

В.С. Суховский, Б.Г. Пушкарев, С.А. Лепехова

**ИЗМЕНЕНИЕ МЕХАНИЧЕСКИХ СВОЙСТВ ЛЕГОЧНОЙ ТКАНИ
ПРИ ФИЗИОЛОГИЧЕСКОЙ БЕРЕМЕННОСТИ***Иркутский государственный медицинский университет (Иркутск)
НЦ РВХ ВСНЦ СО РАМН (Иркутск)*

Проводилось изучение механизмов возникновения патологии бронхолегочной системы в эксперименте на модели длительного напряжения адаптивных реакций при физиологических процессах в организме (беременности). Выявлено, что механические свойства легких при физиологической беременности могут изменяться в сторону снижения эластичности и повышения растяжимости (погательности), с относительно высоким уровнем остаточной деформации легочной ткани. Это происходит, в большей мере за счет изменения качества и концентрации сурфактанта, но также и вследствие изменения механических свойств собственно паренхимы легких.

Ключевые слова: беременность, механические свойства легочной ткани

**CHANGING OF MECHANICAL FEATURES OF PULMONARY TISSUE
AT PHYSIOLOGICAL PREGNANCY**

V.S. Sukhovskiy, B.G. Pushkariov, S.A. Lepekhova

*State Medical University, Irkutsk
SC RRS ESSC SB RAMS, Irkutsk*

The authors studied mechanisms of beginnings of pathology of bronchopulmonary system in experiment on the model of prolonged tension of adaptive reactions at physiologic processes in the organism (pregnancy). It was revealed that mechanical features of pulmonary tissue at physiological pregnancy may change towards reduction of elasticity and rise of stretchability with relatively high level of residual deformation of pulmonary tissue. It happens to a great extent due to changing of quantity and concentration of surfactant, but also due to change of mechanical feature of lungs parenchyma.

Key words: pregnancy, mechanical features of pulmonary tissue

Механические свойства материала определяются как совокупность показателей, характеризующих их изменчивость под влиянием воздействующей на данный материал силы, его способность к деформации и особенности его поведения при разрушении [7].

Применительно к легким известно, что нарушение биомеханики дыхания во многом зависит от изменения их эластических свойств. Эти изменения могут происходить, как за счет нарушения концентрации и количества сурфактанта, обеспечивающего поверхностное натяжение и оптимальную геометрию альвеол, так и за счет определенных показателей паренхимы, приводящих к снижению упругости содержащихся в ней эластических волокон [2, 3, 6, 12, 15].

В конечном итоге изменения в легочной ткани (ЛТ) могут привести к эмфиземе легких или пневмосклерозу, не исключено и наличие разнонаправленных, сложных изменений в различных зонах легкого, создающих, так называемый, феномен механической неомогенности легких [6, 8, 13].

Изучение механизмов возникновения патологии бронхо-легочной системы возможно в эксперименте на модели длительного напряжения адаптивных реакций при физиологических процессах в организме. Такой моделью может служить бере-

менность, при которой резкое изменение гомеостаза может привести к срыву компенсаторных реакций и к осложнениям [5].

Вместе с тем мы не нашли в литературе сведения об изменениях основных параметров, определяющих механические свойства ЛТ при физиологической беременности, хотя по данным функциональных исследований системы дыхания в последнее время такие изменения некоторыми авторами отмечались [4, 9, 10, 14].

Целью нашей работы являлось изучение закономерностей изменений механических свойств легочной ткани при физиологической беременности в остром опыте у экспериментальных животных.

Задачи исследования включали в себя сравнительную оценку респираторного статуса, степени гидрофильности ЛТ, морфологических особенностей и механических свойств ЛТ при приложенной к ней силе по параметрам, определяющим ее растяжимость — упругость (ϵ), остаточное растяжение (G), предел прочности (δ) в экспериментальных группах.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Для изучения влияния физиологической беременности на состояние и механические свойства ЛТ было использовано 70 неинбредных белых

крыс-самок с массой тела 220 – 340 г линии Вистар в возрасте 6 – 7 месяцев. Экспериментальные животные были разделены на 2 группы: 60 беременных самок крыс (БСК) в сроках 14 – 17 дней и 10 небеременных самок (НСК).

