторов, оказывающих на них свое влияние: сурфактанта, который мы обозначили как фактор «S», и паренхимы – соответственно фактора «P» [9].

Эксперимент первой серии позволял установить степень участия фактора «S» в формировании МСЛ методом сравнительной оценки состояния упругой растяжимости легочной ткани (УРЛТ) в экспериментальных группах [10]. Он включал в себя введение в главный бронх левого легкого через специальный катетер под постепенно нарастающим давлением от 1 до 10 см вод. ст. воздуха (в объеме от 1 до 8,2–11 мл) вплоть до полного разрыва образовавшейся легочной буллы. Количественно участие фактора «S» определялось как отношение объемов левого легкого, измеренных соответ-

ственно до и после предельного введения воздуха в главный бронх «нагрузки объемом» (ks).

Значение фактора паренхимы «Р» [11] в формировании МСЛ оценивалось путем постепенно возрастающего воздействия на правое легкое после твердой фиксации материала (по общепринятой методике) известной внешней силы, в качестве которой мы использовали стандартные гири, с помощью специально сконструированного блокового устройства. Поэтапно, каждый раз, после плавного постепенного увеличения нагрузки регистрировалось изменение продольного размера правого легкого как до, так и после воздействия приложенной к материалу силы, вплоть до полного разрыва ЛТ, результаты фиксировались. После соответствующих расчетов по известным в физике и математике закономерностям устанавливалась степень обратимой деформации и предел разрыва исследуемого материала, что позволяло проводить сравнительную количественную оценку упругой растяжимости ЛТ в экспериментальных группах [12]. Статистическую обработку данных проводили с использованием пакета прикладных программ Microsoft Office Excel для Windows Professional 2000, вычисляя среднее арифметическое значение ($\bar{M}$), ошибку среднего арифметического значения (m). Достоверность различий определяли с помощью непараметрических критериев Ньюмена-Кейлси и Манна-Уитни. Различия считались достоверными при $p < 0,05$.

Результаты исследования

В ходе физиологического этапа было установлено, что в группе НСК число дыхательных движений составляло в среднем 45-50 в минуту, тогда как у БСК отмечалось учащение дыхания до 60-65 ЧДД в минуту без увели-

чения их глубины, что свидетельствует об увеличении напряженности дыхательной функции в среднем на 25-30% при гестации.

По результатам пробы McClure-Aldrich время окончательного рассасывания образовавшегося после введения физиологического раствора «волдыря» в области задней поверхности шеи экспериментального животного в группе НСК регистрировалось в пределах 55-65 минут. В группе БСК время рассасывания было почти в 2 раза меньше и составляло в среднем 20-30 мин, что подтверждает мнение о существенном увеличении гидрофильности тканей при гестации [13].

В ходе анатомического этапа работы при сравнительном макроскопическом исследовании легкие БСК отличались достоверно большим весом (очевидно, за счет содержащейся в ткани жидкости) и более мягкой тестовой консистенцией с одновременно несколько повышенной воздушностью (увеличенными размерами альвеол) по сравнению с легкими НСК. Поверхность легких в группе БСК характеризовалась повышенной влажностью, при разрезе и сдавливании пальцами отмечалось выделение необильной розовой прозрачной пенистой жидкости. Таким образом, можно сделать вывод о том, что препарированные легкие БСК содержали в себе значительно больше жидкости по сравнению с легкими группы НСК, что свидетельствует о повышении гидрофильности ЛТ. Полученные результаты подтверждают данные, приведенные в **таблице 1**.

Результаты первой серии эксперимента приведены в **таблице 2**, из которой видно, что при сравнительном исследовании объем воздуха, введенный под постепенно нарастающим давлением через главный бронх в левое легкое БСК до предела разрыва, составлял в среднем

Морфологические параметры легких в экспериментальных группах

Таблица 1

Экспериментальные группы животных	n	Объем левого легкого (см ³)	Вес левого легкого (г)	Объем правого легкого (см ³)	Вес правого легкого (г)
Беременные самки крыс	60	10,2 ± 0,8*	12,0 ± 0,5*	12,3 ± 0,7*	15,0 ± 0,6*
Небеременные самки крыс	10	7,6 ± 0,4	9,0 ± 0,5	9,0 ± 0,9	11,0 ± 0,5

Примечание: отличие от соответствующего значения в группе небеременных крыс достоверно при $p < 0,05$.

Сравнительная оценка механических свойств легких методом нагрузки объемом (фактор «S»)

Таблица 2

Экспериментальные группы животных	n	Объем левого легкого (см ³)	Объем воздуха, введенного в главный бронх левого легкого до предела разрыва (мл)	Упругая растяжимость ЛТ (УРЛТ) (ks)	Растяжение левого легкого по длине до разрыва ЛТ (мм)
Беременные самки крыс	60	10,2 ± 0,8*	8,2 ± 0,8*	1,24 ± 0,04*	44,0 ± 5
Небеременные самки крыс	10	7,6 ± 0,4	11,0 ± 0,6	0,69 ± 0,01	35,0 ± 5

Примечание: отличие от соответствующего значения в группе небеременных крыс достоверно при $P < 0,01$.

