

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
КРИМСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ІНСТИТУТ
ім. С.І. Георгієвського

На правах рукопису

КУДІНОВ Валерій Володимирович

**УЛЬТРАСТРУКТУРА РЕСПІРАТОРНОГО ВІДДІЛУ ЛЕГЕНЬ В
УМОВАХ ЗАСТОСУВАННЯ ПРЕПАРАТУ ПРИРОДНОГО СУРФА-
ТАНТУ "СУКРІМ" ПРИ ТОКСИЧНОМУ ВПЛИВІ КИСНЯ**

14. 01. 39 - патологічна анатомія

А в т о р е ф е р а т

дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук

м. Сімферополь - 1997

ВКІТ



00738186 (X)

Робота є рукописом.

Роботу виконано в Кримському медичному інституті ім.С.І. Георгієвського, м. Сімферополь

Науковий керівник - доктор медичних наук, професор Загорулько Олександр Кімович

Офіційні опоненти:

- академік АН Криму, доктор медичних наук, професор Розенберг Валерій Давідович,
- доктор медичних наук, професор Решетнікова Ольга Сергійовна.

Провідна установа - Дніпропетровська медична Академія.

Захист дисертації відбудеться "1" липеня 1997 р.

О 15⁰⁰ годині на засіданні спеціалізованої вченої Ради К.20.05.01 в Кримському медичному інституті ім. С.І.Георгієвського (м.Сімферополь, бульвар Леніна, 5/7).

З дисертацією можна ознайомитися в бібліотеці інституту.

Автореферат розіслано "27" травня 1997 р.

Вчений секретар спеціалізованої Ради

Професор

О.О.Біркун

ДВ-38.170

Загальна характеристика роботи

Актуальність теми. Кисень виконує важливу роль у забезпеченні життєздатності організму людини і тварин. Оптимальним середовищем для їх проживання є концентрація кисня в атмосфері в межах 20,9%. В цей час людина часто перебуває в середовищі при наявності збільшеного парціального тиску кисня. Надмірне його збільшення в середовищі викликає різного роду реакції організму в залежності від його концентрації і тривалості дії. При появі токсичних властивостей зникає можливість ефективного використання кисню не тільки в медичній практиці, а теж і в інших галузях народного господарства (авіація, космонавтика, підводні роботи). Токсичний вплив кисню в першу чергу проявляється в органах дихання (М.А. Погосін, А.Є. Овчинников, 1992., Г.Л. Моргуліс і співавт., 1992., М. Iwata, K. Takagi, T. Satake, 1986; O. Matsu bara, T. Takemura, 1986; L. Nici, R. Dowin, 1991; Z. Viguang, 1992; K. L. Weir, P. W. Johnston, 1992; A. Rubini, 1993). Зміни, що виникають в легеневій тканині під впливом різних концентрацій кисня визначали як *in vivo* так і *in vitro*. Перші ознаки зміни структури альвеолярних клітин ставали помітними після 3-6 годин експозиції в "чистому" кисні. Як що дія кисню триває пошкодження легень прогресує і тварини вмирають від асфіксії (P. Grodnot, J. Chome, 1955). У той же час існують надто нечисленні і фрагментарні дослідження, присвячені стану ультраструктури компонентів аерогематичного бар'єру в умовах гіпероксії / М.Н. Грошиков, А.Н. Сорокін, 1964., Н.І. Самойлик, 1975., В.А. Березовський, В.Ю. Горчаков, 1977, 1979, 1982., Л.І. Хламанова, Є.М. Кімборовська, Р.М. Красник,

ДНБ ім. В. Стефанива
АН України

Самойлик, 1975., В.А. Березовський, В.Ю. Горчаков, 1977, 1979, 1982., Л.І. Хламанова, Є.М. Кімборовська, Р.М. Красник, 1996., В.А. Hills, 1990., Z.Z. Mingyao і співавт., 1991., М.Є. Avery, 1995/.

На протязі понад двох десятиліть вживаються спроби захисту організму від токсичного впливу кисня. Арсенал протекторів складають переважно синтетичні фармакологічні препарати, починаючи від цистеїна, глутатіона і інших сульфгідрильних з'єднань / Є.А. Мухін, 1979/. А.А. Кричевська і співавт./ 1980 /. В якості протекторів пропонують природні метаболіти, такі як мочевина, аргінін, ГАМК, гуанідінні і сульфгідрильні з'єднання (глутатіон, дімеркаптопропал / Протекторну активність цілого ряду з'єднань (літій, АТФ, АДФ, АМФ), дослідники пояснюють їх стимулюючим впливом на захисні механізми організму (Л.Є. Мартел, М.І. Такуї Хан, 1978., С.Д. Разутовський, 1979., А.І. Лукаш і співавт., 1979/. В природних умовах захисних механізмів легень важливу роль відіграє сурфактант легень / О.О. Біркун і співавт., 1981., О.К. Загорулько 1984, 1989, 1995, В.В. Єрохін 1987 \. До цього часу невияснено питання про можливість використання природнього екзогенного сурфактанту легень для захисту респіраторного відділу легень від пошкоджуючої дії кисню.