Состояние респираторного статуса в обеих группах экспериментальных животных оценивалось по частоте дыхательных движений в покое при стандартных условиях внешней среды для обеих групп (температура, влажность, давление).

Для сравнительной оценки состояния водно-солевого обмена и наличия жидкостного насыщения организма среди экспериментальных животных была проведена проба McClure-Aldrich. Методика ее проведения состояла в том, что внутривожно тонкой иглой в поверхностный слой кожи в область загривка животным вводилось 0,2 мл физиологического раствора. Размеры «воддыря» измерялись, время введения фиксировалось, а затем проводилась временная оценка его полного «рассасывания».

В последующем все крысы подвергались декапитации, затем легкие их препарировались и подвергались дальнейшему детальному изучению сравнительным методом, включая визуальную оценку, исследовались их строение, морфологические и структурные особенности (размеры, объем, вес).

В первой серии эксперимента – исследовались механические свойства легких по объему вводимого под давлением в главный бронх воздуха, обусловленные в основном преимущественно функцией сурфактанта и поверхностным натяжением альвеол. Мы условно назвали его «фактор S».

Эта серия проводилась путем введения в главный бронх левого легкого обеим группам экспериментальных животных под нарастающим давлением от 1 – 15 см водн. ст. воздуха с помощью специального устройства. Точно регистрировался тот объем воздуха, при котором происходит растяжение и последующий разрыв возникшего пузыря ЛТ.

Во второй серии у животных исследовались эластические свойства легких, обусловленные преимущественно механическими возможностями паренхимы легкого, что включало в себя определение упругой растяжимости (УР) и остаточной растяжимости (ОР) ЛТ, ее прочности до предела разрыва с помощью специального силового нагружающего устройства, условно названного паренхиматозным фактором («фактор Р»).

Упругость ЛТ, определялась как сопротивление к растяжению при приложенной силе и из-

мерялась по существующим в физической механике закономерностям. Изучалась так называемая, упругая деформация (е), применительно к конкретным условиям, понимаемая как УР, при которой после прекращения внешнего усилия, восстанавливается прежний размер тела, а также пластическая деформация (G), при которой восстановление первоначальных размеров не происходит, понимаемая как ОР. Мера изменения размеров экспериментального образца ЛТ рассматривалась как относительное удлинение отрезка при приложенном усилии (ΔL) и измерялась известным в математике отношением $\Delta L/L$, где L – первоначальная длина отрезка, ΔL – длина отрезка при приложенном усилии. Однако, поскольку интересующая нас растяжимость ЛТ, является величиной противоположной упругости, мы получили искомое, составив соответствующее отношение $1/e$, $1/G$. Полученные данные приведены ниже в виде соответствующих коэффициентов (k), характеризующих механические свойства изучаемого объекта (ЛТ).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Из таблицы 1 видно, что k УР ЛТ по «фактору S» в группе НСК ниже (0,67), тогда как в группе БСК, он значительно выше (1,20). Эти результаты с точки зрения физиологии дыхания свидетельствуют о том, что растяжимость ЛТ в данной серии эксперимента выше у БСК, по сравнению с НСК, а, следовательно, ригидность легких больше в группе НСК.

Формально, полученные результаты противоречат имеющимся сведениям, т.к. увеличение ОЦК и гемодинамических показателей при беременности должны делать легкие более ригидными и одновременно менее воздушными за счет их повышенного кровенаполнения [4].

Коэффициент растяжимости ЛТ, обусловленной преимущественно фактором «S», был почти в 2 раза выше в группе БСК по отношению с НСК. При этом не отмечалось какой-либо связи с количеством вынашиваемых детенышей и объемом матки беременных животных. Прочность ЛТ по пределу разрыва была выше в группе БСК.

