

ДО ПРИРОДИ АВТОМАТИЗМУ І ФУНКЦІОНАЛЬНОЇ ОРГАНІЗАЦІЇ ДИХАЛЬНОГО ЦЕНТРА¹

В. П. Дорошук

Інститут фізіології ім. О. О. Богомольця АН УРСР, Київ

Історія вчення про природу автоматизму і функціональну організацію дихального центра розпочинається з відкриття у 1868 р. Брейером рефлексу розтягнення та рефлексу спадіння легень, що призвело до обґрунтування першої наукової теорії регуляції дихання — теорії саморегулювання дихальних рухів Герінга — Брейера [8, 13]. На протязі 100 років, що минули з того часу, нагромадилась величезна кількість праць, спрямованих до пошуків місця замикання цих рефлексів і було сформульовано кілька теорій автоматизму дихального центра — теорія безперервної активності інспіраторного центра [16], теорія чотирьох дихальних центрів Люмсдена [15], теорія іманентної, чи спонтанної, активності бульбарних дихальних нейронів [9, 14], теорія самозбудження цих нейронів Сальморагі і Бернса [18] та інші (література з цих питань детально аналізується у відомих монографіях [3—6]). Але ці дослідження не вирішили проблеми. Навіть широке запровадження в останні часи електрофізіологічних методів для вивчення дихального центра не дало можливості відкрити цю таємницю.

Найменш розробленим у цій галузі є питання про взаємозалежність хеморецептивного та механорецептивного механізмів центральної регуляції дихання. Незважаючи на те, що взаємозв'язок між газовим станом крові і об'ємом легеневої вентиляції добре відомий і математично обчислений багатьма авторами, питання про узгодженість роботи бульбарних дихальних нейронів, яка забезпечує необхідний для організму об'єм легеневої вентиляції в кожен момент його життя, зовсім не розв'язане. Взагалі, ще нема єдиної теорії автоматизму і функціональної організації дихального центра, яка б пояснила всі досліджувані явища.

Ці факти свідчать про необхідність дальших досліджень у цій галузі.

Наші дані щодо природи автоматизму і функціональної організації дихального центра були одержані з допомогою методичних прийомів, що мало використовувались раніше у цій сфері досліджень, а саме — впливу на дихальний центр апаратним штучним диханням, спроби відтворення гіпокапічного (гіпервентиляційного) апное та числової обробки одержаних результатів.

¹ Доповідь на конференції сектора нормальної фізіології Інституту фізіології ім. О. О. Богомольця АН УРСР 6 лютого 1968 р.

Методика досліджень

Досліди проведені на 70 тваринах (64 кішки і шість собак), з них у 67 тварин — під звичайним нембуталовим наркозом (35 мг/кг). З допомогою електроміографа ЕМГ1-02 на фотоплівці РФ-3 провадилась реєстрація електричної активності різних об'єктів: одночасно — інспіраторного та експіраторного дихальних м'язів (голчастими концентричними електродами) — у 50 тварин; аферентних гілочок діафрагмального чи блукаючого нерва (срібними двополюсними електродами) та одного з дихальних м'язів — у дев'яти тварин; інспіраторних або експіраторних дихальних нейронів (скляними мікроелектродами на тому ж електроміографі, один канал якого забезпечувався катодним повторювачем) та одного дихального м'яза — у 11 тварин.

Штучне дихання провадилося апаратом ДП-1, режим роботи якого реєстрували спеціальним пневмографом з оптичним записом (на тій самій фотоплівці).

Основна схема досліду була така: реєстрували потенціали згаданих об'єктів дослідження при природному диханні тварин, потім до дихальних шляхів (через інтубатор) приєднували респіратор і починалось штучне дихання; запис провадився на початку і наприкінці штучного дихання (в багатьох випадках — протягом усього досліду), згодом штучне дихання припинялось, і записи тривали до появи нормального дихання тварини; якщо при цьому розвивався стан апное (що спостерігалось у більшій частині дослідів), то цей стан реєстрували від початку і до кінця, тобто до відновлення фазної діяльності. Подібний дослід на тій самій тварині іноді повторювали до десяти і більше разів.

У дослідах на 15 тваринах одночасно брали проби крові для аналізу за Ван-Слайком — перед початком штучного дихання, наприкінці його та в кінці стану апное. Всього взято 60 проб і проведено 90 аналізів.

На дев'яти тваринах згадана схема досліду повторювалась після введення аміназину (3 мг/кг), на п'яти — після двобічної ваготомії, на інших п'яти — після введення тубокурарину (1,5 мг/кг).

Електрограми оброблювали підрахуванням загальної кількості потенціалів за окремі періоди часу і обчисленням їх частоти. Одержані таким чином характеристики електрограм переносили на гістограму, яка являла, отже, остаточний результат дослідів.

У цій роботі ми наводимо лише загальні висновки з проведених досліджень.

Результати досліджень та їх обговорення

При дослідженні природи автоматизму дихального центра найбільш корисною, з багатьох причин, є модель досліду з відтворенням стану гіпокапічного (гіпервентиляційного) апное. Цей стан було нами зареєстровано 326 раз. При цьому було виявлено кілька типів електричної активності дихальних м'язів та їх залежності від способу відтворення апное і глибини наркозу [2].

При кількісній обробці цих електрограм були встановлені дві важливі закономірності: 1) паралелізм між динамікою потенціалів дихальних м'язів і відповідних їм бульбарних еферентних дихальних нейронів та змінами газового складу крові на всьому протязі активного апное, 2) факт припинення безперервної імпульсації цих же об'єктів дослідження та відновлення їх фазової діяльності в той момент, коли частота потенціалів досягала вихідної (тобто, спостережуваної при нормальному диханні) частоти.

Така динаміка відзначена в усіх без винятку прикладах апное, що супроводжувалось безперервною імпульсацією інспіраторних м'язів (рис. 1), а також при чисто експіраторному апное при відтворенні його методом природної (а не штучної) гіпервентиляції. Цей паралелізм підтверджувався одночасним дослідженням частоти потенціалів та газового складу крові. Про те, що такі закономірності залежать від діяльності бульбарних еферентних нейронів, а не від периферичних механізмів, свідчать дослідження цієї динаміки на бульбарних дихальних нейронах (рис. 2). Слід зауважити, що відповідний паралелізм нами спостерігався і при проведенні штучного дихання з режимом гіпервентиляції, що можна бачити на цих самих рисунках: разом з поступовим зменшенням вмісту CO_2 в крові зменшується і частота потенціалів, іноді — до повного їх зникнення.

При аналізі цих дослідів перш за все виникає питання про причину такого паралелізму.

