

УДК 612.216+612.22

Влияние гиперкапнии и медикаментозного наркоза на фазы дыхательного цикла у кроликов

Н. З. Ключева, О. А. Филько

Ранее считалось [6, 8], что в основе правильной смены вдоха и выдоха лежит тормозное взаимодействие двух групп инспираторных нейронов R_α и R_β , расположенных в области ядра одиночного пучка. С открытием новых типов дыхательных нейронов (позднеинспираторных и постинспираторных в позаобоюдном ядре) представления о происхождении центрального дыхательного ритма усложнились. Richter и сопр. [13, 14] предложили трехфазную теорию дыхательного ритмогенеза. Первая фаза — вдох — начинается нарастанием центральной инспираторной активности, сопровождающейся сокращением соответствующих мышц и поступлением воздуха в легкие, а заканчивается мощным, но кратковременным позднеинспираторным торможением. Вторая, постинспираторная фаза — пассивный выдох — совпадает со временем разряда соответствующего пула нейронов, постепенным затуханием активности в диафрагмальном и наружных межреберных нервах и мышцах, а также пассивным (за счет эластических сил легкого) спадением легких. Третья фаза — активный выдох — начинается разрядом экспираторных нейронов, за которым следует торможение всех других дыхательных нейронов и активация экспираторных мышц, обеспечивающих дополнительное (по отношению к обычному, обусловленному эластической тягой) спадению легких. Все три фазы, как было показано Richter, хорошо различимы на нейрограмме диафрагмального нерва и миограмме диафрагмы, так как между инспираторными нейронами, локализованными в области ядра одиночного пучка, и диафрагмальными мотонейронами существуют моносинаптические контрлатеральные связи [7].

Ранее [2] мы исследовали динамику трех фаз дыхательного цикла при линейном нарастании гиперкапнического стимула у наркотизированных кошек. Оказалось, что рост гиперкапнии сопровождался усилением и укорочением как вдоха, так и выдоха, в то время как пассивный выдох существенно не менялся.

Известно, что медикаментозный наркоз меняет соотношение между инспираторными и экспираторными дыхательными единицами в продолговатом мозгу и в структурах варолиевого моста [5, 9], что может влиять на функциональные связи между нейронами, обеспечивающими протекание той или иной фазы дыхательного цикла. Поэтому мы провели эксперименты на бодрствующих кроликах с заранее имплантированными в диафрагму электродами, а также на кроликах, наркотизированных нембуталом. Динамику трех фаз дыхательного цикла исследовали у бодрствующих животных при дыхании нормо- и гиперкапнической смесью, а также у наркотизированных кроликов в сопоставлении с бодрствующими.

Методика

Опыты проведены на 17 бодрствующих (первая группа) и 21 наркотизированных (вторая группа) нембуталом (40 мг/кг), введенном внутривенно, кроликах. Животным первой группы за неделю до опыта в диафрагму вшивали два электрода из манганиновой проволоки в лаковом покрытии диаметром 200 мкм. Местом отведения служили

участки длиной 1 мм, очищенные от изолирующего покрытия. Для улучшения фиксации электрода в мышце справа и слева от зачищенного места на проволоке завязывали специальные петли, за которые он атравматической иглой пришивался к диафрагме. Свободные концы проволоки выводили на голову животного в соединительную фишку из фторопласта. Животным второй группы аналогичную операцию производили в день опыта, кроме того, у части из них аналогичные электроды вшивали в наружные межреберные мышцы.