Таким образом, при беременности эластические свойства легких изменяются в сторону повышения растяжимости (снижения упругости) за счет снижения концентрации и количества сурфактанта (фактора «S»). Такие изменения могут способствовать формированию неравномерной

Таблица 1
Сравнительная оценка механических свойств легких методом нагрузок объемом воздуха (фактор S)

| Кол-во самок (n) | Группы животных | Объем левого легкого (см ³) | Количество воздуха, введенного в главный бронх левого легкого до предела разрыва (мл) | k упругой растяжимости, (1/ε) | Растяжение левого легкого по длине до разрыва (предел разрыва) (см) |
|------------------|-----------------|---|---|-------------------------------|---|
| 60 | БСК | 10,2 ± 0,8 | 8,5 ± 0,9 | 1,20 ± 0,01 | 5 ± 0,1 |
| 10 | НСК | 7,6 ± 0,4 | 11 ± 0,6 | 0,67 ± 0,01 | 4 ± 0,2 |
| p | Достоверность | p < 0,01 | p < 0,01 | p < 0,01 | p < 0,01 |

растяжимости различных участков легкого, повышенному растяжению респираторных структур, с явлениями ОР, которые рассматриваются как инициальный фактор повышенной воздухонаполненности легких при беременности и возможного последующего развития эмфиземы и дыхательной недостаточности [3, 11, 13].

Нами регистрировалась большая растяжимость ЛТ до предела разрыва в группе БСК, которая наблюдалась при меньшем объеме (8,5 мл – 5 см) вводимого воздуха по сравнению с НСК (11 мл – 4 см), что также косвенно подтверждает повышенную растяжимость легких при беременности.

Исследование роли паренхиматозного фактора приведено во 2 серии эксперимента.

Из таблицы 2 вполне очевидно, что к УР ЛТ при нагрузке 15 г в группе БСК выше и составляет 1,47, по сравнению с НСК – 1,14, т.е. в группе БСК УР ЛТ в 1,3 раза выше. Прочность ЛТ, как видно из таблицы, была несколько выше в группе БСК ($\delta = 230$ г).

Таблица 3 указывает на то, что кОР в группе БСК составляет 0,6 ($\pm 0,05$), тогда как аналогичный показатель в группе НСК – 0,12 ($\pm 0,01$), т.е. в 5 раз меньше. Таким образом, G больше выражено в группе БСК, это прослеживается и по размеру остаточного растяжения ($\Delta L1$), соответственно 10 мм и 2 мм. Однако прочность ткани у беременных животных была все-таки несколько выше ($\delta = 230$ г).

Таким образом, можно констатировать, что процесс вынашивания беременности приводит к адаптивным изменениям параметров организма и системы внешнего дыхания. Отмечается увеличение частоты дыхания.

Так у НСК в покое зарегистрировано в среднем 50 – 55 дыхательных движений в минуту, тогда как БСК дышали несколько чаще, в среднем 80 – 95 дыхательных движений в 1 мин.

Известно также, что учащение дыхательных движений (тахипноэ) приводит к существенному увеличению испарения воды с поверхности легких, что может вызывать нарушение водно-солевого обмена организма [1].

Было установлено, что в группе НСК время рассасывания физиологического «волдыря» при пробе McClure-Aldrich составляло в среднем 55 – 65 минут, тогда как в группе БСК этот временной период был в 2 раза меньше в среднем 20 – 30 мин.

Полученные результаты эксперимента свидетельствуют о том, что водно-солевой обмен при беременности изменяется, увеличивается гидрофильность тканей органов, включая ЛТ, что подтверждается некоторыми литературными данными [4].

При вынашивании физиологической беременности отмечалось изменение размеров и морфологической картины легких. Сравнительная характеристика исследованных параметров легких приведена в таблице 4.

