

УДК 57.012.3:57.086.3:[75.041+57.042]

© Е.В. Розова, 2012

## ВЗАИМОСВЯЗЬ МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ БИОЛОГИЧЕСКИХ БАРЬЕРОВ И МИТОХОНДРИЙ В ЛЕГКИХ И СЕРДЦЕ И ОСНОВНЫХ ПАРАМЕТРОВ ВНЕШНЕГО ДЫХАНИЯ, ГАЗООБМЕНА, КРОВООБРАЩЕНИЯ ПРИ ГИПОКСИИ И СТРЕССЕ

**Е.В. Розова***Институт физиологии им. А.А.Богомольца НАН Украины, отдел по изучению гипоксических состояний (зав. – проф. И.Н. Маньковская), г.Киев.*

### INTERCOMMUNICATION OF THE MORPHOFUNCTIONAL STATE OF BIOLOGICAL BARRIERS AND MITOCHONDRIA IN LUNG AND HEART WITH MAIN PARAMETERS OF VENTILATION, GAS EXCHANGE, BLOOD CIRCULATION UNDER HYPOXIA AND STRESS

**E.V. Rozova**

#### SUMMARY

It was study the intercommunication of morphofunctional state of lung air-blood barrier (ABB) and myocardium blood-tissue barrier (BTB) and basic parameters, characterizing the function of ventilation, blood circulations and gas exchange in organism, and also morpho- and stereometry descriptions of mitochondria and O<sub>2</sub> consumption by lung and heart tissues. The presence of close correlation was shown between the thickness of ABB and volume of lung ventilation, the thickness of BTB and speed of blood flow at all used influences, what allows to suppose the existence of violations of structure in lung and heart tissues in case of reliable changes of ventilation and blood flow. Influence of morpho- and stereometry descriptions of mitochondrial apparatus of cells on the consumption of oxygen by lung and myocardium tissues is organospecific under hypoxia and stress.

### ВЗАЄМОЗВ'ЯЗОК МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНОГО СТАНУ БІОЛОГІЧНИХ БАР'ЄРІВ ТА МІТОХОНДРІЙ В ЛЕГЕНЯХ ТА СЕРЦІ І ОСНОВНИХ ПАРАМЕТРІВ ЗОВНІШНЬОГО ДИХАННЯ, ГАЗООБМІНУ, КРОВООБІГУ ПРИ ГІПОКСІЇ ТА СТРЕСІ

**К.В. Розова**

#### РЕЗЮМЕ

Проведено вивчення взаємозв'язку морфофункціонального стану аерогематичного бар'єру легень (АГБ) та гематопаренхіматозного бар'єру міокарда (ГПБ) і основних параметрів, що характеризують функцію зовнішнього дихання, кровообіг та газообмін організму, а також морфо- і стереометричних характеристик мітохондрій та споживання O<sub>2</sub> тканинами легень і серця. Показано наявність тісної кореляції між товщиною АГБ і об'ємом вентиляції легень, товщиною ГПБ і швидкістю кровотоку при всіх застосованих впливах, що дозволяє припустити існування пошкоджень структури в тканинах легень та серця у випадку достовірних змін вентиляції і кровотоку. Вплив морфо- і стереометричних характеристик мітохондріального апарату клітин на споживання кисню тканинами легень та міокарда є органоспецифічним при гіпоксії і стресі.

**Ключевые слова:** аерогематический барьер легких, гематопаренхиматозный барьер миокарда, митохондрии, гипоксическая гипоксия, кровопотеря, иммобилизационный стресс, морфофункциональное состояние.

Вопрос о связи между структурой и функцией является чрезвычайно актуальным и касается как живой, так и неживой природы, поскольку зачастую именно структурная организация изучаемого объекта определяет его физико-химические свойства, существование и функционирование в конкретных условиях [2, 13]. Но если в случае неживой природы проследить такую взаимосвязь достаточно просто, то для объектов живой природы этот аспект сложен, неоднозначен и мало изучен. Достаточно вспомнить известную теорию Ф.З.Меерсона о наличии в органах и тканях живых организмах структурно-функционального (системного структурного) следа [5].