Як відомо, активність бульбарних дихальних нейронів пояснюють, з одного боку, безпосереднім впливом газового стану крові, а з другого — рефлекторним впливом від хеморецепторів.

Досліди з апное дозволяють взяти під сумнів перше з цих припущень. По-перше, можливо припинити під час апное безперервну ім-

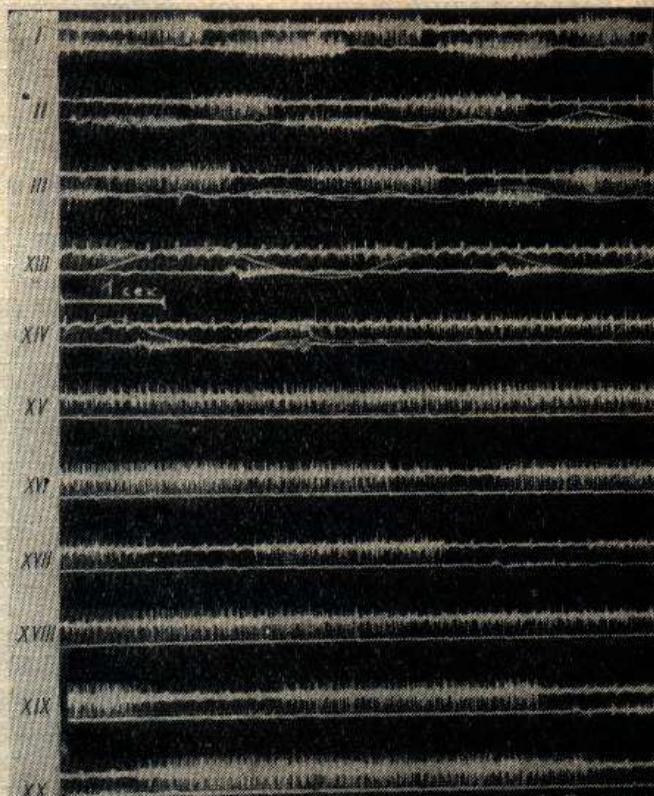
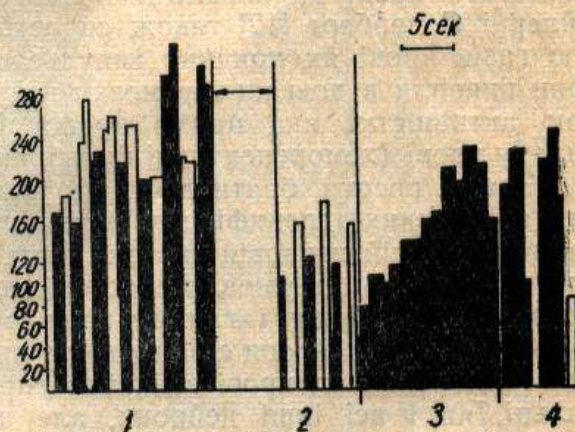


Рис. 1. Інспіраторне апное.

Верхній канал — потенціали діафрагми, нижній — потенціали експіраторного м'яза. Калібровка — 250 мкв. I—II — природне дихання, III — початок штучного дихання (режим відзначається синусоїдною кривою), XIII—XIV — продовження та кінець штучного дихання, початок апное, XVI — кінець апное і відновлення фазової діяльності дихального центра (між записом III та XIII пропущено електрограми IV—XII, кожна з яких тривала 6 сек). Внизу — гістограма частоти потенціалів на протязі всього досліду (чорні стовпчики — діафрагма, білі — експіраторний м'яз); 1 — природне дихання, 2 — штучне дихання (стрілка відповідає перерві запису), 3 — апное, 4 — відновлення фазної діяльності. По вертикалі сумарна кількість потенціалів.



пульсацію дихальних м'язів та відповідних їм нейронів штучним розтягненням легень (при інспіраторному апное), або відсмоктуванням повітря з них (при експіраторному апное) — активність припиняється на весь час дії такого подразника, хоч газовий склад крові істотно не змінюється (про це свідчить відновлення імпульсації після припинення дії подразника). Оскільки таке подразнення має, як відомо, синап-

тичний характер, то буде логічно припустити, що припинення згаданої імпульсації теж лежить в області міжсинаптичних взаємодій (інакше слід було б твердити, що це синаптичне подразнення якимось чином змінює газовий склад внутрішнього середовища нейрона, що неймовірно). По-друге, безперервна активність, яка характеризує стан апное, самостійно припиняється в момент максимального за весь період цього стану збільшення $p\text{CO}_2$ в крові завдяки відновленню, як буде показано далі, вихідної частоти механорецепторів. Якби причиною імпульсації був безпосередній вплив газового складу крові, то вона тривала б і далі. По-третє, газовий склад крові діє під час апное однаково і на інспіраторні, і на експіраторні бульбарні нейрони, проте імпульсація спостерігається здебільшого лише в одній з цих популяцій, що цілком визначається іншими умовами досліду. Взагалі, додержуючись згаданої гіпотези безпосереднього впливу газів крові як причини імпульсації, неможливо зрозуміти той факт, що при нормальному диханні газовий склад крові зберігається на приблизно стандартному рівні, тоді як імпульсація тих чи інших дихальних нейронів виникає лише у відповідну фазу дихального циклу і не спостерігається у протилежну. Щоб зрозуміти це, треба було б наділити ці нейрони особливими електричними властивостями, які принципово відрізняли б їх від усіх інших нейронів. Але для цього немає ніяких підстав.

Імпульсація дихальних, як і всіх інших нейронів може бути зумовлена безпосереднім впливом газів крові лише в екстремальних умовах — при надзвичайному збільшенні концентрації CO_2 в крові і глибокій гіпоксії (гіпоксичні та гіперкапнічні судороги). За даними Халазонітіс [10], викликати, наприклад, імпульсацію гігантського нейрона аплізії можна лише при надмірній (від 10 до 50%) концентрації CO_2 в його середовищі.

Сальморагі і Бернс [19] показали, що при повній деаферентації половини довгастого мозку у цій половині залишається лише 8% імпульсуючих дихальних нейронів у порівнянні з половиною недеаферентованою, незважаючи на те, що в цих дослідах провадилося штучне дихання сумішшю чистого кисню з 7% вуглекислого газу (для мобілізації всіх можливих дихальних нейронів) — такої різниці не було б, якби газу крові викликали імпульсацію цих нейронів безпосередньо. Ейлер і Содерберг [12] також спростовували думку про безпосередню дію газів крові як причину імпульсації дихальних нейронів, оскільки вони виявили в довгастому мозку нейрони, що відрізнялись безперервною активністю, яка прямо пропорціонально залежала від газового складу крові (хеморецептивні бульбарні нейрони).