Из приведенной таблицы видно, что по физическим и морфологическим признакам легкие группы БСК были значительно больше по весу и объему по сравнению с группой НСК. Средний объем правого легкого НСК составлял 9 см³ ($9 \pm 0,9$ мл), а средний объем правого легкого БСК составлял 12,3 см³ ($12,3 \pm 0,7$ мл), т.е. был существенно больше. Возможно, это связано с повышенной гидрофильностью легочной ткани в группе БСК по сравнению с НСК.

Таблица 2
Сравнительный анализ упругой растяжимости ЛТ у контрольных и опытных животных

| Экспериментальные группы животных | Исходная длина правого легкого (мм) | Максимальная длина правого легкого при приложенном усилии (мм) | Разница между исходной длиной и максимальной длиной правого легкого (мм) | Коэффициент упругой растяжимости легочной ткани (к УР ЛТ) | Предел прочности ЛТ при растяжении весом (грамм) |
|-----------------------------------|-------------------------------------|--|--|---|--|
| n | L | L1 | ΔL | $k = 1/(\Delta L / L)$ | δ |
| БСК, n = 60 | 25 | 42 | 17 | $1,47 \pm 0,03$ | 15 – 230 |
| НСК, n = 10 | 17 | 32 | 15 | $1,14 \pm 0,01$ | 15 – 200 |

Примечание: $p < 0,01$ при сравнении к БСК с НСК.

Таблица 3
Сравнительный анализ остаточного растяжения (ОР) в экспериментальных группах

| Экспериментальные группы животных | Исходный размер отрезка правого легкого (до лигатуры) | Размер отрезка правого легкого после прекращения усилии | Размер остаточного растяжения после прекращения усилии | Коэффициент остаточного растяжения легочной ткани (кОР) | Предел прочности растяжения ЛТ |
|-----------------------------------|---|---|--|---|--------------------------------|
| n | L (мм) | L1 (мм) | $\Delta L1$ (мм) | G | δ (г) |
| БСК, n = 60 | 16 | 26 | 10 | $0,6 \pm 0,05$ | 230 |
| НСК, n = 10 | 17 | 19 | 2 | $0,12 \pm 0,01$ | 200 |

Примечание: $p < 0,01$ при сравнении к ОР (G) у БСК с НСК.

При макроскопическом сравнительном исследовании легких отмечались следующие визуальные изменения в группе БСК по сравнению с НСК: ткань легких была более, мягкой, тестоватой консистенции; отмечалось понижение ее плотности. Поверхность легких была повышенной влажности, при разрезе и сдавливании пальцами отмечалось выделение обильной прозрачной пенистой жидкости, ткань легких была несколько набухшая. Архитектоника альвеол также была различной. В группе БСК геометрия альвеол была преимущественно неправильной; некоторая часть альвеол была более растягнута, а другая часть — «сдавленная» по сравнению с аналогичным материалом в группе НСК.

При обобщении данных следует, что процесс вынашивания беременности влияет на механические свойства ЛТ экспериментальных животных. Наблюдается повышение ОР со снижением сократимости легочной ткани как за счет изменения сурфактанта («фактора S»), так и параметра паренхиматозного фактора («фактор Р»).

Используя методику математического моделирования [11], можно обозначить сумму факторов, условно влияющих на изменение механических свойств легких как соответствующую сумму выведенных коэффициентов: $k\langle S \rangle + k\langle P \rangle$, то в группе БСК она составит $1,20 + 1,47 = 2,67 (\pm 0,02)$, тогда, как в группе НСК, соответственно — $0,67 + 1,14 = 1,81 (\pm 0,03)$, что составляет разницу почти в 50 %.

Таким образом, получается, что беременность суммарно изменяет эластические свойства легких в сторону их снижения всего на 50 %, тогда как G ЛТ при этом возрастает в 5 раз. Полезен вопрос, почему при повышении растяжимости ЛТ всего на 50 % уровень ее G возрастает в 5 раз?