В останній час збільшується число показників для застосування оксигено терапії не тільки з лікувальною, але і з профілактичною метою. В цьому зв'язку дослідження, спрямовані на з'ясування міри захисту респіраторного відділу легень від токсичного впливу кисня за допомогою препаратів природнього екзогенного сурфактанту легень є, на наш погляд,

надто актуальними. Ціль роботи. Ціллю цієї роботи є вивчення ультраструктури респіраторного відділу легень в умовах застосування препарату природнього екзогенного сурфактанту "Сукрім" в якості протектора від токсичного впливу кисню. Завдання дослідження :

1. Вивчити ультраструктуру компонентів аерогематичного бар'єру в умовах гіпербаричної оксигенації в експерименті.

2. Вивчити ультраструктуру компонентів аерогематичного бар'єру в умовах гіпербаричної оксигенації при привентівному введенні вітчизняного препарату природничого екзогенного сурфактанту "Сукрім".

3. Вивчити ультраструктуру компонентів аерогематичного бар'єру в умовах гіпербаричної оксигенації з послідовним введенням препарату "Сукрім".

4. Вивчити віддалені результати застосування препарату природнього екзогенного препарату "Сукрім" на компоненти респіраторного відділу легень в експерименті.

5. Візначити оптимальні терміни застосування препарату природнього екзогенного сурфактанту "Сукрім" для захисту компонентів аерогематичного бар'єру від токсичної дії гіпербаричної оксигенації.

Основні положення, які виносяться на захист. При впливі гіпербаричної оксигенації в респіраторному відділу легень відбуваються певні морфологічні зміни. В компонентах аерогематичного бар'єру мають місце явища набряку, ателектазу, дістелектазу, дистрофічні і деструктивні зміни. Разповсюдженість яких пов'язана з часом експозиції / 2, 3 години /. Ознак відбудови ультраструктури респіраторного відділу легень через три доби після впливу гіпербаричної оксигенації від-

сутні. Візначними протекторними властивостями при впливу гіпербаричної оксигенації володіє препарат природнього екзогенного сурфактанта "Сукрім", впроваджений в легені до початку впливу кисня під тиском. На підставі гістологічних досліджень легень на світловому і ультраструктурному рівнях визначено, що препарат "Сукрім" недоцільно застосовувати після дії гіпербаричної оксигенації. В цих умовах його протекторні властивості по відношенню до респіраторного відділу легень зведені до мінімуму. Наукова новізна. Використання комплексу морфологічних засобів дозволило одержати принципово нові факти, характеризуючі стан ультраструктури аерогематичного бар'єру під впливом підвищеного тиску кисню і екзогенного сурфактанту легень. Вперше :

1. Розроблений і науково обумовлений новий підхід визначення токсичного впливу кисню на респіраторний відділ легень.

2. Вивчено характер впливу підвищеного тиску кисня залежно від його експозиції.

3. Встановлені міра і характер впливу на респіраторний відділ легень чистого кисню при підвищеному барометричному тисненні з послідовною інгаляцією природнього екзогенного сурфактанту "Сукрім".

4. Для респіраторного відділу легень визначена значимість препарату природнього екзогенного сурфактанту "Сукрім" як протектора, застосованого до початку дії гіпербаричної оксигенації.

5. Складено перелік тестів, що визначають стан респіраторного відділу легень після впливу на організм кисня із різної експозицією.

Практична цінність роботи. Одержані результати сприяють розкриттю механізму морфологічних змін легень під впливом гіпербаричної оксигенації різноманітної тривалості і спромагаються бути використані при патологоанатомічному аналізі, під час педагогічного процесу і в прозекторській практиці, Попередити токсичну дію на респіраторний відділ легень чистого кисня під підвищеним тиском можливо за допомогою природного екзогенного сурфактанту " Сукрім ". Розроблений засіб застосування препарату ефективний і доступний для практичної діяльності. Реалізація наукових досягнень. Наукові результати дисертації завпроваджені в навчальний процес на кафедрі екстремальної і військової медицини Кримського медичного інституту ім. С.І. Георгієвського. Апробація роботи. Матеріали дисертації докладалися і обговорювалися на третьому Конгресі Асоціації морфологів / Тверь, 1996 /, на Міжнародній конференції " Актуальні питання морфології " / Тернопіль 1996, на сумісному засіданні кафедр патологічної анатомії, гістології і екстремальної і військової медицини/ Сімферополь 1997 /. Структура і обсяг роботи. Дисертація складається із вступу, чотирьох розділів, висновків і показнику літератури. Матеріал дисертації викладений на 143 сторінках машинописного тексту. Робота вміщає 18 мікрофотографій і 33 електронограм. Бібліографія складається із 351 джерела, в тому числі 157 на російській і українській мові. Публікації : по матеріалам дисертації опубліковано 4 наукових роботи. Матеріал і засоби дослідження. Всі експерименти були проведені на 72 білих безпородних щурах обидвох статей масою 250-340. Всього було обстежено 72 легень у білих щу-