Формирование системного структурного следа обеспечивает увеличение физиологических

возможностей за счет избирательного роста именно тех клеточных структур, которые лимитируют эффективное функционирование системы. Например, при гипоксии различного генеза в 1,5-2 раза возрастает число митохондрий, происходит увеличение числа альвеол в легких, повышение концентрации миоглобина в миокарде и гемоглобина в крови и т.п. [10, 11, 15]. Следовательно, повышение устойчивости организма к воздействию различных эндо- либо экзогенных агентов – не просто физиологический, функциональный феномен, а результат структурных перестроек в органах и тканях. Системный структурный след оформляется при приспособлении к самым различным факторам окружающей среды, и вместе с тем конкретная его

архитектура должна быть различна для каждого из этих факторов; адекватная внешним условиям структурно-функциональная перестройка способствует, с одной стороны, самосохранению организма, с другой - оптимальному уровню его жизнедеятельности [8, 9, 12, 14].

С целью выявления наличия взаимосвязи морфофункционального состояния аэрогематического барьера легких (АГБ) и гематопаренхиматозного барьера миокарда (ГПБ) и основных параметров, характеризующих функцию внешнего дыхания, кровообращения и газообмен, были определены корреляционные зависимости между гипергидратацией данных барьеров, т.е. их средних арифметических и гармонических толщин, с указанными физиологическими характеристиками, а также морфо- и стереометрических характеристик митохондрий (МХ) и потреблением  $O_2$  тканями легких и сердца.

#### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проведено на 240 половозрелых белых лабораторных крысах-самцах массой 220-300 г. Работу с лабораторными животными осуществлялись в соответствии с Европейской конвенцией о защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и иных целей (Страсбург, 1986) и с принципами Хельсинской Декларации (2000).

Гипоксическая гипоксия (Г) создавалась с помощью газовой смеси, содержащей 7% кислорода в азоте при помещении животных в герметичную камеру, объемом 10 л при поглощении  $CO_2$ ; экспозиция гипоксической смеси составляла 30 мин. Циркуляторно-гемическая гипоксия моделировалась при острой кровопотере (Кр), составлявшей 25-30% от объема циркулирующей крови без его возмещения. Забор крови осуществляли из устья полых вен в течение 3-4 мин. Период от окончания отбора крови до начала обследования животного составлял 30 мин. Острый 6-и часовой иммобилизационный стресс (С), создавался путем фиксации животных в положении на спине. Контрольная группа составляла 15 особей.

Функцию внешнего дыхания, скорость кровотока и газообмен организма изучали при помощи установки для мелких лабораторных животных [7]. Газовый анализ выдыхаемого и альвеолярного газов проводили при помощи масс-спектрометра МХ-6202 (Украина), артериальной и смешанной венозной крови – с помощью газоанализатора ОР-15 (Венгрия). Скорость потребления  $O_2$  тканями ( $V^3_{тO_2}$ ) легких и сердца осуществляли с помощью манометрического метода в модификации Емельянова [3]. Подготовка препаратов для электронномикроскопических исследований выполнялась по общепринятой методике [4]. Просмотр препаратов осуществляли с

помощью электронных микроскопов JEM 100СХ (Япония) и ПЕМ-125К (Украина). Морфо- и стереометрические исследования проводили с помощью компьютерной программы Image Tool Version 3 (США).

Статистическую обработку полученных данных с использованием критерия t Стьюдента и корреляционный анализ (коэффициент корреляции Пирсона, коэффициент ранговой корреляции Спирмена) осуществляли с помощью пакетов прикладных программ «Statistica 6.0» и «Microsoft Excel 2003». Оценивали силу связи между показателями, считая значения коэффициентов равные 0,3 и менее, показателями слабой связи; значения более 0,4, но менее 0,7 - показателями умеренной связи, а значения 0,7 и более - показателями высокой степени связи [6].

#### РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Наиболее тесные корреляционные взаимосвязи между средней арифметической толщиной ( $\tau$ ) АГБ, по которой оценивают массу ткани, находящейся между единицами площади наружной и внутренней поверхностей биологических тканевых барьеров [1] и изучаемыми параметрами имеют место при Г (Табл. 1).