Таблица 3

Сравнительный анализ деформации ЛТ правого легкого с применением силового нагружающего устройства (по свойству фактора «Р»)

Экспериментальные группы животных	Исходный продольный размер легкого (L; мм)	Максимальный продольный размер легкого после приложенного усилия (L1; мм)	Разница между исходным размером легкого и максимальным его размером после нагрузки (ΔL ; мм)	Показатель упругой растяжимости легочной ткани ($\Delta L/L$)	Приложенная легкому сила (F; г)	Максимальный размер легкого при приложенном усилии (предел растяжимости; мм)	Предел прочности легочной ткани при максимальной нагрузке (δ ; г)
Беременные, n = 60	19,3 ± 5	28,8 ± 2	9,5 ± 0,1	0,49 ± 0,08	15 ± 0,5	34,5 ± 5	230 ± 1
Небеременные, n = 10	17 ± 3	19 ± 0,1	2 ± 0,1	0,12 ± 0,03	15 ± 0,5	32 ± 2	200 ± 0,5
p	> 0,05	< 0,05	< 0,01	< 0,001	—	> 0,05	< 0,001

8,2 ± 0,8 мл (при $p < 0,01$) и дал увеличение воздушного пузыря по длине до 44 ± 5 мм, тогда как в группе НСК аналогичное значение соответствовало большему объему воздуха — 11 ± 0,6 мл (при $p < 0,01$), а аналогичный размер воздушного пузыря увеличился существенно меньше, в среднем всего до 35 ± 5 мм. То есть при введении в легкое меньшего объема воздуха отмечалось значительно большее увеличение размеров воздушного пузыря у БСК по сравнению с НСК, что свидетельствует о повышении растяжимости альвеол в группе беременных животных, очевидно, за счет фактора «S».

Количественное значение «S»-фактора можно определить как соотношение объемов легкого до и после нагрузки воздухом в виде соответствующего коэффициента (k_s). После проведенных математических подсчетов в группе НСК в среднем k_s составил 0,69 ± 0,01, тогда как в группе БСК — 1,24 ± 0,04 ($p < 0,01$), то есть в 1,8 раза больше. Таким образом, становится очевидным, что в период гестации растяжимость альвеол существенно повышается (в среднем в 1,8 раза) за счет «S»-фактора, что, вероятно, может способствовать увеличению воздушности легких (гиперинфляции).

Во второй серии эксперимента выяснялась роль Р-фактора в формировании МСЛ. Сравнительная оценка проводилась по количественному значению УРЛТ в экспериментальных группах под действием известной силы. Количественное значение УРЛТ можно выразить в виде соотношения или коэффициента. Обозначим его как $k_p = \Delta L/L$, где ΔL — разница между размером исследуемого материала правого легкого до (L) и после (L1) приложенной известной внешней силы (F). В ходе эксперимента было установлено, что изменение размеров легкого происходило в пределах действия на него силы от 0,1 до 15,0 ± 0,5 г, а при даль-

нейшем наращивании F (200-230 г) вплоть до предела прочности (разрыва), существенного увеличения L1 не происходило. Все же предел прочности ЛТ у БСК был выше, чем у НСК. Результаты второй серии эксперимента отражены в таблице 3.

Из таблицы 3 видно, что показатель упругой растяжимости легочной ткани ПУРЛТ, выраженный как k_p , в группе БСК составил 0,49 ± 0,08, а в группе НСК — 0,12 ± 0,03 ($p < 0,01$), свидетельствуя об изменении механических свойств паренхимы при беременности в сторону увеличения ее растяжимости в 4,1 раза, что связано, по-видимому, с повышением гидрофильности ЛТ.

В конечном итоге, обозначив сумму факторов, влияющих на изменение МСЛ со стороны сурфактанта и паренхимы, как $k_s + k_p$, можно установить суммарный индекс упругой растяжимости ЛТ (и УРЛТ) в каждой группе животных. Тогда в группе БСК он составит 1,73 (± 0,06), а в группе НСК, соответственно, 0,81 (± 0,02) при $p_1 < 0,01$, что в 2,1 раза меньше.

Закключение

Установлено, что в гестационный период у крыс воздействие эндогенных факторов беременности приводит к существенному изменению механических свойств ЛТ. Регистрируется суммарное увеличение растяжимости ЛТ в 2,1 раза — за счет изменения свойств как сурфактанта (в 1,8 раза), так и, в большей степени, паренхимы (в 4,1 раза).