рів. Всі експерименти були виконані в віварії Кримського медичного інституту ім. С.І. Георгієвського відповідно до Наказу МЗ СРСР N755 від 12. 08. 77 року і з доповненням до цього Наказу N701 від 27. 07. 78 року. Тварини були поділені на 12 груп. Залежно від експозиції і часу дослідження. Контрольну першу групу склали тварини, які перебували в барокамері з чистим медичним киснем під тиском 0,3 МПа на протязі двох годин. Друга група - тварини, що перебували в барокамері з чистим киснем під тиском 0,3 МПа на протязі двох годин, і легені у них вивчали через три дні після закінчення експерименту. Третій групі щурів за 30 хвилин до розміщення в барокамері з чистим медичним киснем в дихальні шляхи був запроваджений препарат природного екзогенного сурфактанту "Сукрім ". Тиск в барокамері склав 0,3 МПа, а термін експозиції - дві години. Четвертій групі щурів за тридцять хвилин до приміщення до барокамери із чистим медичним киснем під тиском 0, 3 МПа був запроваджений препарат природного екзогенного сурфактанту "Сукрім ". Час експозиції- 2 години, але дослідження цієї групи проводилися згодом трьох діб після експерименту. В п'ятій групі знаходились щури, яких розміщали в барокамері з чистим киснем під тиском 0,3 МПа на дві години. Через 30 хвилин після закінчення експерименту в їх дихальні шляхи був запроваджений препарат "Сукрім ". Шосту групу щурів розміщували в барокамері з чистим киснем під тиском 0,3 МПа на дві години. Через 30 хвилин після закінчення експерименту в дихальні шляхи тваринам вводили препарат природного сурфактанту " Сукрім ". Вивчали у них легені через три доби після експозиції. Сьому групу тварин розміщували в барокамері з чистим киснем з тиском 0,3 МПа на три

години. Восьму групу склали щури, розміщені в барокамері з чистим киснем під тиском 0,3 МПа з трьохгодинною експозицією. Дослідження легень цієї групи тварин проводилося згодом трьох діб після закінчення експерименту. Дев'ята група-це тварини, яким за 30 хвилин до розміщення в барокамері з чистим медичним киснем під тиском 0,3 МПа в дихальні шляхи був запроваджений препарат " Сукрім ". Час експозиції- три години. Десятій групі тварин препарат " Сукрім " вводився в дихальні шляхи за тридцять хвилин до розміщення в барокамері з чистим киснем під тиском 0,3 МПа і трьохгодинною експозицією. Легені тварин цієї групи були досліджені згодом трьох діб після закінчення експерименту. Одинадцятую групу склали щури, яких розміщали в барокамері на три години під тиском 0,3 МПа. Через тридцять хвилин після закінчення експерименту в дихальні шляхи цих тварин був запроваджений препарат природного сурфактанту. В дванадцятій групі знаходились щури, яких на три години розміщали в барокамері з чистим киснем під тиском 0,3 МПа. Через тридцять хвилин після закінчення експерименту щурам в дихальні шляхи вводився препарат " Сукрім ". Легені цієї групи тварин були досліджені через три доби після експерименту. Методика експерименту. До кисневого балону з редуктором, для пониження тиску, приєднували трубопровід для підведення кисня до барокамери. Барокамера, що використовується нами в експерименті являла собою металеву ємкість у вигляді стоячого циліндру з кришкою, обсягом 15 літрів. В неї влаштовували манометр тиску, що реєструється всередині барокамери. Підвищений тиск в барокамері підтримувався при одночасній її вентиляції. За допомогою регулюючого гвинту кисневого редуктора влаштовували робоче тиснення, рівне 5

кгс/см, що визначали по манометру низького тиснення. Перед введенням препарату "Сукрім" в дихальні шляхи, тварин фіксували в спеціальній камері. За тридцять хвилин до проведення експерименту тваринам 3, 4, 9 і 10 груп в легені інгаляційним шляхом вводили препарат природного екзогенного сурфактанту "Сукрім" за допомогою ультразвукового інгалятора типу "Булкан". Групи тварин відповідним шляхом мітили. Препарат природного екзогенного сурфактанту "Сукрім" лаштували перед застосуванням. 100 мг препарату розводили злегка підігритим стерильним фізіологічним розчином в кількості 5 мл. Після цього по 2 щури з кожної групи розміщали в барокамері. Після її герметизації підіймали тиснення. Стан респіраторного відділу легень вивчали з використанням морфологічних засобів дослідження в усіх групах досвідчених і контрольних тварин. Гістологічні препарати були виготовлені із легень тварин усіх груп. Експериментальні тварини 1, 3, 5, 7, 9, 11 груп були забиті декапітацією під тіопенталовим наркозом крізь одну годину після закінчення експерименту, а тварин 2, 4, 6, 8, 10, 12 груп через три доби. Після декапітації щурів виробляли розтинення їх грудної клітки і витяг легень разом з трахеєю. Після макроскопічного огляду із нефіксованих правого і левого легень вирізали шматки тканини розміром 1 + 1 + 1 см. для гістологічного дослідження. Після цього цей матеріал фіксували в 10% розчині нейтрального формаліну і заливали в парафінові блоки. Для електронної мікроскопії брали 2-3 шматка тканини 1 + 1 + 1 мм. і переносили у флакони з 2,5% розчином глютаральдегіду на фосфатному буфері / $\text{pH} = 7,2 - 7,4$ /, фіксація здійснювалася протягом однієї години на холоді при температурі 4 С. Подальші етапи

проведені по звичайним схемам. Вивчення зрізов проводили на мікроскопах УЕМБ-100 і МБІ-5. Велику консультативну допомогу при вивченні електронної мікроскопії опинив академік Вищої школи України д.м.н. Р.Г. Процюк.