Миограмму дыхательных мышц регистрировали и обрабатывали ранее описанным методом [2], анализировали огибающую миограммы и скорость изменения огибающей. Вдох характеризовали максимальным отклонением огибающей ($\text{ИАДМ}_{\text{пик}}$), а также средней ($\text{ИАДМ}/T_I$) и максимальной ($d\text{АН}/dt_{\text{макс}}$) скоростями ее нарастания. Длительность вдоха (T_I) определяли как время нарастания огибающей вплоть до ее резкого снижения. Максимальная скорость снижения огибающей ($-d\text{АН}/dt_{\text{макс}}$) отражала интенсивность позднеинспираторного торможения, время снижения огибающей — длительность постинспираторной фазы (T_{PI}), а экспираторная пауза на ЭМГ диафрагмы — длительность активного выдоха (T_B). Определяли также длительность всего дыхательного цикла (T_T).

У животных третьей группы (бодрствующие кролики) исследовали реакцию на гиперкапнию ($n=8$). Животное (с предварительно вживленными электродами) помещали в камеру вместимостью 360 л, снабженную терморегулирующим устройством. Исследуемые параметры регистрировали после дыхания воздухом и гиперкапнической (6 % CO_2 в воздухе) смесью в течение 3 мин.

Все данные обрабатывали статистически. Достоверность различия параметров при нормо- и гиперкапнии, а также при бодрствовании и наркозе определяли по критерию Стьюдента — Фишера.

Результаты и их обсуждение

В табл. 1 представлены параметры дыхательного цикла бодрствующих кроликов при дыхании нормо- и гиперкапнической смесями. Гиперкапния вызывала повышение максимального уровня и максимальной ско-

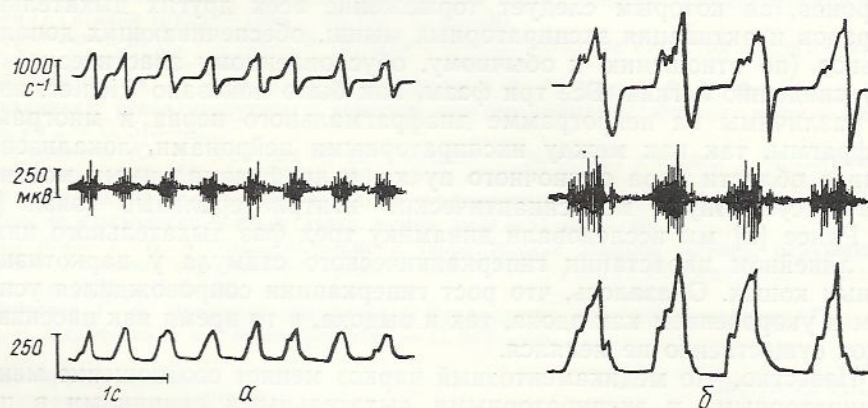


Рис. 1. Электромиограмма (ЭМГ) диафрагмы бодрствующих кроликов:

а — нормокапния; б — гиперкапния, P_{CO_2} — 46 мм рт. ст. (61,3 гПа). На этом и последующих рисунках по середине — ЭМГ внизу — запись ее огибающей, сверху — запись скорости изменения огибающей.

рости нарастания активности диафрагмы. Средняя скорость существенно не менялась. Длительность вдоха увеличивалась более чем в 1,5 раза. Еще более выражено увеличивалось позднеинспираторное торможение (максимальная скорость снижения огибающей). Выявлялась тенденция к удлинению постинспираторной фазы и активного выдоха. Достоверно удлинялся весь дыхательный цикл. Миограмма диафрагмы бодрствующего животного при дыхании нормо- (а) и гиперкапнической (б) смесью показана на рис. 1.

В табл. 2 приведены параметры дыхательного цикла бодрствующих и наркотизированных кроликов. Нембуталовый наркоз резко снижал максимальный уровень и особенно сильно среднюю скорость на-

растания огибающей миограммы диафрагмы, в то время как вдох удлинялся почти в 1,5 раза. Не обнаружены достоверные изменения максимальной скорости нарастания, интенсивности позднеинспираторного торможения и длительности постинспираторной фазы. Длительность активного выдоха возросла более чем в 5 раз, а всего дыхательного цикла (главным образом, за счет фазы активного выдоха) — более чем в 3 раза. Миограмма диафрагмы бодрствующего (а) и наркотизированного (б) кроликов показана на рис. 2.