Треба, врешті, брати до уваги і той факт, що передача фізіологічних адекватних (специфічних) впливів (збудливих чи гальмівних) провадиться в усій нервовій системі лише через синаптичні зв'язки. Тільки при екстремальних умовах спостерігаються й інші способи виникнення процесів збудження і гальмування. Немає підстав гадати, що бульбарні дихальні нейрони є винятком з цього правила.

Газовий склад крові звичайно спричиняє безпосередню дію на дихальні, як і всі інші нейрони, але ця дія обмежується впливом на мембранний потенціал, тобто на збудливість нейронів щодо синаптичних впливів, проте це не можна вважати причиною виникнення дихального ритму цих нейронів.

Як відомо, апаратом, що кодує газовий склад крові, є система хеморецепторів. Ще в 30-х роках багато авторів [7, 11, 17] довели, що електрична активність хеморецепторів прямо пропорціональна $p\text{CO}_2$ і обернено пропорціональна $p\text{O}_2$. За нашими даними, бульбарні еферентні дихальні нейрони та відповідні їм м'язи реагують під час апное

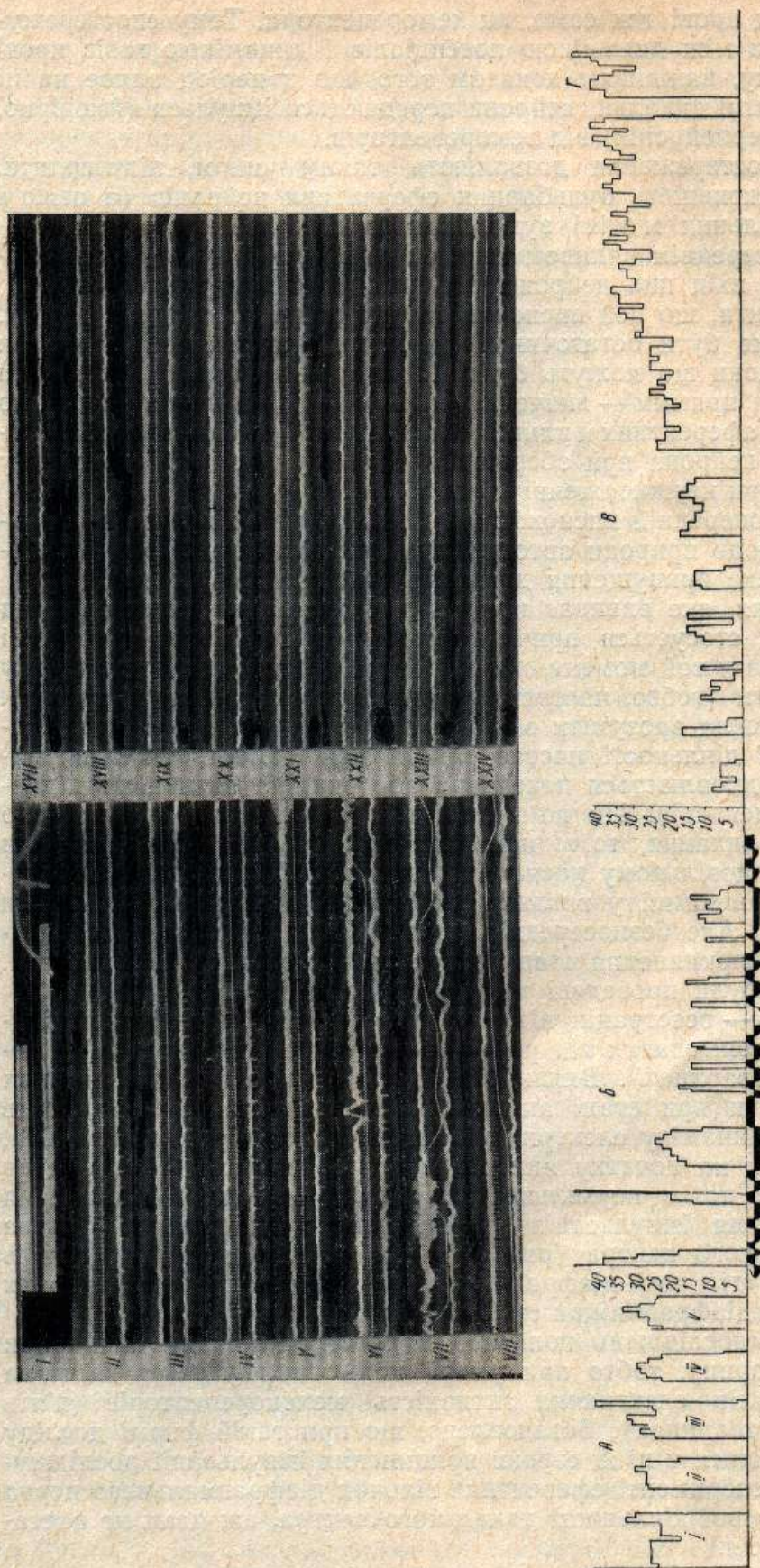


Рис. 2. Динаміка потенціалів бульбарного еферентного інспіраторного нейрона і зовнішнього міжреберного м'яза під час інспіраторного апное.

Верхній канал — потенціали інспіраторного бульбарного нейрона, нижній — потенціали ІХ міжреберного м'яза справа. Калібровка — 100 мкВ. I—V — нормальне дихання, VI — початок штучного дихання (режим визначається кривою — при штучному вдиху крива переміщується вгору), VII—VIII — продовження штучного дихання, IX — апное через 20 сек після припинення штучного дихання, X—XII — продовження апное, XIII — кінець апное і початок фазової діяльності. Внизу гістограми частоти потенціалів за весь час досліджу (А — нормальне дихання, гістограми відповідають I—VI електrogramам; Б — штучне дихання; В — апное; Г — відновлення нормального дихання).

на газовий склад крові так само, як хеморецептори. Тому спостережуваний паралелізм між динамікою потенціалів і динамікою газів крові є, на нашу думку, важливим доказом того, що в період апное на ці бульбарні еферентні дихальні нейрони передаються імпульси (ймовірно, через систему інтернейронів) від хеморецепторів.

Наведені спостереження дозволяють, таким чином, підтвердити, що електрична активність бульбарних еферентних нейронів (а отже і відповідних дихальних м'язів) зумовлюється не іманентною їх активністю і не безпосереднім впливом газових параметрів крові, а виключно передачею на вхід цих нейронів інформації від хеморецепторів.

Слід зауважити, що цей висновок базується на посередніх фактах, тому він не може бути остаточним. На жаль, теоретично всі докази цього висновку поки що можуть бути тільки посередніми, і лише один міг би вважатися прямим — вивчення електричної активності повністю ізолюваного від аферентних впливів одиночного бульбарного еферентного дихального нейрона при збереженні в ньому нормального обміну речовин (тобто, при неушкодженні кровообігу).

