

УДК 612.819.912.08 : 599.323 : 612.824

Характер кровоснабжения продолговатого мозга крыс при возникновении периодическом патологическом дыхании, вызванном оксибутиратом натрия

Тихомирова Л.Н.¹, Мацневский, Д.Д.¹, Ревенко, С.В.², Тараканов, И.А.¹

¹ Федеральное государственное бюджетное научное учреждение
«Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии».
125315, Москва, ул. Балтийская, д. 8

² Научно-исследовательский институт экспериментальной кардиологии Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
121552 Москва, 3-я Черепковская ул., д. 15а

В острых опытах на наркотизированных самцах беспородных белых крыс изучали кровоснабжение ствола головного мозга в зоне дыхательного центра при моделировании периодического апнейстического дыхания с помощью оксибутирата натрия. При формировании периодического патологического дыхания в микрососудах ствола мозга возникают характерные периодические колебания кровотока и оксигенации нервной ткани, которые соответствуют дыхательным движениям. Кроме того, в этих условиях увеличивается кровенаполнение и величина венозного оттока крови от мозга. Полученные данные позволяют предположить, что характерные колебания кровоснабжения мозга в ритме дыхательных движений появляются не только в стволе мозга, но и в других отделах. Они, вероятно, связаны с пульсациями венозного оттока вследствие присасывающего влияния грудной полости во время инспирации.

Ключевые слова: периодическое дыхание; кровоток мозга; оксибутират; крыса.

Для цитирования: Тихомирова Л.Н., Мацневский Д.Д., Ревенко, С.В., Тараканов, И.А. Характер кровоснабжения продолговатого мозга крыс при возникновении периодическом патологическом дыхании, вызванном оксибутиратом натрия, Патогенез. 2018; 16(4): 119-123

DOI: 10.25557/2310-0435.2018.04.119-123

Для корреспонденции: Тараканов Игорь Анатольевич, e-mail: beta003@rambler.ru

Финансирование. Исследование не имеет спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила: 29.09.2018

The features of blood supply to the rat medulla during pathological periodic apneustic respiration provoked by sodium hydroxybutyrate

Tikhomirova L.N.¹, Matsievsky D.D.¹, Revenko S.V.², Tarakanov I.A.¹

¹ Institute of General Pathology and Pathophysiology,
Baltiyskaya Str. 8, Moscow 125315, Russian Federation

² Institute of Experimental Cardiology of the National Medical Research Center of Cardiology,
3^d Cherepkovskaya Str. 15a, Moscow 121552, Russian Federation

The model of periodic apneustic respiration provoked by sodium hydroxybutyrate was used in acute experiments on anaesthetized mongrel male albino rats to examine the blood supply to the region of respiratory center in the brain stem. The development of periodic pathological respiration was associated with specific periodic oscillations of 1) blood flow in the brain stem microvasculature and 2) oxygenation of the nervous tissue following the respiration rhythm. Under these conditions, both blood supply to and venous outflow from the brain were augmented. The study suggested that the characteristic oscillations of blood supply to the brain at the respiration rhythm emerge not only in the brain stem but also in other cerebral regions. Probably, they are caused by oscillations of venous outflow induced by the suction effect of the chest cavity during inspiration.

Key words: periodic respiration; cerebral circulation; hydroxybutyrate; rat.

For citation: Tikhomirova L.N., Matsievsky D.D., Revenko S.V., Tarakanov I.A. [The features of blood supply to the rat medulla during pathological periodic apneustic respiration provoked by sodium hydroxybutyrate]. *Patogenez [Pathogenesis]*. 2018; 16(4): 119-123 (in Russian)

DOI: 10.25557/2310-0435.2018.04.119-123

For correspondence: Tarakanov Igor' Anatolievich, e-mail: beta003@rambler.ru

Funding. The study had no sponsorship.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Received: 29.09.2018