Очевидно, возникающая «дряблость» эластического каркаса легких в условиях повышенной гидрофильности ЛТ и измененной активности ферментативных систем в гестационный период может приводить к повышению воздушности легких, а в дальнейшем вызывать нарушение биомеханики дыхания у некоторых женщин во время беременности.

Таким образом, изменение механических свойств ЛТ, происходящее в период физиологической беременности, инициирует процессы, приводящие к динамической гиперинфляции легких, гиперкарбии в дыхательных путях, и, возможно, способствует возникновению эмфиземы легких у части женщин в отдаленном будущем [14, 15]. Аналогичные процессы могут рассматриваться как один из механизмов развития дыхательной недостаточности, объясняющей, в какой-то мере, гипоксические осложнения со стороны матери и плода.

Полученные результаты позволяют уточнить механизм изменения вентиляционной функции легких в ходе физиологической беременности, открывают более широкие возможности для выявления дыхательной недостаточности уже на доклинической (латентной) стадии, что позволит разработать более эффективную и персонализированную для каждого случая систему мероприятий по их профилактике и лечению.

Литература

1. Заболотнов В.А. Наблюдение женщин с патологией бронхолегочной системы в гестационный период // Украинский медицинский журнал. 2000. 3. (3). 34-37.
2. Zabolotnow W.A. Observation under women with pulmonary of pregnancy period. Ukr. Med. Magazine. 2000. 3. (3). 34-70
3. Шевченко Ю.Л. Гипоксия. М.: изд-во ЭЛБИ, 2000. 384 с.
4. Shevchenko J.L. Нуроксия. 2000. Ed. M. ELBJ. 384 p.
5. Шелкунов С.Н. Генетическая инженерия. Новосибирск: Сибирское университетское издательство, 2004. 496 с.
6. Chelkunow S.N. Genetic of engineer. Novosibirsk ed. Siberia University. 2004. 496 p.
7. Чучалин А.Г. Хронические обструктивные болезни легких // Федеральная программа. М., 2004. 2-е изд. 1-61.
8. Chuchalin A.G. Chronic obstructive lungs disease. Federal program 2-ed. 2004. P. 1-61.
9. Cleverly P.M.A., Koulouris N.G. Flow limitation and dynamic hyperinflation: key concepts in modern respiratory physiology // Eur. Respir. J. 2005. 25. 186-189.
10. Kaczka D.W., Ingenito E.P., Israel E. et al. Airway and lung tissue mechanics in asthma // Am. J. Respir. Crit. Care. Med. 1999. 159. 169-178.
11. Guyton A.C., Hall J. Textbook of Medical Physiology, 9th ed. Philadelphia, 1996. 531-538.
12. Fregly M.J., Blatters C.M. Environmental Physiology // Handbook of Physiology. N. Y.: Oxford University Press, 1996. 53-121.
13. Болезни органов дыхания // Руководство по внутренним болезням. Под ред. Н.Р. Палеева. М.: Медицина, 2000. 728 с.
14. Pulmonary disease // Textbook of internal medicine. Ed. N. Paleew. M. Medicine. 2000. 728 p./
15. Rosenberg A., Bautin V., Erochin V. et al. Surfactant therapy for acute and chronic lung diseases // Appl. Cardiopulm. Pathophysiol. 2004. 13. (1). 78.
16. Гринну М.А. Патофизиология легких. СПб.: Невский диалект; М.: Бином, 2000. 318 с.
17. Grippe M.A. Pulmonary Path physiology. Neva Dialect. Bynum 2000. 318 p.
18. Ludwig M.S. Pulmonary tissue mechanics // Respiratory mechanics. Ed. J. Milic-Emili. Sheffield, 1999. 141-156.
19. Физиология и патофизиология легочных сосудов / Под ред. Е.К. Уайра, Д. Ривса. М.: Медицина, 1995. 606 с.
20. Uajr E.K. Physiology and Path physiology of the pulmonary vessels. M. Medicine. 1995. 606 с.
21. Царькова Л.Н. Эмфизема легких // Болезни органов дыхания. Под ред. Н.Р. Палеева. М.: Медицина, 1990. 3. 182.
22. Carkowa L.N. Pulmonary emphysema /Textbook of internal medicine by ed. N. Paleew. M. Medicine. 1990. 3. 182.
23. Rowell L.B., Shepherd J.T. Exercise: Regulation and integration of multiple systems // Handbook of Physiology. N. Y.: Oxford University Press, 1996. 231-279.