Все ж цей попередній висновок ми поклали в основу наших дальших міркувань щодо природи автоматизму дихального центра — зокрема і тому, що таке припущення дозволяє пояснити багато явищ.

Друге питання, яке виникає при аналізі динаміки потенціалів під час стану апное, стосується причини відновлення фазової діяльності дихального центра у той момент, коли частота потенціалів досягає піку вихідної її частоти (тобто, частоти, властивій нормальному диханню). Теоретично це можна зрозуміти з точки зору рефлексів Брейера. Відновлення фазової діяльності настає саме в цей момент, оскільки, наприкінці апное відновлюється початкова або вихідна активність відповідних механорецепторів. Це не потребує доказів, коли йдеться про нормальний акт дихання, тому що факт припинення фази вдиху чи фази видиху при довільному посиленні активності відповідних механорецепторів добре відомий у вигляді рефлексів Брейера — розтягнення і спадіння легень. Але безпосередніх дослідів щодо ролі механорецепторів у механізмі припинення стану апное ми в літературі не знайшли. У зв'язку з цим були проведені три групи дослідів.

Перша група — реєстрація під час апное потенціалів гілочок блукаючого нерва, спрямованих від рецепторів розтягнення легень (37 дослідів на п'яти тваринах). Виявилось, що динаміка потенціалів цих гілочок, зберігаючи при стані апное безперервний характер, досить точно відтворює динаміку електричної активності інспіраторних м'язів, ніби дублюючи її: на початку апное частота потенціалів була значно нижчою вихідної, потім неухильно зростала, і в момент досягнення вихідної частоти ця імпульсація припинялась, і починалась фазова діяльність дихального центра (рис. 3). Такі ж явища спостерігались щодо активності гілочок діафрагмального нерва від експіраторних механорецепторів діафрагми при експіраторному апное.

Друга група досліджень полягала в реєстрації стану апное при введенні тубокурарину, тобто при умові, коли виключається залежна від дихальних рухів електрична активність механорецепторів (п'ять дослідів на двох тваринах). Встановлено, що при такій формі дослідження неможливо дочекатися у ці ж строки припинення імпульсації досліджуваних у цьому експерименті еферентних гілочок діафрагмального нерва і відновлення фазової діяльності дихального центра, аж доки не настає глибока асфіксія.

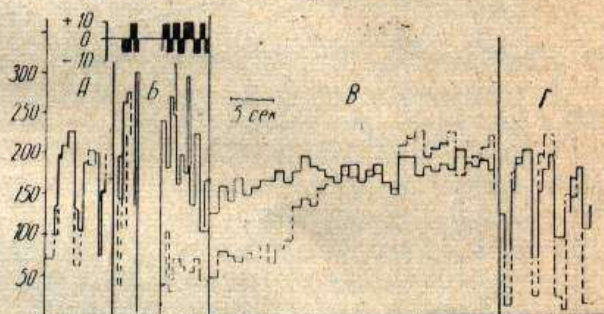
Ці досліді показали, отже, що відновлення початкової частоти потенціалів від механорецепторів є умовою припинення стану апное.

Про згадане значення механорецепції свідчать також досліді, в

яких з допомогою штучного дихання посилювалась функція однієї групи механорецепторів і ослаблювалась функція протилежної групи [1]. Так, при штучному диханні під одним лише позитивним тиском (при підсиленні імпульсації інспіраторних і ослабленні експіраторних механорецепторів) активність інспіраторних м'язів зникає, а активність експіраторних м'язів перетворюється з фазної на безперервну. При штучному диханні з перевагою фази негативного тиску виникають протилежні реакції. Такі ж явища спостерігаються і на бульбарних дихальних нейронах. Отже, відповідні механорецептори при посиленні їх

Рис. 3. Графік паралелізму динаміки потенціалів гілочки блукаючого нерва від рецепторів розтягнення легень і динаміки потенціалів діафрагми під час інспіраторного апное.

Суцільна лінія — потенціали блукаючого нерва, переривчаста — потенціали діафрагми. А — природне дихання; Б — штучне дихання; В — апное; Г — відновлення фазової діяльності. По вертикалі — частота потенціалів.



активності гальмують електричну активність однойменних і збуджують активність різнойменних бульбарних еферентних дихальних нейронів.

Якщо припустити, як це згадувалось вище, що активність цих нейронів зумовлюється передачею або іррадіацією збудливих імпульсів від хеморецепторів, а припинення передачі зумовлюється гальмівними від відповідних механорецепторів, то зіставлення цих двох категорій явищ дозволяє встановити місце замикання рефлексів, які зумовлюють фазову діяльність дихального центра, в тому числі і рефлексів Брейера. Цим місцем є область передачі інформації від хеморецепторів на бульбарні еферентні дихальні нейрони.

Який морфологічний субстрат відповідає цій області — ще невідомо. Теоретично таких субстратів може бути три: 1) інтернейрони між бульбарними хеморецептивними і бульбарними еферентними дихальними нейронами — на цих нейронах закінчуються гальмівні синапси від механорецептивних нейронів; 2) аксо-аксональні синапси — саме гальмівні синапси від механорецепторів або механорецептивних інтернейронів на синапсах від хеморецептивних нейронів, які (синапси) в свою чергу закінчуються на еферентних дихальних нейронах; 3) можливо також, що на дихальних нейронах закінчуються синапси як від механорецептивних, так і від хеморецептивних нейронів, тільки перші мають гальмівну, а другі — збудливу дію. Останні дві можливості найбільш імовірні, тому що аферентні і еферентні бульбарні дихальні нейрони однієї і тієї ж популяції, як свідчать наші дослідження, розташовуються поруч. Можливо існують всі три типи синаптичних зв'язків.