В настоящее время известно [3, 4], что нейроны R_{α} и нейроны R_{β} , ранее считавшиеся проприобульбарными, посылают свои аксоны не только к мотонейронам диафрагмы, но и к мотонейронам наружных меж-

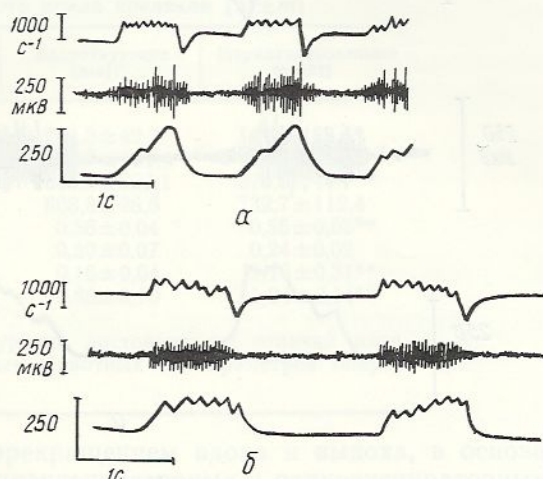


Рис. 2. Электромиограмма диафрагмы бодрствующих (а) и наркотизированных (б) кроликов.

реберных мышц. Поэтому можно предположить, что динамика миограммы наружных межреберных мышц должна совпадать с трехфазным изменением активности диафрагмы. Однако оказалось, что у наркотизированных кроликов нарастание активности наружных межреберных мышц заканчивается раньше, а постинспираторное снижение ее происходит более полого, чем в диафрагме (рис. 3). Такое различие может быть связано со структурно-функциональными особенностями дыхательных мотонейронов грудных отделов спинного мозга, которые получают дополнительные проекции от нейронов коры мозжечка и больших полушарий и сложным образом взаимодействуют с экспираторными мотонейронами тех же сегментов [1]. Оказалось, что у бодрствующих кроликов в ответ на гиперкапнию развивается видоспецифическая

Таблица 1. Влияние гиперкапнии (P_{CO_2} составляет 46 мм рт. ст. или 61,3 гПа) на параметры дыхательного цикла ($M \pm m$) бодрствующих кроликов ($n=8$)

Параметры	Нормокапния (контроль)	Гиперкапния*
ИАДМ ^{пик} , 1	361,2±93,3	887,2±380,0 (188,0±29,9**)
dАДМ/dt _{макс} , c ⁻¹	1297,2±373,1	2723,8±1023,9 (186,5±21,5**)
ИАДМ/T _I , c ⁻¹	1743,0±562,1	2336,3±830,6 (124,7±15,5)
—dАДН/dt _{макс} , c ⁻¹	816,0±218,2	2333,2±879,1 (247,2±37,9**)
T _I , c	0,29±0,01	0,45±0,07* (165,2±13,7**)
T _{PI} , c	0,31±0,09	0,45±0,08 (146,4±25,3)
T _E , c	0,15±0,08	0,26±0,09 (121,1±18,5)
T _T , c	0,73±0,20	1,17±0,20 (162,3±15,1**)

* В этой графе под абсолютными значениями параметров в скобках приведены относительные значения (% контроля), определенные парным методом. ** Достоверное (с уровнем $P < 0,05$) отличие от контроля.