Ответ становится понятным, если за основу объяснения взять феномен гидрофильности, который является возможным следствием нарушения водно-солевого обмена в легких, находящегося под сложным контролем со стороны гипоталамуса [1, 3].

Нельзя отрицать, что внутреннее напряжение эластических волокон при беременности может изменяться в сторону уменьшения за счет повышения именно гидрофильности. Волокна становятся набухшими, теряют эластичность, увеличивается их растяжимость [3, 5].

Пока окончательно не установлено, какие клеточные механизмы регулируют содержания жидкости, а, следовательно, и гидрофильность в легких, но предполагается, что ими могут заниматься, так называемые, щеточные клетки или альвеоциты III типа, которые также могут контролировать концентрацию сурфактанта [3].

Повышение гидрофильности легочной ткани в группе БСК, по-видимому, обусловлено условиями протекания физиологической беременности, изменением нейроэндокринной корреляции (гипоталамическая область), и нарушением обмена гиалуроновых кислот. При беременности происходит, по-видимому, накопление гиалуроновых кислот (гликозаминогликанов) в легких, увеличение и повышение активности гиалуронидазы. Известно, что на обмен гликозаминогликанов оказывает сложное влияние гипоталамо-гипофизарная система, и отклонение в ее деятельности может также вызвать изменение гидрофильности некоторых тканей организма [8].

Поскольку гликозаминогликаны представляют собой молекулярные структуры со свойствами, напоминающими систему гель-золь, то, накопившись в ткани, они, с одной стороны, могут изменять размеры и геометрию самих респираторных структур, оказывая прямое влияние на их механические свойства (повышение податливости и увеличение пластической деформации), а с другой вследствие возможности перехода из одного фазового состояния (гель) в другое (золь) выступать в роли внешних сдавливающих эти структуры «манжеток», что неизбежно приводит к нарушению биомеханики дыхания и возможно развитию нарушений вентилиционной функции.

Таблица 4
Сравнительная характеристика параметров легких среди экспериментальных животных

| n | Экспериментальные группы | Объем левого легкого (см ³) | Вес левого легкого (г) | Объем правого легкого (см ³) | Вес правого легкого (г) |
|----|--------------------------|---|------------------------|--|-------------------------|
| 60 | БСК | 10,2 ± 0,8 | 12 ± 0,5 | 12,3 ± 0,7 | 15 ± 0,6 |
| 10 | НСК | 7,6 ± 0,4 | 9 ± 0,5 | 9 ± 0,9 | 11 ± 0,5 |
| p | Достоверность | $P < 0,1$ | $P < 0,1$ | $P < 0,1$ | $P < 0,1$ |

Таблица 5
Сводные сравнительные данные по изменению механических свойств ЛТ при беременности

| Экспериментальные Группы | k упругой растяжимости по фактору «S» | k упругой растяжимости по фактору «P» | k остаточного растяжения (G) |
|--------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|------------------------------|
| БСК, n = 60 | 1,20 ± 0,03 | 1,47 ± 0,02 | 0,6 ± 0,03 |
| НСК, n = 10 | 0,67 ± 0,02 | 1,14 ± 0,01 | 0,12 ± 0,01 |
| Достоверность (p) | < 0,01 | < 0,001 | < 0,001 |

Дыхательный акт, протекающий в условиях измененных механических свойств респираторных структур, способствует тому, что выдох завершается раньше, чем наступает вдох и воздух остается в легких; молекулярные структуры замыкают просвет альвеол и бронхиол, уменьшают плотность мягкого скелета бронхо-респираторной системы [3, 6].

Результаты исследований позволяют сделать следующие **выводы**:

Беременность оказывает влияние на респираторный статус, увеличивая число дыхательных движений на 20–25 %. Происходит изменение водно-солевого обмена и увеличивается гидрофильность тканей организма, в том числе ЛТ, также изменяется геометрия альвеол. Механические свойства ЛТ претерпевают определенные изменения: упругая растяжимость легких по фактору S повышается более чем в 2 раза, а по фактору P в 1,3 раза, тогда как остаточное растяжение увеличивается в 5 раз.