Наведені факти дозволяють проаналізувати явища, що здійснюються в різних елементах системи регуляції дихання з точки зору негативних зворотних зв'язків та відтворити їх на відповідних схемах. На рис. 4 (блоки 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 і знову 2) наведена схема інспіраторної частини дихального центра, накреслена за результатами наших дослідів. На початку апное всі елементи цієї схеми мають досить низьку активність, тому що внаслідок гіпокапнії досить слабо генеруються потенціали хеморецепторів. Разом із збільшенням $p\text{CO}_2$ і зменшенням $p\text{O}_2$ строго паралельно підвищується електрична актив-

ність в усіх елементах цієї схеми. Коли ж рівень імпульсації відновлюється до свого початкового стану, вся схема ніби замикається в одній точці завдяки гальмуванню імпульсами від механорецепторів передачі на еферентні бульбарні інспіраторні нейрони інформації (збудливих впливів) від хеморецепторів. Інспіраторне апное припиняється і з'являється перший видих. Цей хід подій вкладається в систему негативного зворотного зв'язку в інспіраторній частині дихального центра. Ми вважаємо, що в наведених дослідях була встановлена суть

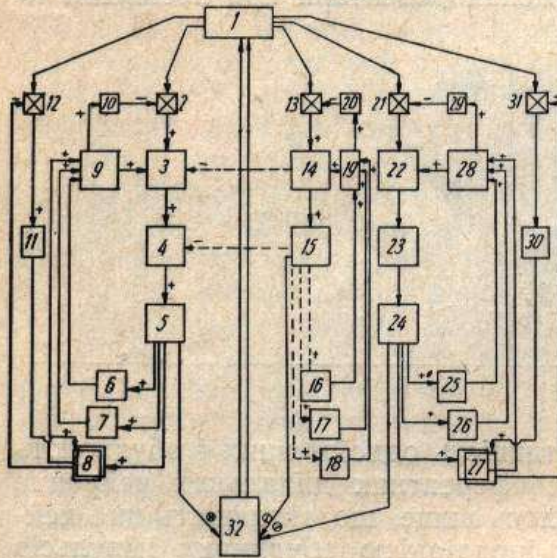


Рис. 4. Елементарна схема організації дихального центра.

Позначення блоків: 1 — хеморецептори, 2 — місце переходу інформації від хеморецепторів на інспіраторні еферентні бульбарні нейрони, 3 — інспіраторні бульбарні еферентні нейрони, 4 — інспіраторні спінальні еферентні нейрони, 5 — інспіраторні м'язи, 6 — механорецептори розтягнення легень, 7 — сухожильні веретена експіраторних м'язів, що реагують на вдих, 8 — м'язові веретена експіраторних м'язів, що реагують на вдих, 9 — інспіраторні аферентні бульбарні нейрони, 10 — гальмівні інспіраторні інтернейрони, 11 — інспіраторні гамма-еферентні нейрони, 12 — місце переходу хеморецептивної інформації на інспіраторні гамма-еферентні нейрони, 13 — місце переходу хеморецептивної інформації на антиінспіраторні еферентні бульбарні нейрони, 14 — антиінспіраторні еферентні бульбарні нейрони, 15 — антиінспіраторні еферентні спінальні нейрони, 16 — механорецептори спадіння легень, що реагують на пасивний видих, 17 — сухожильні веретена інспіраторних м'язів, що реагують на пасивний видих, 18 — м'язові веретена інспіраторних м'язів, що реагують на пасивний видих; 19 — антиінспіраторні аферентні бульбарні нейрони, 20 — гальмівні антиінспіраторні інтернейрони, 21 — місце переходу інформації від хеморецепторів на антиінспіраторні еферентні нейрони, 22 — бульбарні еферентні експіраторні нейрони, 23 — спінальні еферентні експіраторні нейрони, 24 — експіраторні м'язи, 25 — механорецептори спадіння легень, що реагують на активний видих, 26 — сухожильні веретена інспіраторних м'язів, що реагують на активний видих, 27 — м'язові веретена інспіраторних м'язів, що реагують на активний видих, 28 — бульбарні еферентні експіраторні нейрони, 29 — гальмівні експіраторні інтернейрони, 30 — експіраторні гамма-еферентні нейрони, 31 — місце переходу хеморецептивної інформації на експіраторні гамма-еферентні нейрони, 32 — хемостат, що перетворює інформацію про об'єм легеневої вентиляції на інформацію про збудження хеморецепторів. Стрілки показують напрям переходу інформації від одного блоку до іншого. Знак плюс означає збудливу дію, мінус — гальмівну.

бульбарні нейрони, 20 — гальмівні антиінспіраторні інтернейрони, 21 — місце переходу інформації від хеморецепторів на бульбарні еферентні експіраторні нейрони, 22 — бульбарні еферентні експіраторні нейрони, 23 — спінальні еферентні експіраторні нейрони, 24 — експіраторні м'язи, 25 — механорецептори спадіння легень, що реагують на активний видих, 26 — сухожильні веретена інспіраторних м'язів, що реагують на активний видих, 27 — м'язові веретена інспіраторних м'язів, що реагують на активний видих, 28 — бульбарні еферентні експіраторні нейрони, 29 — гальмівні експіраторні інтернейрони, 30 — експіраторні гамма-еферентні нейрони, 31 — місце переходу хеморецептивної інформації на експіраторні гамма-еферентні нейрони, 32 — хемостат, що перетворює інформацію про об'єм легеневої вентиляції на інформацію про збудження хеморецепторів. Стрілки показують напрям переходу інформації від одного блоку до іншого. Знак плюс означає збудливу дію, мінус — гальмівну.

цього інспіраторного зворотного зв'язку, оскільки досліджувались основні елементи цієї гіпотетичної схеми.

Такий же негативний зворотний зв'язок існує і в експіраторній частині дихального центра. Це підтверджується безпосередньо у тих випадках експіраторного апное, в яких частота потенціалів підвищується паралельно динаміці газів крові. Тому до цих випадків можна застосувати ті ж висновки, що й до інспіраторного апное, беручи до уваги той факт, що експіраторна активність і в нормі становить більш лабільний показник, ніж інспіраторна.

Але в інших випадках чисто експіраторного апное спостерігаються явища, які, на перший погляд, суперечать цій концепції. Ми маємо на увазі експіраторне апное, що викликається штучним диханням — у більшій частині таких випадків частота потенціалів експіраторних м'язів не наростала, а спадала (рис. 5). Як виявилось при дальшому аналізі, така динаміка спостерігається лише тоді, коли частота потенціалів з самого початку апное дорівнювала або перевищувала вихідну частоту. Як показали досліди з введенням аміназину, ця надмірна імпульсація зумовлювалась тонічними механізмами, які діяли під час штучного дихання, тобто тонічними реакціями опору експіраторних м'язів, спрямованими проти впливу фази позитивного тиску при штучному диханні. Ця посилена додаткова або тонічна, активність, яка не

диктувалась потребами газообміну, викликала відповідне посилення активності експіраторних механорецепторів, і тому імпульсація згаданих механорецепторів ще до початку апное перевищувала ту, що буває при нормальному диханні. В результаті ще до відновлення початкового рівня $p\text{CO}_2$ виникає рефлекс Брейера на подразнення експіраторної

