

Тихомирова Л.Н., Сафина Н.Ф., Тараканов И.А.

Роль опиоидергической и ГАМКергической систем в регуляции механочувствительности дыхательной системы у крыс

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии», 125315, Москва, ул. Балтийская, д. 8

В опытах на наркотизированных беспородных белых крысах-самцах исследовали изменение чувствительности механорецепторного контура дыхательной системы под действием агониста опиоидных рецепторов морфина и агониста ГАМК-рецепторов фенибута. Двусторонняя перерезка блуждающих нервов, произведенная через 30 мин после системного введения морфина вызывает выраженное нарушение дыхательного ритма, а на фоне фенибута — существенных изменений ритма или показателей вентиляции легких не выявлено. Активация опиоидных рецепторов морфином не оказывает существенного влияния на работу механорецепторного контура регулирования дыхательного ритма, и перерезка блуждающих нервов на этом фоне увеличивает вероятность возникновения нарушений дыхательного ритма. Активация ГАМКергической системы фенибутом существенно ослабляет влияние механорецепторного контура на регуляцию дыхательных параметров, вплоть до эффекта «центральной ваготомии», то есть до полного отсутствия изменений характера дыхания в ответ на пересечение блуждающих нервов.

Ключевые слова: опиоидергическая система; морфин; ГАМКергическая система; фенибут; механорецепторы дыхательных путей и легких; крыса.

Для цитирования: Патологическая физиология и экспериментальная терапия. 2015; 59(4): 26-29.

Tikhomirova L.N., Safina N.F., Tarakanov I.A.

The role of opioidergic and GABAergic systems in the mechanosensitivity regulation of the respiratory system in rats

Federal State Budgetary Scientific Institution «Institute of General Pathology and Pathophysiology», Baltiyskaya str., 8, Moscow, 125315, Russia

In anaesthetized white outbred male rats we investigated the change of respiratory mechanoreceptors sensitivity to morphine and phenibut. Bilateral transection of the vagus nerves causes a severely slowdown of respiratory rate in 30 minutes after the systemic administration of morphine, however after administration of phenibut the respiratory rate and other respiration parameters have not changed significantly. It means that the activation of opioid receptors by morphine does not significantly affect the function of the respiratory mechanoreceptor control loop, and transection of the vagus nerves on this background increases the probability of respiratory rhythm disorders. Activation of GABAergic system by phenibut significantly weakened the impact of the regulating contour of the respiratory mechanoreceptor on breathing parameters, up to effect of «central vagotomy»: that is, to no changes in respiratory parameters after cutting the vagus nerves.

Keywords: opioidergic system, morphine, GABAergic system, phenibut, airways and lungs mechanoreceptors, rat.

For citation: *Patologicheskaya fiziologiya i eksperimental'naya terapiya*. 2015; 59(4): 26-29.

For correspondence: Tarakanov I.A., e-mail: beta003@rambler.ru

Тяжелые нарушения дыхательного ритма, встречающиеся в клинической практике, обычно обусловлены ишемией и гипоксией мозга [1]. Вследствие продолжительной гипоксии и ишемии мозга изменяется метаболизм нейронов и глии, что приводит к выделению и накоплению в нервной ткани большого количества тормозных нейромедиаторов. Особое место

среди медиаторов гипоксического метаболизма занимает ГАМК и эндогенные опиоиды, активно участвующие в центральной регуляции дыхательного ритма [1—3] и боли [4].

Дыхательная система содержит два основных контура регулирования: хеморецепторный и механорецепторный [5]. Контур механорецепторного регулирования

ния включает эфферентные пути, дыхательные мышцы, вентиляторный аппарат, механорецепторы легких и мышц, афферентные (механочувствительные) пути и замыкается через дыхательный центр [5].

Для нормальной регуляторной деятельности дыхательному центру необходима афферентная информация от рецепторов входящих в цепи обратной связи, следящие за выполнением дыхательных движений. Контроль над механическими показателями легочной функции осуществляют главным образом механорецепторы легких, которые являются основными чувствительными элементами механорецепторного контура [6, 7]. Импульсация от нескольких типов механорецепторов легких и дыхательных путей поступает в дыхательный центр по блуждающим нервам. В связи с этим возникает вопрос, как в условиях дополнительной активации ГАМК- и опиоидергической систем изменяется деятельность механорецепторного контура регуляции. В задачу данного исследования входила сравнительная оценка значения ГАМКергической и опиоидергической систем в передаче информации от механорецепторов легких и дыхательных путей к нейронам дыхательного центра.