Препарат "Сукрім" (від англ. surfactant і Crimea - Крим) - є екзогенним сурфактантом, розробленим в лабораторії кафедри патологічної анатомії Кримського медичного інституту авторським колективом під керівництвом доктора медичних наук, професора О. К. Загорулько у 1993 році. Він є першим вітчизняним препаратом із легень дорідної рогаатої худоби і відноситься до класу модифікованих природних сурфактантів. Становить собою ліофілізований порошок з продовженим терміном зберігання.

Результати власних досліджень і їх аналіз. В контрольній групі тварин проведено гістологічне дослідження легень шурів безпосередньо після двох і трьохгодинної експозиції тварин в барокамері з чистим киснем під тиском 0,3 МПа, а також згодом трьох діб після експерименту. Після двухгодинної дії гіпербаричної оксигенації при світловій мікроскопії видно, що зміни респіраторного відділу легень мали дифузний характер. Бони проявлялися в розширенні і полнокров'ї міжальвеолярних перепонок. Відзначалися дрібні вогнища дистелектазу і ателектазу. З боку бронхів і бронхіол спостерігалася звуження їх просвіту за рахунок набряку стінок. Згодом трьох діб після експерименту зміни в легеневій тканині залишалися попередніми, але з'явилася велика кількість дільниць дистелектазу. Біразно було видно розширені і переповнені кров'ю капіляри. За допомогою електронно-мікроскопічного дослідження легеневої тканини виявлений періваскулярний наб-

ряк, легеневі капіляри розширені і переповнені кров'ю, в просвіті складж і стаа еритроцитів. Ендотеліальни клітки мистять забільшену кількість піноцитозних похірків. Внаслідок набряку їх цитоплазма набрякла і має просвітління. Базальна мембрана кров'яних капілярів місцями разрихлена, нечітка. Альвеолоцити I типу наражалися гіпергідратації. Внаслідок набряку ці клітки збільшені в обсязі, їх цитоплазма мала просвітління. Мітохондрії набрякли, крісти зкорочені, каналъци зернистої ендоплазматичної сітки розширені. В цитоплазмі альвеолоцитів II типу видно великої форми везікули. Матрикс мітохондрій просвітлішав, крісти зкорочені і місцями дзорієнтовани. В основному ці зміни знаходились в апікальній частині альвеолоцитів II типу. Макрофаги в основному знаходились в стані підвищеної функціональної активності. В цитоплазмі знаходились багаточислені включення підвищеної електронної щільності, безліч фагосом, деякі із яких заповнені фагоцитованим матеріалом. Згодом трьох діб після експерименту виявлено розширення і повнокров'я капілярів, набряк міжальвеолярних перепонок з появою світлих електронно-оптично прозорих просвітлінь. Набряк розповсюджується на альвеолоцити I і II типу. Їх цитоплазма гіпергідротірована, мітохондрії набрякли, нечітко відбиті. Мультивезикулярні і осміофільні пластинкові тільца частково зруйновані, осміофільний матеріал в них практично відсутній. В просвіті альвеол знаходяться функціонально активні макрофаги, в цитоплазмі яких було видно багаточисленні фагоцитовані частини високої електронної щільності. Канальци ендоплазматичного ретикулуму розширені. Крім того, в цитоплазмі макрофагів містилися вільні рибосоми і полісоми. Їх цитолема нерівна, з

заглубленнями і наростками.

При гістологічному дослідженні респіраторного відділу легень після двухгодинної експозиції в барокамері під тиском 0,3 МПа з попереднім введенням в дихальні шляхи препарату природного сурфактанту "Сукрім" спостерігалася слідуюча картина. В одному -двох полях зору препаратів було видно дільниці дистелектазу альвеол невеликих розмірів. Можливо частина з них є фізіологічним проявом, а інші результатом токсичного впливу кисню. В цих ділянках видно понад інтенсивне скупчення клітинних елементів крові і підвищене кровонаповнення міжальвеолярних перепонок. В деяких препаратах знаходиться незначна кількість дрібних крововиливів. Епітелій бронхів і бронхіол збережений на всьому протязі, в просвіті альвеол зустрічаються одиничні клітинні елементи. Згодом трьох діб у наданій групі тварин в легеневій тканині ознаки токсичного впливу кисня одиничні. До них можна віднести рідкі дільниці, невеликого дистелектазу з незначною гіперемією. За допомогою електронно-мікроскопічного дослідження в легеневій тканині в окремих полях зору поразка носила вогнищевий характер. Було видно розширені капіляри, місцями відзначався склад еритроцитів. В отих місцях, де стінка капілярів була порушена, елементи крові знаходились у просвіті альвеол. Інші дільниці легеневої тканини являли собою альвеоли з незруйнованим епітеліальним вистиланням. Ядра ендотеліальних кліток були круглі, місцями з нерівними краями і рівномірно розміщеним хроматином. З боку альвеолоцитів I типу крім явищ інтрацелюлярного набряку, ніяких змін дистрофічного чи деструктивного характеру не виявлено. Альвеолоцити II типу розташувались в нішах альвеол, містили ядро ок-