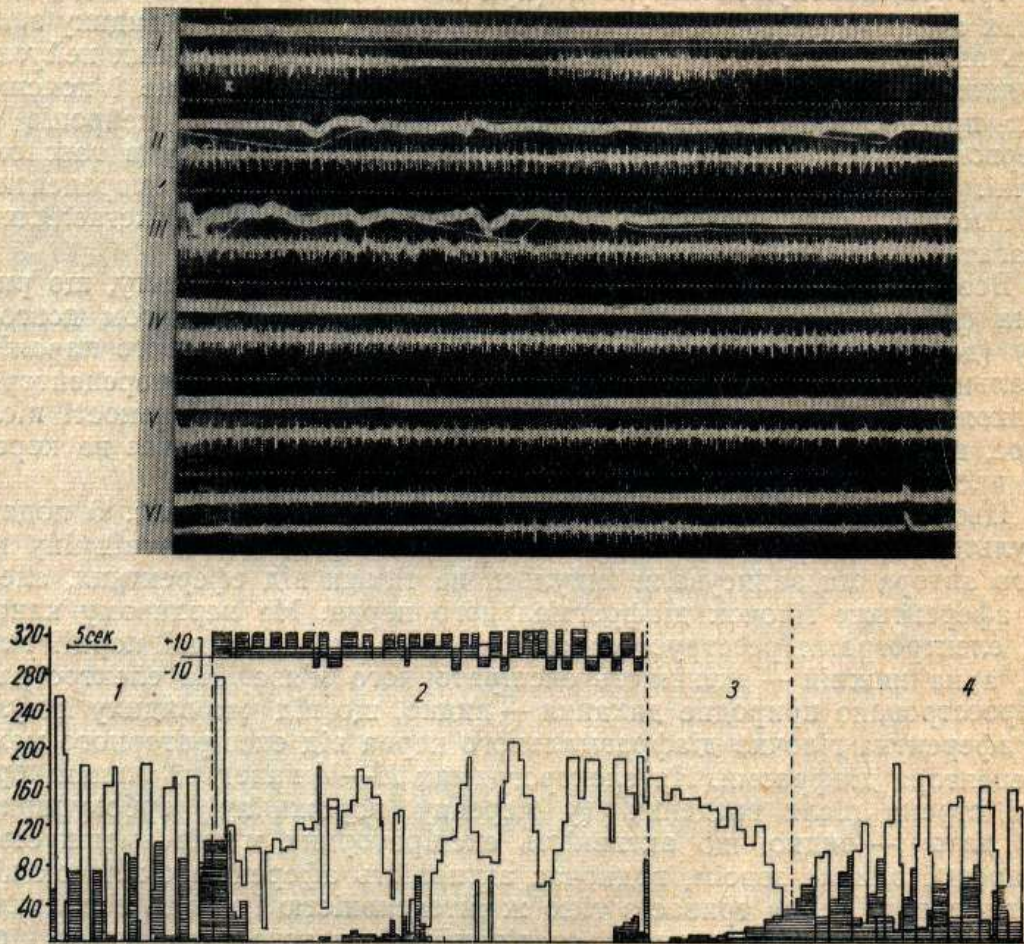


Рис. 5. Динаміка потенціалів експіраторних м'язів при експіраторному апное. Верхній канал — потенціали діафрагми, нижній канал — потенціали поперечного грудного м'яза: I — природне дихання, II — початок штучного дихання, III — кінець штучного дихання і початок експіраторного апное, IV—V — продовження і кінець стану апное, VI — відновлення фазової діяльності. На графіку — гістограма частоти потенціалів за весь час дослід (заштриховані стовпчики — потенціали діафрагми, незаштриховані — потенціали експіраторних м'язів). 1 — нормальне дихання, 2 — штучне дихання, 3 — апное, 4 — відновлення фазової діяльності.

механорецепції. Такий хід подій не суперечить висновку про існування згаданого експіраторного негативного зворотного зв'язку, і наведені досліди є ще одним доказом реальності цього явища. На рис. 4 наведена схема цього зв'язку (блоки 1, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28 та 29) — вона принципово така ж, як і попередня, але складається з інших елементів.

Існування в дихальному центрі інспіраторного та експіраторного негативних зворотних зв'язків не викликає сумнівів з того часу, як були відкриті рефлекс Брейера, проте досі вони (рефлекси) розглядалися ізольовано від хеморецепції. Установлення місця замикання цих рефлексів в області передачі інформації від хеморецепторів на бульбарні дихальні нейрони розкриває, на наш погляд, природу автома-

тизму дихального центра. За схемою, наведеною на рис. 4, на якій поєднані ці обидві системи негативних зворотних зв'язків, процес легеневої вентиляції полягає в періодичному розподілі то на бульбарні еферентні інспіраторні, то на бульбарні еферентні експіраторні нейрони збудливих імпульсів від хеморецепторів; при цьому роль перемикача, або трігера, виконують імпульси (при належній їх частоті) від відповідних механорецепторів. Оскільки об'єм вдиху, як і об'єм видиху залежить виключно від того, яка кількість відповідних дихальних нейронів і з якою силою збуджуватиметься хеморецепторами, то це і пояснює факт пристосування діяльності бульбарних дихальних нейронів та іннервованих ними дихальних м'язів до потреб організму в газовому обміні. Таким чином, пов'язуються воедино механізми хеморецептивної і механорецептивної регуляції дихання, які досі протиставлялись у багатьох працях.

Все ж наведена схема ще не може пояснити того факту, що ритмічна фазова діяльність дихального центра триває протягом довгого часу (до настання глибокої асфіксії) після тубокураринового паралічу дихальних м'язів, коли зникає природна імпульсація механорецепторів, а також факту відновлення при цих умовах фазової діяльності після апное, викликаного гіпервентиляцією (це відновлення настає на короткий час у період глибокої асфіксії).

Цьому питанню ми приділили особливу увагу. На рис. 6 подано результати повторення досліду Вінтерштейна [20], але на відміну від цього автора ми записували імпульси не тільки від еферентних, але й від аферентних гілочок діафрагмального нерва. На верхньому каналі цієї електрограми реєструється активність такої змішаної порції гілочок, а на нижній — активність експіраторного м'яза. На електрограмі I зареєстровано природне дихання — видно, що під час видиху імпульсує аферентна гілочка діафрагмального нерва від експіраторного механорецептора діафрагми. На електрограмах II—V наведені записи через різні строки після введення (у черевну порожнину) тубокурарину (1,5 мг/кг), — видно, що активність експіраторних м'язів зменшується і, нарешті зникає зовсім, водночас активність аферентних гілочок діафрагмального нерва триває з тією ж інтенсивністю і навіть посилюється, незважаючи на відсутність експірації. Крім того, з'являється і поступово посилюється, відповідно до фази інспірації (у цьому випадку — мнимой, оскільки дихальні м'язи паралізовано) активність еферентних гілочок — їх потенціали протилежного напрямку. Потенціали починають слабшати лише на 15-й хвилині після введення тубокурарину завдяки глибокій гіпоксії. В кінці рисунка подані гістограми цього досліду.