Введение

Среди многих известных причин возникновения патологических типов дыхания можно перечислить следующие: расстройства кровообращения как мозгового (кровоизлияния, эмболия, сжатие мозговых сосудов в результате повышения внутричерепного давления, опухоли, смещения или травмы мозга, ведущие к нарушению кровообращения), так и системного (сердечная недостаточность, шок), а также гипоксическую гипоксию, отравление цианидами, глубокий наркоз, нарушение метаболизма, менингит и энцефалит, которые к тому же, по-видимому, нарушают кровоснабжение мозга в целом или в каких-либо отдельных его участках (в том числе вследствие действия инфекционных токсинов, как на кровоток, так и на тканевый метаболизм). Перечисленные патологические процессы непременно сопряжены с гипоксией, которая выступает обязательным условием развития патологического дыхания. В этой связи важную роль играет кровоснабжение мозга и, прежде всего, отдела продолговатого мозга, где расположен дыхательный центр.

В предыдущих исследованиях было обнаружено, что оксибутират в высоких дозах способен вызывать нарушений центральной регуляции дыхания, в том числе функционирование центрального генератора дыхательного ритма, приводя у кошек и крыс к появлению периодического апнейстического дыхания [1]. Считается, что оксибутират повышает устойчивость организма к воздействию различных форм кислородной недостаточности, включая локальные формы гипоксии. В то же время было выявлено, что оксибутират способен сдвигать баланс про- и антиоксидантных систем мозга. Можно полагать, что имеет место некоторый критический уровень сдвига резистентности ткани продолговатого мозга к свободнорадикальному окислению, при которых формируется указанный тип патологического периодического дыхания [2]. Таким образом, кровоснабжение мозга и кислородный режим в области дыхательного центра, имеют важное значение в механизмах формирования патологического типа дыхания центрального генеза.

Целью настоящего исследования являлось изучение динамики кровотока и доставки кислорода в зону дыхательного центра при периодическом патологическом дыхании, вызванном оксибутиратом.

Материалы и методы исследования

Эксперименты проводили на 19 наркотизированных пентобарбиталом натрия (50 мг/кг внутривенно) беспородных самцах белых крыс массой 350-550 г. Необходимый уровень наркоза в дальнейшем поддерживали

посредством дополнительного внутривенного введения небольших доз пентобарбитала. Температуру животных поддерживали на уровне $38,0 \pm 0,5^\circ\text{C}$ с помощью инфракрасной лампы. Опыты проводили с соблюдением принципов Европейской конвенции о гуманном отношении к животным. Хирургическая подготовка животных к эксперименту аналогична ранее описанной [3]. Для получения доступа к заднему мозгу удаляли затылочную и часть теменных костей черепа. Параметры микрогемодинамики и уровень кислорода в микроциркуляторном русле определяли с помощью отечественного прибора «ЛАКК-М» методом лазерной доплеровской флоуметрии, датчик которого стереотаксически закрепляли на дне 4-го желудочка в области пещерного пера.

Скорость крови определяли методом ультразвуковой доплерометрии датчиком контактного типа с частотой колебаний 27 МГц [4], стереотаксически закрепленным над одной из позвоночных артерий.

Для измерения церебрального электроимпеданса применяли зондирующий ток с частотой 100 кГц и амплитудой 2 мА. Постоянную и переменную составляющие электроимпеданса регистрировали с разрешающей способностью 50 мОм в диапазоне 0-1000 Ом и 250 мкОм в диапазоне ± 4 Ом, соответственно. Для установки электродов сверлили симметричные отверстия в правой и левой височных костях.

Напряжение кислорода в артериальной крови измеряли с помощью анализатора ABL-330 (Radiometer International). Оксибутират натрия вводили внутривенно в дозе 750 мг/кг [5].

Регистрировали системное артериальное давление (АД) в бедренной артерии и пневмотахограмму. Частоту сердечных сокращений (ЧСС) определяли по ЭКГ. Измеряемые сигналы оцифровывали 10-канальным преобразователем ППШ-10 («Биола») на частоте 533 Гц с использованием программы А5 («Биола»).