реакция, связанная с урежением, а не учащением дыхания (такой же эффект наблюдали Maskrey и Nicol [12]). Усиление генерирования центральной инспираторной активности и сопутствующее ему увеличение дыхательных объемов в данном случае сопровождается не укороче-

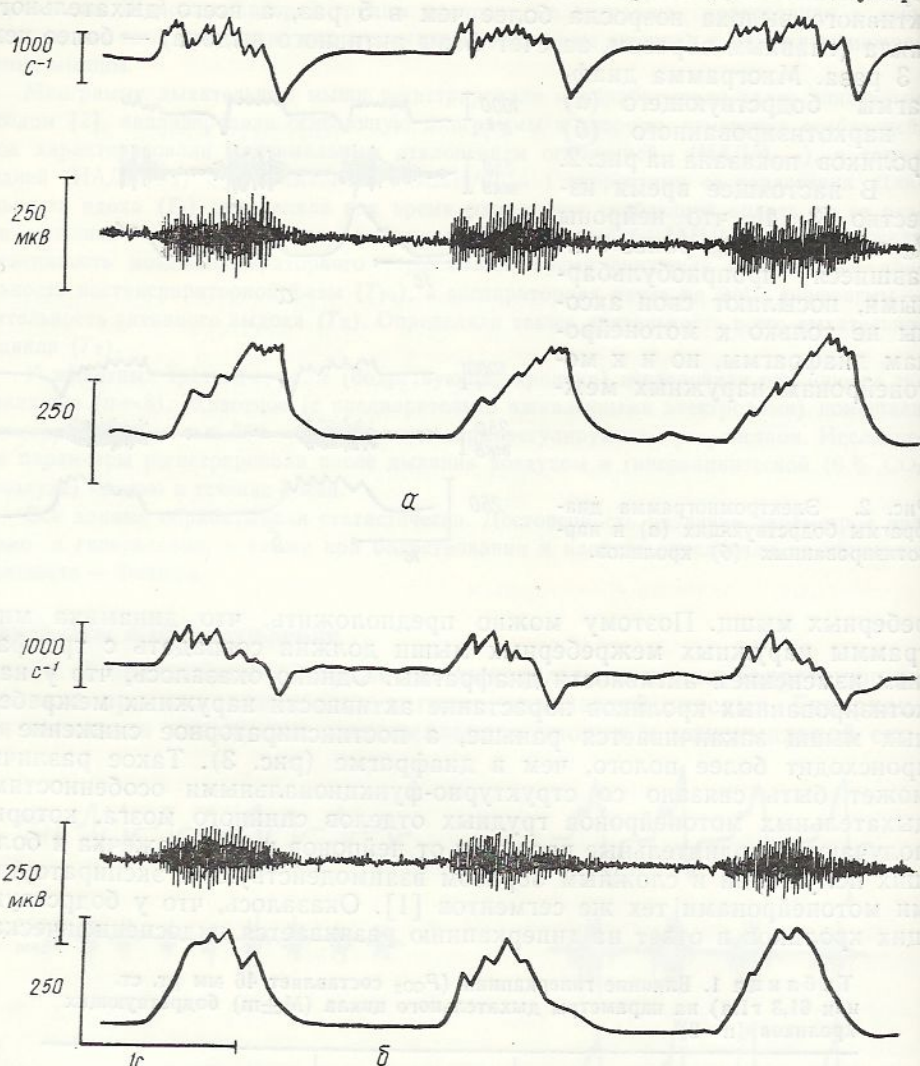


Рис. 3. Электромиограмма диафрагмы (а) и межреберных мышц (б) наркотизированных кроликов.

чением, а удлинением вдоха и выдоха. Можно предположить, что у бодрствующих кроликов на фоне гиперкапнии отсутствует проэкспираторное влияние рецепторов растяжения легких и проинспираторное влияние ирритантных рецепторов. Это подтверждает и тенденция к удлинению постинспираторной фазы, так как мы обнаружили, что у наркотизированных кошек выключение афферентной системы легких значительно удлиняет эту фазу [2].