Отже, при поступовому розвитку тубокураринового паралічу дихальних м'язів аферентна імпульсація від них не тільки не зникає, а дещо й посилюється; тому не може зникнути і фазова діяльність. Але в організмі є лише один тип механорецепторів, здатних генерувати сигнали у відсутності його природного подразника — це м'язове веретено. Такий рецептор генерує сигнали не тільки при природному розтягненні відповідного м'яза, але й під впливом імпульсації від гамма-еферентних нейронів. З досліду видно, що при повному тубокурариновому паралічі дихальних м'язів імпульсація м'язових веретен діафрагми триває (під впливом відповідних гамма-еферентних нейронів), зберігаючи фазовий характер. Це свідчить про існування механорецептивних рефлексів і зворотних негативних і позитивних зв'язків також в гамма-системі дихального центра. Ці дослідження підтверджують думку, висловлену свого часу Сергієвським [5] про збереження аферентних впливів на дихальний центр при курариновому паралічі. З іншого боку.

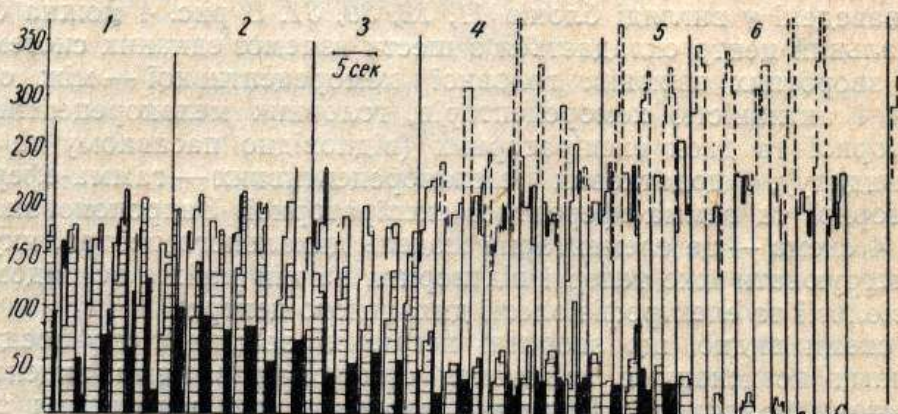
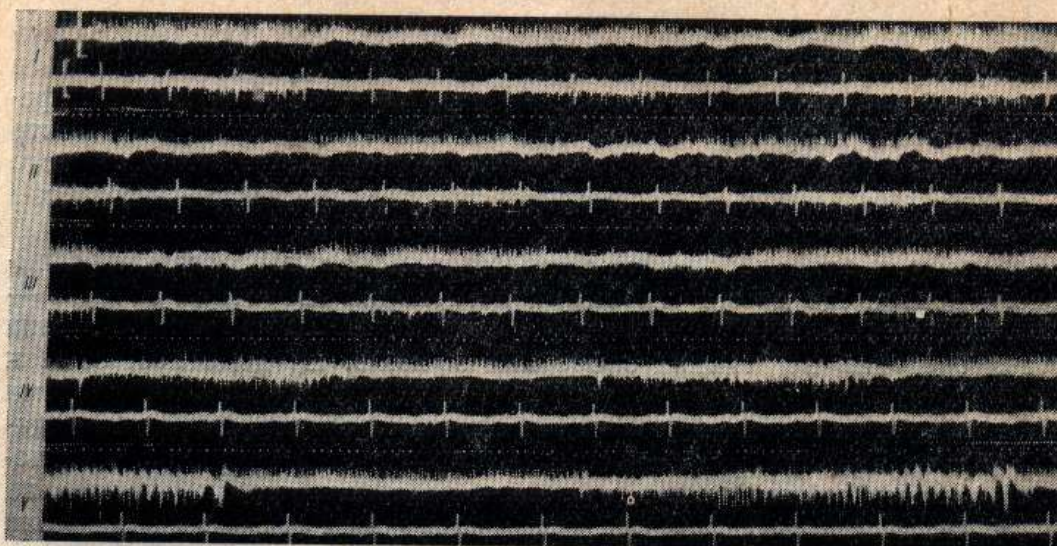


Рис. 6. Динаміка при тубокурариновому паралічі потенціалів м'язового веретена діафрагми, що реагує на розтягнення її під час видиху.

Верхній канал — гілочка діафрагмального нерва з аферентними (від м'язових веретен) і еферентними волокнами. Нижній канал — експіраторний (внутрішній міжреберний) м'яз. Калібровка на верхньому каналі — 100 мкв, на нижньому — 500 мкв. I — потенціали при нормальному диханні; II — потенціали через 4 хв після введення тубокурарину; III — те саме через 10 хв (значно зменшилась активність експіраторного м'яза); IV — те саме через 12 хв (активність експіраторного м'яза зникла — дихальні рухи припинились, але фазова імпульсація м'язових веретен триває; крім того, у зв'язку з сильним збудженням дихального центра з'являється і посилюється імпульсація еферентних, вірогідно, гамма-еферентних волокон — їх потенціали на відміну від потенціалів аферентних волокон спрямовані вниз); V — те саме через 14 хв після введення тубокурарину. На гістограмі показана динаміка частоти потенціалів під час цього дослідження. Незаштриховані стовпці — потенціали м'язових веретен діафрагми, що реагують на видих; стовпці з поперечною штриховкою — потенціали експіраторних м'язів; пунктиром позначені потенціали еферентних волокон. По вертикалі — частота потенціалів: I — при нормальному диханні, 2 — через 4 хв після введення тубокурарину, 3 — через 8 хв, 4 — через 10 хв, 5 — через 12 хв, 6 — через 14 хв після введення тубокурарину.

вони дозволяють висловити деякі міркування порядку гіпотези щодо цього факту.

Сучасне пояснення фазової діяльності дихального центра, що триває після настання тубокураринового паралічу, полягає в припущенні існування пневмотаксичного центра, який після припинення механорецепції, ніби бере на себе керування автоматизмом бульбарних дихальних нейронів. Наведені дослідження дають можливість пояснити цей факт інакше — збереженням аферентної імпульсації м'язових веретен

під впливом гамма-еферентних нейронів, які збуджуються імпульсами від хеморецепторів (залишається неясним, чи ці імпульси передаються на гамма-еферентні нейрони безпосередньо, або через бульбарні еферентні дихальні нейрони). Отже, так званий пневмотаксичний центр стає, по суті, зайвим у системі регуляції дихання, а пояснювані його дією явища зумовлюються взаємодією бульбарних хеморецептивних і дихальних нейронів з гамма-еферентними нейронами.