руглої форми з рівномірно розподіленим хроматином. Мітохондрії альвеолоцитів II типу були сферичної форми з чітко відбитими кристами. В деяких препаратах в цитоплазмі близь ядра виявлялися вогнищеві просвітління. В усіх препаратах знаходились альвеолярні макрофаги в стані високої функціональної активності. Згодом трьох діб у цієї групи тварин було видно, що аерогематичний бар'єр не зазнав структурних змін. Альвеоли вислани незруйнованими альвеолоцитами, стінки кров'яних капілярів покрити ендотелієм. При вивченні альвеолоцитів II типу в ОПТ знаходився осміофільний матеріал високої електронної щільності. В одиничних препаратах мали місце вогнищеві просвітління цитоплазми і розряження ядерного хроматину. Альвеолярні макрофаги мали добре розвинену ультраструктурну організацію. При гістологічному дослідженні легень щурів з введенням в дихальні шляхи препарату "Сукрім" після двухгодинної експозиції встановлено, що в структурі легень діялися досить відбиті патологічні зміни. Гіперемія розширених капілярів, явища інтерстиціального і внутріальвеолярного набряку, що визначаються в збільшенні базальної мембрани, появи в альвеолах серозного ексудату. При дослідженні матеріалу через три доби спостерігалася тенденція до збільшення патологічних змін в легенях. Кровенаповнення і крововиливи стали понад відбитими, елементи крові в ряді випадків заповнювали просвіт альвеол. В інших дільницях спостерігався інтерстиціальний, внутріальвеолярний набряк. Епітелій бронхів і бронхіол зруйнований на чималому протязі. За допомогою електронної мікроскопії відзначалися явища поширення і повнокров'я капілярів, набряк ендотеліальних клітин. Поява великої кількості мікропіноцитозних везікул в

цитоплазмі ендотеліоцитів свідчила про підвищену проникливість стінок судин. В стінці альвеоли спостерігалися відбиті, деструктивні зміни кліток і міжклеткових елементів. Це проявлялося передусім в набряці цитоплазматних наростків альвеолоцитів I типу. Мала місце чимала гіпергідратація і вогнищеve просвітління в цитоплазмі. Деякі ОПТ альвеолоцитів II типу не містили осміофільного матеріалу і спостерігалися як "пусті". В ядрах хроматін розряджений, його концентрація спостерігалася лише у мембрани. Де не де було видно загиблі альвеолоцити II типу, поблизу яких звичайно виявлялися альвеолярні макрофаги. Цитоплазма макрофагів утворювала багаточисленні вищачивання, містила безліч фагосом з фагоцитованим матеріалом різноманітної електронної щільності. Результати проведених нами подальших досліджень розкривають механізми зміни ультраструктури респіраторного відділу легень, що наступають згодом трьох діб після експерименту, і свідчать про те, що сурфактант виводжений в дихальні шляхи після впливу гіпербаричної оксигенації не опинив протекторного ефекту на респіраторний відділ легень. Введення препарату після експерименту не запобігло розвитку патологічних змін. Капіляри переповнені кров'ю, їх ендотелій набрякший, базальна мембрана частково зруйнована. Цитоплазма альвеолоцитів I типу гіпергідратована, спостерігалося злиття піноцитозних похірків, набряк цитоплазматичних наростків. Осміофільний матеріал альвеолоцитів II типу розрихлен і зруйнований. Цитоплазма має просвітвління, органили зазнали характерні для дистрофії зміни. Хроматін сконцентровано у ядерної мембрани. Як показали результати досліджень, ми, ставячи перед собою ціль розробити модель, близьку до умов

кисневої інтоксикації у людини, зважали на роботи дослідників / І.Ф. Соколянський, 1978., С.І. Тітков і співавт., 1993. /, зазначаючих, що двухгодинне перебування тварин в умовах 100% кисня при тиску 0,3 МПа порушує їх функцію і структуру респіраторного відділу легень. Своїми дослідженнями ми внесли ясність в відмітку змін, що відбуваються на клітковому і субклітковому рівнях. Ці морфологічні ушкодження можна попередити введенням в дихальні шляхи щурів препарату " Сукрім " до впливу гіпербаричної оксигенації. Для поширення і заглиблення познань тонких механізмів пошкоджуючої дії кисню і розробки заходів профілактичного характеру ми провели серію випробувань на щурах, збільшуючи експозицію в барокамері до 3 годин. Після трехгодинного впливу гіпербаричної оксигенації при дослідженні крізь одну годину, зміни у респіраторному відділі легень мозаїчні : дільниці ателектазу і дістелектазу перемежались з відбитими емфізематозними змінами, дільниці полнокров'я - з крововиливами різноманітної величини. Понад відбитими були явища інтерстиціального і внутріальвеолярного набряку. Простори дільниці легень по рівнянню з двухгодинною експозицією знаходились в стані ателектазу. З боку бронхіального епітелія виявлялися дистрофічні, місцями аж до некрозу, зміни. Згодом трьох діб респіраторний відділ легень зазнав понад чималі зміни, що були зразу після експерименту. Понад половини кожного поля зору займали крововиливи. Зони ателектазу були понад просторими, а емфізематозні зміни зустрічалися рідше. В просвіті альвеол виявлялась набрякла рідина з зруйнованими альвеолоцитами, еритроцитами, макрофагами. З боку бронхів зміни надані дистрофією і некрозом епітелію на досить чималих дільницях. В просвіті бронхів