Методика

Эксперименты проводили на 44 беспородных белых крысах самцах массой 350—500 г, наркотизированных пентобарбиталом натрия (50 мг/кг внутрибрюшинно). Температуру тела поддерживали в интервале 37,5—38,5°C с помощью инфракрасной лампы.

Использовали свежеприготовленные растворы фенибута (10% раствор) (неспецифического ГАМК-агониста) и морфина (1% раствор) (агониста μ -опиоидных рецепторов) в дистиллированной воде. Раствор фенибута представлял собой субстанцию с наполнителем, поэтому его вводили внутрибрюшинно в дозе 400 мг/кг. Морфин вводили внутривенно в дозе 10 мг/кг.

Минутный объем дыхания (МОД), частоту дыхания (ЧД) и пневмотахограмму регистрировали с помощью блока для измерения параметров дыхания на полиграфе МХ-01 (Россия) в условиях ВТРС. Системное артериальное давление (АД) и частоту сердечных сокращений (ЧСС) регистрировали посредством катетера, введенного в бедренную артерию и присоединенного к тензометрическому датчику давления МХ-01. Для регистрации внутрипищеводного давления в пищевод вводили катетер с эластичным баллончиком на конце, заполненным водой, который присоединяли к датчику низкого давления МХ-01. Давление в системе устанавливали таким образом, чтобы во время пассивного выдоха оно составляло 0 мм рт.ст. Все показатели регистрировали на чернильном самописце Н3031-6 (Россия). Полученные результаты обрабатывали статистически с помощью *t*-критерия Стьюдента, достоверным считали отличие при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

В качестве контроля для сравнения была поставлена серия экспериментов, в которой двустороннюю ваготомию производили у крыс без каких-либо дополнительных воздействий (табл. 1). У таких животных пересечение блуждающих нервов приводило к первоначальному значительному (в 1,5—2 раза) снижению ЧД, которое компенсировалось одновременным углублением дыхательных движений, так что вентиляция легких практически не менялась. В дальнейшем, через 5—10 мин, начиналось восстановление прежнего характера дыхательных движений, и через 30 мин параметры дыхания возвращались к исходным значениям. Параметры системного кровообращения — частота сердечных сокращений и среднее артериальное давление практически не изменялись, проявляя лишь слабую тенденцию к повышению.

С целью определения влияния активации опиоидергической системы на передачу механорецепторной афферентации от рецепторов дыхательных путей и

Таблица 1

Показатели внешнего дыхания у крыс после двусторонней ваготомии в контрольных условиях ($n = 15$) ($M \pm m$)

Показатель	Время после ваготомии, мин						
	0	1	3	5	10	15	30
МОД, мл/мин	21,5 ± 0,9	23,8 ± 1,2	20,8 ± 1,1	20,5 ± 1,0	21,2 ± 1,1	22,0 ± 1,1	24,3 ± 1,0
ЧД, мин ⁻¹	66,0 ± 2,0	41,2 ± 2,1 $p < 0,001$	54,0 ± 3,2 $p < 0,01$	58,2 ± 3,0 $p < 0,05$	62,3 ± 2,7	62,7 ± 2,5	64,5 ± 1,8
ДО, мл	0,33 ± 0,02	0,62 ± 0,05 $p < 0,001$	0,42 ± 0,05	0,38 ± 0,04	0,36 ± 0,03	0,36 ± 0,03	0,38 ± 0,02

Примечание. Здесь и в табл. 2, 3 указана достоверность изменений параметра после двусторонней ваготомии по сравнению с исходной величиной. Обозначения: МОД (минутный объем дыхания — показатель вентиляции легких); ЧД (частота дыхания); ДО (дыхательный объем — глубина дыхательных движений).