Существенно меньшее их количество тесно коррелирует со средней арифметической толщиной АГБ легких при Кр и, особенно, при С. При всех используемых воздействиях выявляется тесная (положительная либо отрицательная) корреляция между средней арифметической толщиной АГБ и вентиляцией легких. Исходя из этого, в случае достоверных изменений внешнего дыхания с высокой долей вероятности можно говорить о наличии тех или иных изменений ультраструктуры ткани легких. Имеет место также тесная взаимосвязь толщины АГБ с диффузионной способностью легких и площадью поверхности газообмена. Однако, поскольку оба указанные параметра являются величинами расчетными, а не полученными непосредственно в ходе эксперимента, их прогностическая ценность, по нашему мнению, значительно меньше. Взаимосвязь средней гармонической толщины ( $\tau_h$ ), которая представляет собой общую эффективную толщину изучаемой структуры с учетом сопротивления диффузии [1], и изучаемых параметров значительно менее выражена.

Что касается  $\tau$  ГПБ, то тесная (положительная либо отрицательная) связь между параметрами наблюдалась при всех воздействиях только по отношению скорости кровотока, а корреляция средней степени – большей частью с показателями, характеризующими эффективность дыхания и напряжение кислорода в крови (Табл. 2). По всей видимости, такая особенность обусловлена влиянием на эти параметры вентиляционно/перфузионных

Таблица 1

Уровни коэффициентов корреляции (Спирмена) средней арифметической толщины АГБ и основных показателей, характеризующих дыхание, кровообращение, газообмен и кислородные параметры крови

Параметры	Контрольная группа	Острая гипоксическая гипоксия	Острая кровопотеря	6-и часовой иммобилизационный стресс
Минутный объем дыхания	0,841*	0,889*	-0,741*	0,781*
Дыхательный объем	0,760*	<b>0,455</b>	<b>-0,490</b>	<b>0,516</b>
Частота дыхания	0,233	0,811*	<b>0,582</b>	0,071
Альвеолярная вентиляция	<b>0,456</b>	0,808*	<b>-0,615</b>	<b>0,498</b>
Альвеолярный дыхательный объем	-0,380	-0,741*	<b>-0,557</b>	0,311
Физиологическое мертвое дыхательное пространство	0,348	0,752*	<b>0,440</b>	0,796*
Отношение альвеолярной вентиляции к минутному объему дыхания	0,711*	-0,028	0,757*	<b>0,423</b>
Диффузионная способность легких для O <sub>2</sub>	-0,926*	-0,756*	-0,810*	-0,896*
Площадь поверхности газообмена	-0,891*	-0,882*	-0,836*	-0,931*
Скорость потребления O <sub>2</sub>	0,214	<b>0,539</b>	<b>0,481</b>	0,306
Скорость выделения CO <sub>2</sub>	0,024	0,814*	0,310	0,217
Скорость кровотока	0,031	<b>0,501</b>	-0,126	<b>0,428</b>
Частота сердечных сокращений	0,084	0,111	0,078	0,188
Ударный объем	0,067	<b>0,395</b>	-0,105	0,311
Напряжение O <sub>2</sub> в артериальной крови	<b>-0,513</b>	-0,794*	<b>-0,581</b>	-0,676*
Напряжение O <sub>2</sub> в смешанной венозной крови	-0,118	-0,947*	<b>-0,406</b>	0,107

Примечание: \* - тесная связь между параметрами; курсивом выделены коэффициенты, указывающие на среднюю степень связи между параметрами.

отношений, т.е. того механизма, который непосредственно связан с функцией сердечно-сосудистой системы, а, следовательно, в том числе и миокарда.

Тесная взаимосвязь скорости кровотока и  $\tau$  ГПБ прослеживается при всех воздействиях, что дает основания предполагать наличие изменений ультраструктуры миокарда в случае достоверных изменений интенсивности тока крови. Средняя гармоническая толщина ГПБ в еще меньшей степени, чем это выявлено для легкого, оказывает влияние на изучаемые параметры.

При всех используемых воздействиях наблюдались изменения  $V'_{T_{O_2}}$  тканями легких и

сердца: при С - снижение практически одинаковое как в ткани легких, так и в миокарде; при двух других воздействиях - возрастание: в легочной ткани более выраженное при Кр, а в миокарде – при Г.