геморагічний ексудат. Стінки бронхів в деяких препаратах інфільтровані лімфоїдно-макрофагальними елементами. По всій імовірності, суттєвість цих явищ укладає в розвитку запального процесу в відповідь на токсичний вплив кисню. Розвиток набряклих явищ свідчив про глибокі і розповсюдженні порушення респіраторного відділу легень після трьохгодинної експозиції в барокамері. При електронно-мікроскопічному дослідженні крізь одну годину після експерименту в стінці кров'яних капілярів окрім внутрієндотеліального набряку накопичувалась рідина під ендотелієм, відтісняючи базальну частину ендотелію в просвіт капіляру. Характерною рисою є поширення і повнокров'я капілярів, в просвіті яких знаходились скупчення еритроцитів. В цитоплазмі альвеолоцитів II типу утворювалися дорідні порожнини. Осміофільні тільця зруйновані. Матрикс мітохондрій просвітлен, кристи розташуються в різних напрямках. В багатьох клітках зруйновані ядра. Апікальна поверхня кліток позбавлена мікроворсинок. В просвіті альвеол видно, що загибають альвеолоцити II типу, коло яких виявлялася велика кількість макрофагів. Згодом трьох діб після експерименту за допомогою електронної мікроскопії на перший план виступають розлади кровобіга, повнокров'я капілярів, розширення їх просвіту, видно періваскулярний набряк. Цитоплазма альвеолоцитів I і II типів містить мікровезикули. Мітохондрії гомогенізовані, каналці гранулярної ендоплазматичної сітки різко розширені. В ОПТ відсутній осміофільний матеріал. Просвіт альвеол заповнен трасудатом з домішкою еритроцитів і фрагментів загиблих кліток. У групи тварин, яким до експерименту був запроваджений препарат " Сукрім ", зміни респіраторного відділу легень по рівнянню з нормальною

легеневою тканиною, були мінімальні. В деяких полях зору при дослідженні, крізь одну годину після експерименту, мали місце невеликих розмірів вогнища дістелектазу. Просвіт альвеол звужений, міжальвеолярні перепонки повнокровні. В окремих препаратах в невеликій кількості зустрічалися емфізематозно розширені альвеоли. Виявлений набряк в стінці бронхів. Бронхіальний епітелій збережений. Згодом трьох діб при гістологічному дослідженні легень тварин наданої групи встановлено, що респіраторний відділ легень залишався без змін, характерних для кисневої інтоксикації. Альвеоли розправлені, лише в деяких препаратах зустрічалися нечисленні спаданні альвеоли. Ознаків набряку легеневої тканини не виявлено. Бронхи і бронхіоли з характерною для них зморшеністю слизової і збереженим епітелієм. Зустрічалися бронхи в просвіті яких знаходились кліткові елементи. При електронно-мікроскопічному дослідженні крізь одну годину після експерименту виявлено, що альвеолоцити I і II типів зберігають свою ультраструктурну організацію. Їх морфологія не відрізнялася від добре відомого опису структури легеневої тканини здорових щурів. Стан ультраструктури кров'яних капілярів посвідчував про нормальне функціонування, проте, частіше чим після двухвилинної експозиції тварин в умовах гіпербаричної оксигенації зустрічався в препаратах ряд морфологічних ознаків, зазначаючих на високий рівень проникливості аерогематичного бар'єру. Ендотеліальний пласт разглинений і крізь поширені міжкліткові проміжки, а місцями крізь зруйновану стінку капілярів проникали еритроцити в перикапілярну зону. В ОПТ альвеолоцитів II типу знаходився осміофільний матеріал високої електронної щільності. В деяких препаратах мітохондрії були

сферичної форми з нечисленними кристами. В навколоядерній цитоплазмі виявлялися вогнищеві просвітління. В усіх препаратах були виявлені альвеолярні макрофаги, пули яких склалися здебільшого з активних кліток. Морфологічески ці клітки нічим не відрізнялися від макрофагів здорових легень шурів. Згодом трьох діб при електронно-мікроскопічному дослідженні виявлено, що ультраструктурна організація альвеолоцитів I і II типів зберігалася. Центральну частину альвеолоцитів I типу займало ядро округлої або овальної форми. Хроматин якого в деяких препаратах розташувався нерівномірно, в основному по периферії ядра. Цитоплазматичні наростки альвеолоцитів I типу, що покривають епітеліальну мембрану на всьому протязі, містили багаточисленні микровезикули, орієнтовані уздовж плазмолем. В навколоядерній цитоплазмі альвеолоцитів II типу мали місце вогнищеві просвітління і поширення каналців цитоплазматичної сітки. Капіляри в основному не пошкоджувалися, але в деяких препаратах зустрічалися ділянки поширених судин зі складжем еритроцитів. В ендотелії капілярів дистрофічних і деструктивних змін не виявлено. Альвеолярні макрофаги морфологічески не пошкоджені. Це підтверджувалося наявністю в їх цитоплазмі фагосом і лізосом. При світловій мікроскопії легень шурів, яким препарат " Сукрім " був запроваджений в дихальні шляхи через 30 хвилин після трьохгодинної експозиції в барокамері, видно всі етапи патологічних змін легень, що мали місце у шурів без застосування сурфактанту. Елементами крові були заповнені деякі альвеоли, полнокров'я було нерівномірним. Богаточисленні вогнища ателектазу, дістелектазу, перемежалісь з емфізематозними і створювали мозаїчну картину. В легенях виявляли явища порушення