Статистическую обработку производили по методу Стьюдента (все массивы данных имели нормальное распределение), достоверным считали различие $p < 0,05$.

Результаты исследований

Динамику показателей системы кровообращения и дыхания прослеживали в исходных условиях и с момента введения оксибутирата. Введение препарата всегда сопровождалось значительным падением АД, поэтому при достижении АД критических значений (80-50 мм рт.ст.) введение приостанавливали.

После окончания введения оксибутирата наблюдали постепенное увеличение АД до исходного уровня, причем была выявлена тенденция к его увеличению за счет

Динамика параметров кровообращения крысы в большом круге после введения оксибутирата натрия ($n = 15$)

Параметр	Время, мин						
	0	1	3	5	10	15	30
ЧСС, мин ⁻¹	416 ± 6	339 ± 7 $p < 0,01$	340 ± 8 $p < 0,001$	357 ± 7 $p < 0,001$	367 ± 5 $p < 0,001$	359 ± 8 $p < 0,001$	345 ± 8 $p < 0,001$
АД, мм рт.ст.	119 ± 4	117 ± 5	113 ± 6	130 ± 4	125 ± 3	112 ± 5	119 ± 6

Примечание: указана статистическая значимость различий с исходными величинами.

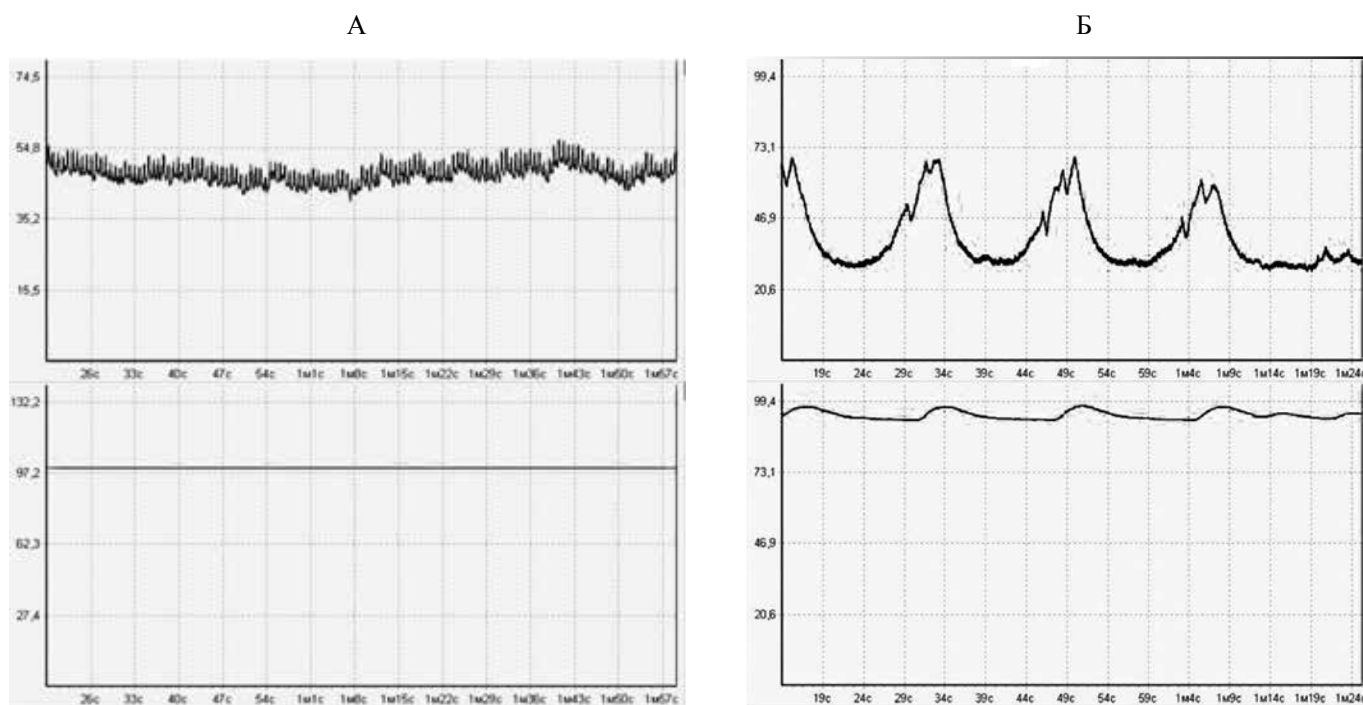


Рис. 1. Динамика микрокровотока в продолговатом мозге (верхние панели) и насыщения гемоглобина кислородом (нижние панели) до (А) и через 45 мин после введения оксибутирата при формировании дыхательных движений группами по 3 (Б). По оси ординат – кровоток в условных единицах и насыщение гемоглобина кислородом в процентах; по оси абсцисс – время (с).

нарастания амплитуды сердечных сокращений (проявлявшейся в росте пульсовой волны) на фоне некоторого снижения ЧСС. Примерно через 15 мин. после введения оксибутирата АД возвращалось к исходному уровню. Как правило, в дальнейшем через 45-60 мин. после введения препарата АД несколько снижалось, отражая двухфазный характер своего изменения (таблица).

Оценка газового состава артериальной крови не выявила существенных изменений напряжения кислорода, несмотря на возникновение патологического периодического дыхания. Исходная величина PaO_2 составляла 78 ± 2 мм рт.ст., однако через 30 мин. после введения оксибутирата и появления периодического дыхания напряжение кислорода незначительно снизилось до 74 ± 4 мм рт.