легких к дыхательному центру, производили двустороннюю ваготомию через 30 мин после введения морфина. Морфин угнетал вентиляцию легких — величина МОД снижалась в среднем на 30%, однако явных нарушений дыхательного ритма при данной дозе морфин не вызывал. Так же, как и у контрольных животных, наблюдали резкое снижение ЧД сразу после перерезки блуждающих нервов, а затем возникали хорошо выраженные нарушения дыхательного ритма в виде периодического апнейстического дыхания с задержками на вдохе. Несмотря на столь значительное (в 2 раза, см. табл. 2) снижение ЧД, легочная вентиляция (МОД) уменьшалась незначительно, благодаря существенному (в 2 раза и более, см. табл. 2) увеличению глубины дыхания (ДО). Такой периодический апнейстический тип дыхания поддерживался в течение 30 — 40 мин, постепенно задержки дыхания становились реже и короче по времени. Однако ЧД не восстанавливалась до исходных значений, в отличие от ваготомии в контрольных условиях. Необходимо отметить, что подобный тип периодического дыхания развивался только при высокой исходной ЧД. Если же частота дыхания у животного снижалась при введении морфина и перед ваготомией она была низкой, то в ответ на перерезку блуждающих нервов в таких условиях ни ЧД, ни МОД существенно не уменьшались, не происходило также нарушений дыхательного ритма.

Заметных изменений параметров системной гемодинамики при ваготомии на фоне введения морфина не происходило: к 15-й минуте частота сердечных сокращений и среднее артериальное давление проявляли

слабую тенденцию к снижению. Можно отметить также ритмичные снижения АД во время каждой остановки дыхания при периодическом апнейстическом дыхании. Однако все изменения параметров системной гемодинамики не выходили за рамки нормы и, следовательно, не могли быть причиной отмеченных нарушений дыхания.

Для сравнения производили активацию ГАМКергической системы фенибутом. Через 20—30 мин после введения фенибута наблюдали изменение характера дыхания в виде удлинения продолжительности вдоха, однако вдох в этих условиях становился менее эффективным, потому что наряду с увеличением длительности инспирации не происходило увеличения глубины дыхания (см. ДО в табл. 3). В 90% случаев фенибут не вызывал нарушений самого дыхательного ритма, и лишь в 10% опытов возникало периодическое дыхание с задержками на вдохе, подобное отмеченному ранее на кошках [8]. Под влиянием этого препарата постепенно происходило замедление дыхательных движений, в дальнейшем постепенно уменьшались значения МОД и к 30-й мин объем вентиляции уменьшался почти на 30% ($p < 0,01$). У всех животных через 30 мин фенибут вызывал существенное уменьшение ЧД (почти в 2 раза), глубина дыхания в этих условиях увеличивалась, и к 30-й мин значения ДО возрастали в 1,5 раза. Изменения параметров системного кровообращения в данных условиях не выходили за рамки критических и не могли служить причиной нарушения регуляции дыхания: к 15-й мин артериальное давление повышалось в среднем на 19% ($p < 0,02$), а частота сердечных сокращений уве-

Таблица 2

Параметры внешнего дыхания после двусторонней ваготомии на фоне действия морфина (n = 19; M ± m)

Параметр	Время, мин						
	0	1	3	5	10	15	30
МОД мл/мин	20,1 ± 1,6	20,3 ± 1,9	21,4 ± 1,9	15,5 ± 1,4 $p < 0,05$	15,5 ± 1,4 $p < 0,05$	16,1 ± 1,5	16,6 ± 1,5
ЧД мин ⁻¹	60,0 ± 2,4	26,7 ± 2,3 $p < 0,001$	27,6 ± 2,3 $p < 0,001$	28,9 ± 2,2 $p < 0,001$	29,4 ± 2,1 $p < 0,001$	29,7 ± 2,0 $p < 0,001$	30,4 ± 1,6 $p < 0,001$
ДО мл	0,34 ± 0,026	0,83 ± 0,1 $p < 0,001$	0,82 ± 0,09 $p < 0,001$	0,57 ± 0,07 $p < 0,01$	0,56 ± 0,06 $p < 0,01$	0,57 ± 0,07 $p < 0,01$	0,56 ± 0,06 $p < 0,002$

Примечание. Обозначения см. в табл. 1.

Таблица 3

Параметры внешнего дыхания после двусторонней ваготомии на фоне действия фенибута (n = 10; M ± m)

Параметр	Время, мин						
	0	1	3	5	10	15	30
МОД мл/мин	13,5 ± 1,3	13,7 ± 1,4	14,3 ± 2,2	13,2 ± 1,0	12,7 ± 2,0	11,8 ± 1,5	11,0 ± 1,8
ЧД мин ⁻¹	22,1 ± 2,1	19,2 ± 2,0	18,8 ± 1,7	19,4 ± 0,5	20,1 ± 1,8	19,2 ± 1,9	20,1 ± 2,3
ДО мл	0,76 ± 0,06	0,78 ± 0,06	0,81 ± 0,06	0,78 ± 0,06	0,75 ± 0,07	0,71 ± 0,08	0,63 ± 0,07

личивалась на 8% ($p < 0,05$). Таким образом, изменения внешнего дыхания свидетельствуют о том, что фенибут вызывает глубокие нарушения регуляции дыхания и оказывает заметное влияние на работу генератора дыхательного ритма.