Таким образом, механические свойства легких при физиологической беременности могут изменяться в сторону снижения эластичности и повышения растяжимости (податливости), с относительно высоким уровнем остаточной деформации ЛТ. Это происходит, в большей мере за счет изменения качества и концентрации сурфактанта, но также и вследствие изменения механических свойств собственно паренхимы легких.

Результатом происходящих изменений в системе органов дыхания при вынашивании физиологической беременности может стать формирование своеобразного клинко-функционального респираторного симптомокомплекса, который можно обозначить, как синдром «пластических легких беременных» с гипергидратацией (микротеком) паренхимы. Безусловно, происходящие аналогичным образом изменения имеют различную распространенность, степень выраженности и глубину, что, по-видимому, связано с генетической детерминантой.

Экстраполяция полученных результатов при некотором допущении возможна на механизм возникновения некоторых форм патологии бронхолегочной системы, включая эмфизему и развитие дыхательной недостаточности.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кравчинский Б.Д. Физиология водно-солевого обмена / Б.Д. Кравчинский. — Л., 1963. — С. 310–312.

2. Окорочков А.Н. Диагностика болезней внутренних органов / А.Н. Окорочков. — М.: Медицинская литература, 2001. — Т. 3. — С. 7–15.

3. Путов Н.В. Общая пульмонология / Н.В. Путов. — М., 1989. — Т. 1. — С. 26, 32–48.

4. Физиология и патофизиология легочных сосудов: Пер. с англ. / Под ред. Е.К. Уайра, Дж. Ривса. — М.: Медицина, 1995. — С. 606–610.

5. Хочачка П. Биохимическая адаптация: Пер. с англ. / П. Хочачка, Дж. Сомеро. — М.: Изд. «Мир», 1988. — С. 568.

6. Шик Л.Л. Руководство по клинической физиологии дыхания / Л.Л. Шик, Н.Н. Канаев. — Л.: Медицина, 1980. — С. 90–108.

7. Яворский Б.М. Справочник по физике / Б.М. Яворский, А.А. Детлаф. — М., 1974. — С. 281–286.

8. Canong W.F. Review of Medical Physiology / W.F. Canong. — 18th ed. — Stamford: CT, Appleton & Lange, 1997. — P. 32–64.

9. Combined salmeterol and fluticasone in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. TRISTAN (TRial of Inhaled STeroids ANd long-acting 2agonists) study group / P. Calverley, R. Pauwels, J. Vestbo et al. // Lancet. — 2003. — Vol. 361. — P. 449–456.

10. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: NHLBI/WHO workshop report, NIH publication. — Upd. July. — 2003. — P. 85–132.

11. Guyton A.C. Textbook of Medical Physiology / A.C. Guyton, J. Hall. — Philadelphia: W.B. Saunders, 1996. — P. 182–250.

12. Hershel R. Physiology secrets / R. Hershel. — Philadelphia: Hanley & Belfus, Inc., 2001. — P. 93–140.

13. National Emphysema Treatment Trial Research Group. A randomized trial comparing lung-volume-reduction surgery with medical therapy for severe emphysema / A. Fishman, F. Martinez, K. Naunheim, et al. // N. Engl. J. Med. — 2003. — Vol. 348. — P. 2059–2073.

14. Randomized, double blind, placebo controlled study of fluticasone propionate in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease: the ISOLDE trial / P.S. Burge, P.M.A. Calverley, P.W. Jones et al. // Br. Med. J. — 2000. — Vol. 320. — P. 1297–1303.

15. Surfactant Therapy for Acute and Chronic Lung Diseases / A. Rosenberg Bautin, V. Osovskikh et al. // Applied Cardiopulmonary pathophysiology. — 2004. — Vol. 13, N 1. — P. 78.