Поскольку главными структурами, ответственными за энергетический метаболизм являются МХ, можно проанализировать, какие морфо- и стереометрические характеристики могут быть наиболее связаны с изменениями  $V'_{T_{O_2}}$  при всех схемах эксперимента.

В ткани легких при всех изучаемых воздействиях изменения  $V'_{T_{O_2}}$  наиболее тесно связаны с общим количеством МХ и суммой поверхностей МХ в единице объема ткани (Табл. 3). Существенно

Таблица 2  
Уровни коэффициентов корреляции (Спирмена) средней арифметической толщины ГПБ и основных показателей, характеризующих дыхание, кровообращение, газообмен и кислородные параметры крови

Параметры	Контрольная группа	Острая гипоксическая гипоксия	Острая кровопотеря	6-и часовой иммобилизационный стресс
Минутный объем дыхания	0,210	0,316	<b>0,438</b>	0,183
Дыхательный объем	0,131	0,226	0,145	-0,119
Частота дыхания	0,096	0,124	0,211	0,031
Альвеолярная вентиляция	0,215	<b>0,436</b>	0,348	0,273
Альвеолярный дыхательный объем	<b>-0,413</b>	0,318	0,316	0,216
Физиологическое мертвое дыхательное пространство	-0,076	0,101	0,344	0,198
Отношение альвеолярной вентиляции к минутному объему дыхания	<b>0,511</b>	<b>0,454</b>	<b>0,483</b>	0,339
Диффузионная способность легких для O <sub>2</sub>	<b>-0,481</b>	<b>-0,406</b>	-0,311	-0,291
Площадь поверхности газообмена	-0,230	-0,118	-0,158	-0,216
Скорость потребления O <sub>2</sub>	0,431	<b>0,411</b>	0,396	0,201
Скорость выделения CO <sub>2</sub>	0,033	0,090	0,117	0,018
Скорость кровотока	0,834*	0,811*	-0,618*	0,732*
Частота сердечных сокращений	<b>0,436</b>	0,720*	0,267	0,798*
Ударный объем	0,731*	<b>0,406</b>	-0,734*	<b>0,478</b>
Напряжение O <sub>2</sub> в артериальной крови	<b>-0,601</b>	<b>-0,528</b>	<b>-0,503</b>	<b>-0,429</b>
Напряжение O <sub>2</sub> в смешанной венозной крови	<b>-0,536</b>	<b>-0,496</b>	<b>-0,586</b>	-0,311

Примечание: \* - тесная связь между параметрами; курсивом выделены коэффициенты, указывающие на среднюю степень связи между параметрами.

меньшее влияние на  $V^{\prime}T_{O_2}$  оказывают изменение площади МХ, а также структурные изменения в МХ, с количеством которых наблюдается отрицательная корреляционная связь. Изменение диаметра органелл практически не влияет на потребление кислорода тканью легких.

Что касается миокарда, то наблюдаются несколько иные зависимости  $V^{\prime}T_{O_2}$  от состояния митохондриального аппарата кардиомиоцитов.  $V^{\prime}T_{O_2}$  по-разному зависит от морфо- и стереометрических характеристик МХ субсарколеммальной (СС) и интрамиофибриллярной (ИМФ) субпопуляций.

Таблица 3

**Уровни коэффициентов корреляции (Пирсона) скорости потребления  $O_2$  тканями и основных морфометрических характеристик митохондрий**

Параметры	Ткань легких (r)	Миокард (r)	
		СС МХ	ИМФ МХ
Среднее количество МХ	0,766*	<b>0,545</b>	0,295
Количество структурно измененных МХ	<b>-0,501</b>	-0,214	-0,609*
Средний диаметр МХ	-0,080	0,320	<b>0,477</b>
Средняя площадь МХ	<b>0,512</b>	<b>0,553</b>	0,211
Сумма поверхностей МХ в единице объема ткани	0,731*	0,669*	0,345

Примечание: \* - тесная связь между параметрами; курсивом выделены коэффициенты, указывающие на среднюю степень связи между параметрами

Наибольшее влияние на  $V'T_{O_2}$  миокардом оказывают сумма поверхностей СС МХ в единице объема ткани и количество структурно измененных ИМФ МХ. Несколько менее зависимым оказывается  $V'T_{O_2}$  от площади СС МХ, их общего количества, а также диаметра ИМФ МХ. Остальные же морфо- и стереометрические параметры МХ, по всей видимости, существенно не влияют на уровень  $V'T_{O_2}$  миокардом. Данный анализ показывает, что  $V'T_{O_2}$  тканью миокарда в несколько большей степени определяется состоянием субсарколеммальной субпопуляции органелл.