Для оценки степени влияния механорецепторного контура на регуляцию дыхания производили двустороннюю ваготомию через 30—45 мин после активации ГАМКергической системы фенибутом. В табл. 3 представлена динамика параметров дыхания после двусторонней ваготомии на фоне действия фенибута. Данные показывают, что ваготомия, проведенная при активации ГАМК-рецепторов не приводит к существенным изменениям показателей дыхания. Наиболее важным является почти полное отсутствие изменений частоты дыхательных движений, что резко отличает реакцию животных с активированной ГАМКергической системой от контрольных и находящихся под воздействием опиоидов.

Полученные данные позволяют предположить, что у крыс при стимуляции ГАМК-рецепторов фенибутом происходит почти полная потеря чувствительности дыхательной системы к ваготомии. По-видимому, активация ГАМКергической системы блокирует передачу афферентной импульсации от механорецепторов дыхательных путей и легких к нейронам центрального регулятора дыхания, то есть возникает эффект «центральной ваготомии». По-видимому, ГАМК-ергическая система, в отличие от опиоидергической, более активно участвует в механизме передачи механорецепторной афферентации от дыхательных путей и легких к дыхательному центру.

Можно также предположить, что выраженность нарушений дыхательного ритма, возникающих после введения тормозного медиатора, зависит от степени его влияния на работу механорецепторного контура

регуляции дыхания. Чем сильнее медиатор блокирует функцию механорецепторного контура, тем более значительные нарушения паттерна дыхания возникают в организме. Подобной зависимости не было нами выявлено в экспериментах по изучению влияния тормозных медиаторов на работу хеморецепторного контура регуляции дыхания [9].

References

1. Bianchi A.L., Denavit-Saubie M., Champagnat J. Central control of breathing in mammals: neuronal circuitry, membrane properties, and neurotransmitters *Physiol. Rev.* 1995; 75(1): 1-45.
2. Breslav I.S., Glebovskiy V.D. *Regulation of breathing [Regulyatsiya dykhaniya]*. Leningrad; 1981. (in Russian)
3. Safonov V.A., Efimov V.N., Chumachenko A.A. *Neurofiziologiya dykhaniya*. Moscow: Meditsina; 1980. (in Russian)
4. Kukushkin M.L., Igon'kina S.I. Significance of GABA in the pain syndrome pathogenesis. *Patologicheskaya fiziologiya i eksperimental'naya terapiya*. 2014; 1: 68-78. (in Russian)
5. Tarakanov I.A., Safonov V.A. Neurohumoral concept of central respiratory regulation. *Patogenez*. 2003; 2: 11-24. (in Russian)
6. Tarakanov I.A., Safonov V.A. GABAergic system and its importance for the respiratory regulation. *Fiziologiya Cheloveka*. 1998; 24 (5): 116-28. (in Russian)
7. Safonov V.A. *The man in the ocean air [Chelovek v vozdyshnom okeane]*. Moscow: «Natsional'noe obozrenie»; 2006. (in Russian)
8. Tarakanov I.A., Safonov V.A. Effect of phenibut on the respiratory rhythm formation; *Bulleten Eksperimentalnoy Biologii i meditsiny*. 1995; 6: 606-9. (in Russian)
9. Tarakanov I.A., Tikhomirova L.N., Safonov V.A. Significance of opioidergic and GABAergic systems in the regulation of respiratory chemosensitivity to carbon dioxide in rats. *Patogenez*. 2012; 10 (1): 67-9. (in Russian)

Поступила 20.10.15

Сведения об авторах:

Сафина Наиля Фаиковна (Safina N.F.), доктор мед. наук, гл. науч. сотр. лаб. общей патологии кардиореспираторной системы;

Тихомирова Людмила Николаевна (Tikhomirova L.N.), канд. биол. наук, вед. науч. сотр. лаб. общей патологии кардиореспираторной системы.