Все це дозволяє доповнити схему функціональної організації дихального центра ще двома системами негативних зворотних зв'язків — системою інспіраторних гамма-еферентних і системою експіраторних гамма-еферентних негативних зворотних зв'язків. Ці додаткові зв'язки мають таку ж природу, як і головні, тобто існують між імпульсами від м'язових веретен та імпульсами від хеморецепторів, що передаються (прямо або посередньо) на гамма-еферентні нейрони. Такі додаткові системи зв'язків діють при екстремальних умовах — не тільки після тубокураринового паралічу, але й при інших посиленних потребах організму в газообміні, тобто при всіх формах фізіологічної або патологічної дихальної недостатності. Ці додаткові зворотні зв'язки на рис. 4 наведені у вигляді блоків 11, 12, 30, 31. З рис. 4 можна бачити, що дихальний центр складається з шести взаємоз'єднаних систем негативних зворотних зв'язків: головної хеморецептивної — між об'ємом дихання і активністю хеморецепторів, головних механорецептивних — інспіраторної та двох експіраторних (відповідно пасивному та активному видиху), додаткових механорецептивних — гамма-еферентної інспіраторної та гамма-еферентної експіраторної. Запропонована нами на рис. 4 схема — це елементарна модель дихального центра, яку можна сконструювати вже тепер і відтворити на ній майже всі відомі факти з фізіології та електрофізіології дихального центра.

Із схеми видно, що зворотні негативні зв'язки тісно поєднані із зворотними позитивними зв'язками, створюючи з ними акцептор дії для системи вентиляції. Водночас кожен з цих негативних зв'язків об'єднує в собі два відомих дихальних рефлекси — хемо- і механорецептивні рефлекси (маючи різні органи сприймання на периферії, ці рефлекси перехрещуються в двох точках і таким чином взаємодіють один з одним).

Звичайно, наведена схема хоч і базується на фактах, є значною мірою здогадною — оскільки залишається остаточно недоведеним припущення про виключно синаптичний (тобто — через хеморецептори) в нормальних умовах механізм впливу газового стану крові на активність бульбарних еферентних дихальних нейронів.

Але вона пояснює багато фактів, і якщо буде остаточно доведене згадане вище припущення, це вирішить у принципі проблему автоматизму і функціональної організації дихального центра. Може йтися про з'ясування проблеми лише в принципі, оскільки багато спеціальних питань внутрішньої організації дихального центра залишаться на майбутнє. Але принципове розв'язання цієї проблеми якраз і дає можливість провадити далі експерименти більш цілеспрямовано і найкоротшим шляхом.

Література

1. Дорошук В. П. — Патол. фізіол. и експер. терапия, 1967, II, 4, 48.
2. Дорошук В. П. — Физиол. журн. СССР, 1968, 6, 704.
3. Кедр-Степанова И. А. — В кн.: Модели структурно-функц. организ. некоторых биол. систем, М., 1966, 160.
4. Маршак М. Е. — Регуляция дыхания у человека, М., 1961.
5. Сергиевский М. В. — Дыхательный центр млекопитающих животных, М., 1950.

6. Франкштейн С. И., Сергеева З. Н.— Саморегуляция дыхания в норме и патол., М., 1966.
7. Bogue J., Stella G.— J. Physiol., 1935, 83, 459.
8. Brauer J.— Sitzb. Acad. Wiss., 1868, 58, 909 (цит. за [6]).
9. Breckenridge C., Hoff H.— Am. J. Physiol., 1963, 178, 521.
10. Chalazonitis N.— Ann. N. Y. Acad. Scie., 1963, 2, 451.
11. Euler C., Lilyestrand G., Zotterman G.— Scand. Arch. Physiol., 1939, 83, 132.
12. Euler C., Söderberg U.— J. Physiol., (Lon.), 1952, 118, 4, 545.
13. Hering E.— Sitzb. Acad. Wiss., 1868, 57, 909 (цит. за [6]).
14. Hoff H., Breckenridge C.— J. Neurophysiol., 1952, 15, 47.
15. Lumsden T.— J. Physiol., 1923/1924, 57, 6, 354.
16. Marckwald M.— Ztschr. Biol., 1886, 23, 149 (цит. за [3]).
17. Saaman A., Stella G.— J. Physiol., 1935, 85, 309.
18. Salmoiraghi G., Burns B.— J. Neurophysiol., 1960, 23, 1, 14.
19. Salmoiraghi G., Burns B.— J. Neurophysiol., 1960, 23, 1, 1.
20. Winterstein N.— Pflüg. Arch. ges. Physiol., 1911, 138, 159.

Надійшла до редакції
31.X 1968 р.

К ПРИРОДЕ АВТОМАТИЗМА И ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ ОРГАНИЗАЦИИ ДЫХАТЕЛЬНОГО ЦЕНТРА

В. П. Дорошук

Институт физиологии им. А. А. Богомольца АН УССР, Киев

Резюме

На основании данных, полученных в эксперименте с помощью искусственного дыхания и воспроизведения состояния гипоксического апноэ (при регистрации электрической активности дыхательных мышц, веточек блуждающего и диафрагмального нервов и бульбарных дыхательных нейронов) обоснована элементарная схема функциональной организации дыхательного центра и изложены доказательства природы его автоматизма. Установлено наличие в дыхательном центре шести взаимосвязанных систем обратных отрицательных связей, при этом исходной информацией, используемой для их функционирования, является информация от хеморецепторов, которая в виде возбуждающих импульсов поочередно передается то на бульбарные эфферентные (в том числе — гамма-эфферентные) инспираторные, то на бульбарные эфферентные экспираторные нейроны. Функцию переключателя (триггера) выполняют при этом импульсы от механорецепторов, тормозящие (при определенной частоте) переход информации на нейроны одной популяции и облегчающие переход ее на нейроны другой популяции. Представленная схема позволяет моделировать большинство фактов физиологии и электрофизиологии дыхательного центра.

ON NATURE OF AUTOMATISM AND FUNCTIONAL ORGANIZATION OF RESPIRATORY CENTRE

V. P. Doroshchuk

The A. A. Bogomoletz Institute of Physiology, Academy of Sciences, Ukrainian SSR, Kiev

Summary

On the basis of the experimental data, an elementary scheme of functional organization of the respiratory centre is substantiated and argumentation of the nature of its automatism are given. The presence of six interdependent systems of negative feedbacks is established in the respiratory centre; the initial information used for their functioning is information from chemoreceptors which as stimulating impulses are by turns transferred either to the bulbar efferent inspiratory (including gamma-efferent) neurons or to the bulbar efferent expiratory ones. Impulses from the mechano-receptors perform the function of a switch (trigger). The presented scheme permits a great number of facts in physiology and electrophysiology of the respiratory center to be modelled.