THE CHANGE OF MECHANICAL PROPERTIES OF PULMONARY TISSUE AT PREGNANCY

Valery Sergeevich SUKHOVSKY

*Institute of the Russian Academy of Medical Sciences Research Center for reconstructive and plastic surgery of Siberian Branch RAMS
100, Yubileinyi distr., Irkutsk, 664079*

*Irkutsk State Medical University,
1, Krasnogo Vosstaniya str., Irkutsk, 664003*

At physiological pregnancy the hydrophylic nature of a connecting tissue increases, that is shown by peripheric edemas; however similar process at some women can occur mainly in a pulmonary tissue, resulting in change of mechanical properties of lungs, promoting to occurrence of hyperinflation, latent respiratory failure and hypoxia of a fetus. In pregnancy period at female rats was recorded cooperative augmentation of an extensibility of a pulmonary tissue in 2,1 times mainly at the expense of change of parenchyma properties with rising of the level of residual deformation in 4,1 times and ascending of intensity respiratory function on 25–30%.

Key words: pregnancy, hydrophylic, pulmonary tissue, hypoxia of a fetus.

Suchovsky V.S. — docent (reader) faculty of internal medicine

ОБУЧЕНИЕ И УГАШЕНИЕ ПРОСТРАНСТВЕННОЙ ПАМЯТИ МЫШЕЙ РАЗНЫХ ЛИНИЙ**Дмитрий Родионович ЗИНОВЬЕВ***НИИ физиологии СО РАМН**630117, г. Новосибирск, ул. Тимакова, 4*

В настоящем исследовании показана генетически детерминированная избирательность приобретения и угашения пространственной памяти мышей разных линий. Анализировались показатели латентного периода достижения спасательной платформы, времени «пассивного дрейфа» и нахождения в «целевом» отсеке. Показано, что мыши линий C57BL/6J, BALB/c, CBA/Lac и AKR/J хорошо обучаются решению пространственной задачи в водном лабиринте. Более низкие показатели обучения продемонстрировали мыши DBA/2J. Мыши C3H/HeJ оказались не способными к формированию следа пространственной памяти. Задержка угашения пространственной памяти выявлена у мышей CBA/Lac и C3H/HeJ, так как повышение латентного периода поиска регистрировалось лишь в конце тестирования без платформы и не наблюдалось спада времени пребывания в «целевом» отсеке.

Ключевые слова: пространственная память, угашение, мыши инбредных линий.

Для изучения пространственного обучения чаще всего используются различные лабиринты, в том числе и водный лабиринт Морриса [1]. Пространственное обучение в водном лабиринте — это ассоциативный процесс, заключающийся в приобретении связей между маркерами обстановки и местом локализации спасательной платформы. Выработка пространственного навыка сочетает формирование активной реакции избегания от водной среды и умение ориентироваться в пространстве. Важными факторами формирования поведенческой стратегии при реализации задач пространственной ориентации являются генетически детерминированные особенности двигательной активности и эмоциональной реактивности на окружающие стимулы. В ряде экспериментов показаны межлинейные различия скорости пространственного обучения мышей [2–6]. Отмечалось, что мыши линий C57BL/6J, 129S1/Sy, CBA/Ca, BALB/c наиболее предпочтительны для анализа пространственной памяти. Показаны достаточно сложные и противоречивые взаимоотношения между тревожностью и пространственным обучением. Нарушения обучения в тесте Морриса проявлялись при крайних позициях тревожного поведения мышей [7, 8], но есть данные, свидетельствующие о независимости этих процессов [9, 10].

Основу приспособительного поведения животных составляет, наряду с обучаемостью, возможность сохранения следа памяти в течение времени. Для ее оценки широко используется подход с угашением выработанного навыка. Угашению пространственной памяти

грызунов посвящено лишь несколько исследований [11, 12], и нет работ по анализу этого процесса у мышей разных линий.

Цель настоящей работы заключалась в сравнении обучения решению пространственной задачи в водном лабиринте и угашения пространственной памяти мышей разных линий.

Материалы и методы

Эксперименты проводили на мышах-самцах линий C57BL/6J (C57), BALB/c (BALB), CBA/Lac (CBA), AKR/J (AKR), DBA/2J (DBA) и C3H/HeJ (C3H) в возрасте 3–3,5 мес., массой 22–27 г, полученных из питомников Института цитологии и генетики СО РАН и г. Томска. Мышей содержали в стандартных условиях вивария при свободном доступе к пище и воде. Опыты проводили с соблюдением принципов гуманности в соответствии с «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных» (Приложение к приказу МЗ СССР от 12.08.1977 г. № 755) и одобренных комитетом по биомедицинской этике ГУ НИИ физиологии СО РАМН.

Для анализа пространственной памяти использовали прямоугольный бассейн длиной 60 см, шириной 30 см и высотой 45 см, заполненный водой до 22 см. Площадь бассейна условно делилась на три равных сектора. Спасательная платформа диаметром 5 см располагалась на противоположной от места высадки мыши стороне бассейна в строго фиксированном месте. Температура воды в бассейне составляла 22–23 °С. Использовали пространственную версию, когда от мыши требовалось локализовать скрытую платформу в бассейне, вода