#### ВЫВОДЫ

1. Наличие тесной корреляции между толщиной АГБ и объемом вентиляции легкого, толщиной ГПБ и скоростью кровотока при всех используемых воздействиях позволяет предполагать существование структурных нарушений в тканях легких и сердца в случае достоверных изменений вентиляции и кровотока.

2. Влияние состояния митохондриального аппарата клеток на потребление кислорода тканью легких и миокарда является органоспецифичным при гипоксии и стрессе.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Вейбель Э.Р. Морфометрия легких человека / Вейбель Э.Р. [пер. с англ.]. – М.: Медицина, 1970. – 170 с.
2. Высочин Ю.В. Современные представления о физиологических механизмах срочной адаптации организма спортсменов к воздействиям физических нагрузок / Ю.В.Высочин, Ю.П.Денисенко // Теория и практика физической культуры. – 2002. - № 7. - С. 2-6.
3. Емельянов Н.А. Измерение выделения или поглощения газов волюметрическим методом с помощью аппарата Варбурга / Н.А.Емельянов // Укр. биохим. журн. – 1971. – Т. 43, № 3. – С. 390-392.
4. Карупу В.Я. Электронная микроскопия / В.Я.Карупу. – К.: Вища школа, 1984. – 208 с.
5. Меерсон Ф.З. Стресс-лимитирующие системы организма и новые принципы профилактики в кардиологии / Ф.З.Меерсон, М.Г.Пшенникова. - Проблемы кардиологии, 1989. – Вып. 3. – 55 с.

6. Методика статистической обработки медицинской информации в научных исследованиях / В.П.Осипов, Е.М.Лукьянова, Ю.Г.Антипкин [и др.]. – К.: Планета людей, 2002. – 200 с.

7. Пожаров В.П. Автоматизированная установка для измерения объемно-временных параметров внешнего дыхания и газообмена у мелких лабораторных животных / В.П.Пожаров // Физиол. журн. – 1989. – Т. 35, № 4. – С. 119-121.

8. Фомин Н.А. Численное моделирование распространения акустических волн в трехмерной турбулентной среде / Н. А. Фомин, Е. И. Лавинская, К. Грейтид // Матем. Моделирование. – 2003. - Т. 15, № 7. – С. 75–80.

9. Air-blood barrier injury during cardiac operations with the use of cardiopulmonary bypass (CBP). An old story? A morphological study / M.Wasowicz, P.Sobczynsky, R.Drwila [et al.] // Scand. Cardiovasc. J. – 2003. – V. 37, N 4. – P. 216-221.

10. A simple method for the differential characterization of alveoli and alveolar ducts in injured lungs / E.M.Nergi, E.D.Omar, S.S.Mori [et al.] // Histol. Histopathol. – 2005. – V. 20, N 2. – P. 449-454.

11. Bhattacharya J. The alveolar water gate / J. Bhattacharya // Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol. – 2004. – V. 286, N 2. – L257-L258.

12. Heterogeneity of barrier function in the lung reflects diversity in endothelial cell junctions / S.F.Ofori-Acquah, J.King, N.Voelkel [et al.] // Microvasc Res. – 2008. – V.75, N 3. – P. 391-402.

13. Lung lesions in experimental hydrostatic pulmonary edema: an electron microscopic and morphometric study / [D.X.Wu, E.R.Weibel, H.Bachofen, S.Schurch] // Exp. Lung Res. – 1995. – V. 21, N 5. – P. 711-730.

14. Maina J.N. Thin and strong! The bioengineering dilemma in structural and functional design of the blood-gas barrier / J.N.Maina, J.B.West // Physiol. Rev. – 2005. – V. 85, N 3. – P. 811-844.

15. Sculachev V.P. Mitochondrial physiology and pathology: concepts of programmed death of organelles, cells and organisms / V.P. Sculachev // Mol. Aspects Med. – 1999. – V 20, N 1. – P. 139-184.