цілісності альвеолярного вистилання міжальвеолярних перепонок аж до їх повного розриву. В препаратах спостерегались явища набряку легеневої тканини, які ускладнювали порушення механізму газособміну в легенях. Згодом трьох діб у щурів, поданих впливу 100% кисню під тисненням 0,3 МПа протягом 3 годин з введенням препарату природного екзогенного сурфактанту " Сукрім " після експерименту, крововиливи і набряк залишаються розповсюдженими. В просвіті альвеол разом з набряклою рідиною видно елементи крові. Добре помітно повнокров'я легень, капіляри поширені і переповнені кров'ю. Мають місце дільниці ателектазу і дістелектазу, в деяких препаратах альвеоли знаходились в спаданому стані. В емфізематозно поширених дільницях альвеоли, що як правило сусідствують з дільницями ателектазу, має місце стоншення міжальвеолярних перепонок. Епітелій бронхів зруйнований і частково заповнює просвіт бронху разом з елементами крові. Навкруг бронху визначається запальна клітинна інфільтрація. За допомогою електронної мікроскопії крізь одну годину після експерименту ми одержали вірне і понад поглиблене розуміння процесів, що відбуваються в легенях тварин, яким після трьохгодинного перебування в барокамері з 100% киснем при тисненні 0,3 МПа в дихальні шляхи яких був запроваджений препарат природного екзогенного сурфактанту " Сукрім ". Спостерігалися просторі дільниці набряку, області, що захоплюють періваскулярну, міжальвеолярну зону і самі альвеоли. Особливо відбитий інтрацелюлярний набряк ендотеліоцитів спостерігався в парануклеарних дільницях цитоплазми. Внаслідок набряку, інколи що розповсюджувався на всю цитоплазму, діялося різке звуження просвіту капілярів, а в ряді випадків і повне їх закриття. В

ядрах ендотелія відзначалися разрядження хроматину і його конденсація поблизу ядерної мембрани. В альвеолоцитах I типу переважали процеси дистрофії, рідче некрозу. В цитоплазмі альвеолоцитів I типу відзначалася велика кількість вакуолей, які зливалися між собою. Мітохондрії приймали кулясту форму, їх крісти мали нечіткі окреси, мали вигляд набряклих. Відзначалося поширення каналців гранулярної цитоплазматичної сітки в альвеолоцитах II типу. В ряді випадків виявлялися зруйновані клітки альвеолярного епітелію і їх фрагменти, які знаходилися в просвіті альвеол. Також в просвіті альвеол знаходилися макрофаги з ознаками функціональної активності. Їх цитоплазма була заповнена фагосомами і лізосомами. Фагоцитовані частки були різними по своїй величині і електронній щільності. Згодом трьох діб при електронно-микроскопічному дослідженні легень наданої групи тварин виявлено, що деструктивні процеси зростали і приймали розповсюджений характер. Крім повнокров'я і поширення просвіту легневих капілярів мали місце ділянки звуження їх просвіту. Зміни в ендотеліоцитах були пов'язані з набряком наростків, освітою великої кількості піноцитозних похірків і різноманітних за розміром вакуолей, вогнищевим просвітлінням цитоплазми. Зміни в ендотеліоцитах захоплювали і ядро. В міжальвеолярних перепонках і в стінці альвеол розгортались процеси, зв'язані з набряком. В альвеолоцитах I типу зростали деструктивні процеси, що захоплювали органели і ядро клітки аж до повного їх зруйнування. Результати проведених досліджень свідчать про те, що протекторна активність " Сукрима " не проявилася по відношенню до альвеолоцитів II типу і через три доби після закінчення експерименту. Зміни альвеолярних макрофагів /

освіта великої кількості цитоплазматичних наростків, покритих цитолемою, багаточисленних включень різноманітної електронної щільності в їх цитоплазмі/, дозволила судити про їх високу функціональну активність, що можливо мало значення для удалення фрагментів загиблих кліток із альвеол. Результати виконаних нами досліджень стали підставою для висновків: з збільшенням часу впливу на легені гіпербаричної оксигенації підсилюються прояви токсичного впливу кисню на тканинні елементи легень. З'ясування реакції респіраторного відділу легень на ультраструктурному рівні сприяло уточненню розуміння змін, що відбуваються в них як під впливом одного кисню, так і в поєднанні з вводимим природним сурфактантом.