Итак, у бодрствующих кроликов гиперкапния одновременно усиливает генерирование центральной инспираторной активности и отодвигает момент включения механизмов прекращения вдоха и выдоха. У наркотизированных кроликов (по сравнению с бодрствующими) резко угнетается генерирование центральной инспираторной активности, а также удлинение вдоха и особенно активного выдоха. Длительность постинспираторной фазы и интенсивность позднеинспираторного торможения при этом не меняется. Меньшая устойчивость к действию нем-

буталовой анестезии инспираторных нейронов продолговатого мозга подтверждается и другими авторами [9, 10].

Таким образом, у кроликов гиперкапния и наркоз разнонаправленно влияют на генератор центральной инспираторной активности, но однонаправленно — на механизмы, обеспечивающие смену дыхательных

Т а б л и ц а 2. Влияние медикаментозного наркоза на параметры дыхательного цикла кроликов ($M \pm m$)

Параметры	Бодрствующие (n=17)	Наркотизированные (n=21)
ИАДМ _{шик} , l	244,3 ± 42,3	144,9 ± 23,5*
dАДМ/dt _{макс} , с ⁻¹	920,9 ± 191,4	847,2 ± 156,6
ИАДМ/T _I , с ⁻¹	1080,0 ± 297,1	270,9 ± 45,7**
-dАДН/dt _{макс} , с ⁻¹	608,8 ± 98,6	732,7 ± 112,4
T _I , с	0,36 ± 0,04	0,55 ± 0,03**
T _{PI} , с	0,30 ± 0,07	0,24 ± 0,02
T _E , с	0,16 ± 0,04	1,16 ± 0,31**
T _T , с	0,80 ± 0,10	1,94 ± 0,14**

* $P < 0,05$; ** $P < 0,01$ (уровни достоверности отличий параметров наркотизированных животных от параметров бодрствующих).

фаз. Процессы, связанные с прекращением вдоха и выдоха, в основе которых лежит активность позднейнспираторных и раннейнспираторных нейронов позаободного ядра [11] соответственно значительно меньше связаны с процессами, вызывающими генерирование центральной инспираторной активности, чем это считали ранее [6, 8].

THE EFFECT OF HYPERCAPNIA AND MEDICAMENTAL ANESTHESIA ON THE RESPIRATORY CYCLE PHASES IN RABBITS

N. Z. Klyueva, O. A. Filko

Hypercapnia in conscious rabbits increases the central inspiratory activity and duration of inspiration, postinspiratory phase and active expiration. Nembutal anesthesia strongly depresses the central inspiratory activity, with significant lengthening of inspiration and active expiration. These factors produce different reactions of the central inspiratory activity and similar changes in the inspiratory and expiratory duration. Thereby it is suggested that respiratory phase-switching mechanisms less depend on the generator of the central inspiratory activity, as it has been supposed earlier.

I P. Pavlov Institute of Physiology,
Academy of Sciences of the USSR, Leningrad

1. Кедер-Степанова И. А. О дыхательных нейронах // Физиология дыхания. — Л.: Наука. — С. 218—256.
2. Ключева Н. З., Филько О. А. Влияние гиперкапнического стимула на постинспираторную фазу дыхательного цикла у наркотизированных кошек // Физиол. журн. СССР. — 1985. — 71, № 10. — С. 1258—1263.
3. Averil D. B., Cameron W. E., Berger A. J. Monosynaptic excitation of dorsal medullary respiratory neurons by slowly adapting pulmonary stretch receptors // J. Neurophysiology. — 1984. — 52, N 4. — P. 771—785.
4. Berger A. J. Dorsal respiratory group neurons in the medulla of cat: spinal projections, responses to lung inflation and superior laryngeal nerve stimulation // Brain Res. — 1977. — 135. — P. 231—254.
5. Biachi A. L., Barillot J. C. Effect of anesthesia on activity patterns of respiratory neurons // Regulation of respiration during sleep and anesthesia. — New York; London. — 1978. — P. 17—22.
6. Bradley G. W. Control of breathing pattern // Int. Rev. Physiol. Respirat. Physiol. — 1977. — 2. — P. 185—217.
7. Cohen M. I., Feldman J. L. Discharge properties of dorsal medullary inspiratory neurons; relation to pulmonary afferent and phrenic efferent discharge // J. Neurophysiol. — 1984. — 51, N 4. — P. 753—766.
8. Euler C. von. The functional organization of the phase-switching mechanisms // Fed. Proc. — 1977. — 36, N 10. — P. 2375—2380.