ВИСНОВКИ

1. Токсична дія гіпербаричної оксигенації /тиснення 0,3 МПа/ супроводжується розвитком у компонентах аерогематичного бар'єру дистрофічних і деструктивних змін, ступень прояви яких прямопропорційна тривалості впливу.

2. Дистрофічні і деструктивні зміни компонентів аерогематичного бар'єру в умовах токсичного впливу гіпербаричної оксигенації проявлялися в різкому підвищенні проникливості стінок капілярів міжальвеолярних перепонок, інтрацелюлярному, інтерстиціальному і інтраальвеолярному набряку, зруйнуванні внутрішньокліткових органел і зміні форми ядер з різким зменшенням в них хроматину.

3. Введення в легені препарату природного екогенного сурфактанту "Сукрім" до початку дії гіпербаричної оксиге-

нації запобігає розвиток в компонентах аерогематичного бар'єру дистрофічних і деструктивних змін, як наслідок токсичної дії кисню.

4. Застосування препарату природного екзогенного сурфактанту "Сукрім" після впливу гіпербаричної оксигенації не перешкоджає прогресуванню дистрофічних і деструктивних змін в компонентах аерогематичного бар'єру в умовах токсичного впливу гіпербаричної оксигенації.

5. Превентивне застосування препарату "Сукрім" в умовах наступного впливу гіпербаричної оксигенації сприяє підвищенню функціональної активності альвеолоцитів II типу і альвеолярних макрофагів після припинення її впливу.

6. Протекторна дія препарату "Сукрім" на компоненти аерогематичного бар'єру проявляється і в наступні три доби після припинення впливу гіпербаричної оксигенації.

Список опублікованих робіт.

1. В.В.Кудінов. Порівняльне дослідження захистного впливу сурфактанту, виділеного із легень тварин / експериментальне дослідження\ . В кн. " Матеріали міжнародного симпозиума. Принципи пропорції, симетрії, структурної гармонії та математичного моделювання в морфології ". Вінниця, 5-9 травня 1997 р. - С. 104-105.
2. В.В.Кудінов. До питання про значення екзогенного природного сурфактанту легень тваринного походження для профілактики пошкоджень респіраторного відділу легень при гіпероксії. В журн. " Хист ", Чернівці, 1997. - №1. - С. 47-50.
3. В.В.Кудінов. Захистна дія сурфактанту, виділеного із легень тварин, на трахею і бронхи при гіпе-

роқсії в експерименті. В журн. " Морфологія ", Санкт-Петербург. 1996. - Т. 109. - №2. - С. 63. 4. В.В.Кудінов. Стан і корекція патологічних змін дихальних шляхів при гіпербаричній оксигенації. В кн. " Матеріали конференції. Актуальні питання морфології ". Тернопіль, 6-7 травня 1996 р. - т.2 - С. 361-362.

АННОТАЦІЯ.

В.В.Кудінов. " Ультраструктура респираторного отдела легких в условиях применения препарата естественного сурфактанта " Сукрим " при токсическом воздействии кислорода ". Рукопись. Диссертация на соискание научной степени кандидата медицинских наук по специальности 14. 01. 39 - патологическая анатомия. Крымский медицинский институт. Специализированный ученый Совет К 20. 05. 01; Симферополь, 1997. Введение в легкие препарата естественного сурфактанта " Сукрим " до начала гипербарической оксигенации предотвращает развитие в компонентах азрогематического барьера дистрофических и деструктивных изменений. Применение препарата "Сукрим" после воздействия гипербарической оксигенации не препятствует прогрессированию дистрофических и деструктивных изменений в компонентах АГВ в условиях токсического воздействия гипербарической оксигенации. Протекторное действие препарата "Сукрим" на компоненты АГВ проявляется в последующие трое суток после прекращения воздействия гипербарической оксигенации. Результаты исследования используются в учебном процессе кафедры экстремальной и военной медицины Крымского медицинского института.

SUMMARY.

Kudinov Valeri Vladimirovich. "The ultrastructure of the respiratory section of lungs under the conditions of application of a natural surfactant "Sucrium" preparation in toxic effect of oxygen." The manuscript. The dissertation for a scientific degree of the Candidate of Medical Sciences on a speciality 14.01.39 - pathologic anatomy. Crimea Medical Institute. Specialized scientific Council. K. 20.05.01; Simferopol, 1997. The introduction in to the lungs of the preparation of natural surfactant "Sucrium" before the beginning of hyperbaric oxygenation prevents the development of destructive and dystrophic changes in components of airohematic barrier. The usage of the preparation "Sucrium" after the action of hyperbaric oxygenation doesn't influence the of dystrophic and destructive changes in components of airohematic barrier under the conditions of toxic effect of hyperbaric oxygenation. The proective action of the preparation "Sucrium" on the components of airohematic barrier is displayed in the following 3 days after the stop of the action of hyperbaric oxygenation. The results of these research are used in the training process of the Department of Extremal and Military Medicine of the Crimea Medical Institute.

Ключові слова: сурфактант легень, гіпербарична оксигенація, експеримент.

AG 38 150

9

10

11

Организация в настоящее время работает
Исполнение в объеме 22 01 93
Заявка 887, вып. 100

100000

АВ 38.170

Отпечатано в издательском центре КМИ.
Подписано к печати 28.04.97
Заказ 687. тир.100.