9. Hugelin A. Regulation effects of nembutal anesthesia on brain stem respiratory neurons // Regulation of respiration during sleep and anesthesia.— New York; London, 1978.— P. 5—15.
10. Karczewski W. A., Budzinska K., Naslonska E. et al. Rate of rise of inspiration at various levels of CNS excitability // Ibid.— P. 23—33.
11. Long S. E., Duffin J. The medullary respiratory neurons: a review // Can. J. Physiol. Pharmacol.— 1984.— 62.— P. 161—182.
12. Maskrey M., Nichol S. C. The respiratory frequency response to carbon dioxide inhalation in conscious rabbits // J. Physiol.— 1980.— 301.— P. 49—58.
13. Richter D. W. Generation and maintenance of the respiratory rhythm // J. Exp. Biol.— 1982.— 100, N 1.— P. 93—108.
14. Richter D. W., Ballantyne D. A three-phase theory about the basic respiratory pattern generator // Central neurone environment control in system of breathing.— Berlin, 1983.— P. 164—175.

Институт физиологии им. И. П. Павлова
АН СССР, Ленинград

Поступила 31.03.86

УДК 616.24:616.015.6.001.6

Сурфактантная система легкого у крыс с дефицитом витамина А

О. А. Яковлева

Механизмы физиологической регуляции сурфактантной системы легкого связаны с участием нейро-эндокринных медиаторов, интенсивностью кровотока в легком, поступлением к нему предшественников сурфактантов, клеточными реакциями фагоцитоза и действием других экзо- и эндогенных факторов. В ряду последних такие важные факторы-нутриенты, как жирорастворимые витамины, не упоминаются. Между тем знание механизмов влияния витаминов на сурфактанты легкого порождает потенциальную возможность целенаправленного корректирующего восстановления этой системы в патологических условиях.

Формирование сурфактантов легкого в альвеолоцитах II типа представляет собой ступенчатый процесс, включающий синтез липидов и белков в мембранах эндоплазматического ретикулума, транспорт их по комплексу Гольджи, накопление в ламеллярных тельцах цитоплазмы и секрецию на альвеолярную поверхность с помощью белка-носителя (выведение по мерокриновому типу). Эти последовательные этапы осуществляются с участием плазматической мембраны и мембраны внутриклеточных органелл. Логично предположить, что мембранотропные средства могут регулировать физиологическое состояние сурфактантной системы легкого. Учитывая биологические функции витамина А, в частности его участие в росте и дифференцировке эпителиальных структур, влияние на иммунологический статус, секрецию слизи, первичным объектом действия витамина считают биологические мембраны. На них он оказывает модифицирующее влияние, выполняя роль эффекторного регулятора структуры и функции мембран [1, 6, 11]. Моделирование различной обеспеченности витамином А, следовательно, можно рассматривать как доступный инструмент для изучения метаболизма мембранных белково-липидных комплексов сурфактантов легкого. Отсутствие данных о влиянии витамина А на сурфактантную систему побудило нас провести экспериментальное исследование с целью изучить влияние дефицита витамина А на секрецию поверхностно-активных веществ в легком.

Методика

Эксперименты проведены на 70 крысах-самцах линии Вистар, исходная масса тела которых составляла 60—80 г. В контрольную группу входило 35 (из 70) животных. Экспериментальный А-гиповитаминоз вызывали содержанием крыс в течение 10—12 нед на полусинтетической диете, лишенной ретинола [7]. Декапитацию крыс проводили под