ст. Таким образом, ни гемодинамика в большом круге кровообращения, ни напряжение кислорода не могли оказывать серьезного влияния на формирование патологического дыхания. В данном исследовании позвоночные артерии были выбраны потому, что в отличие от общих сонных артерий они приносят кровь только в мозг. Оксибутират существенно повышал линейную скорость крови в этих артериях с $6,3 \pm 0,7$ до $9,7 \pm 0,9$ см/с, $p < 0,05$, $n = 7$), что позволяет предположить увеличение кровоснабжения мозга (и его стволового отдела) примерно на 54%. Такое увеличение кровоснабжения мозга соответствует литературным данным, согласно которым оксибутират повышает кровоток в общих сонных артериях на 40% [6]. В то же время, для окончательного ответа на вопрос о кислородном режиме мозга при действии оксибутирата потребовались дополнительные прямые измерения.

При исследовании характера кровотока по микросудам продолговатого мозга в зоне дыхательного центра с помощью метода лазерной доплерографии и уровня насыщения гемоглобина капиллярной крови кислородом, установлено, что в исходных условиях как кровоток, так и насыщение кислородом слабо модулированы дыхательными движениями. При этом глубина модуляции насыщения кислородом была несколько меньше, чем таковая для кровотока.

После введения оксибутирата при развитии патологического периодического дыхания, проявлявшегося в группировании дыхательных движений по 2-3 в одном цикле, появлялась выраженная модуляция обоих показателей ритмом дыхательных движений. Важно отметить, что в этих условиях не происходило снижения кровоснабжения и насыщения кислородом по сравнению с исходными значениями.

При формировании патологического периодического дыхания с группами из 3 дыхательных движений, динамика микрокровотока и насыщения гемоглобина кислородом была похожа на ранее описанную в этой статье, хотя дыхательная модуляция имела несколько отличный характер и кривые были более сглаженными (рис. 1, Б).

На рис. 2 показаны спектры электроимпеданса коры головного мозга крысы в контроле (А) и на фоне действия оксибутирата натрия (Б). Обращает на себя внимание резкое увеличение (на порядок) первой респираторной гармоники R1 в результате действия этого агента. Известно, что дыхание модулирует кровенаполнение кровеносных сосудов, причем главным образом вен, за счет колебания давления внутри грудной клетки. Вели-

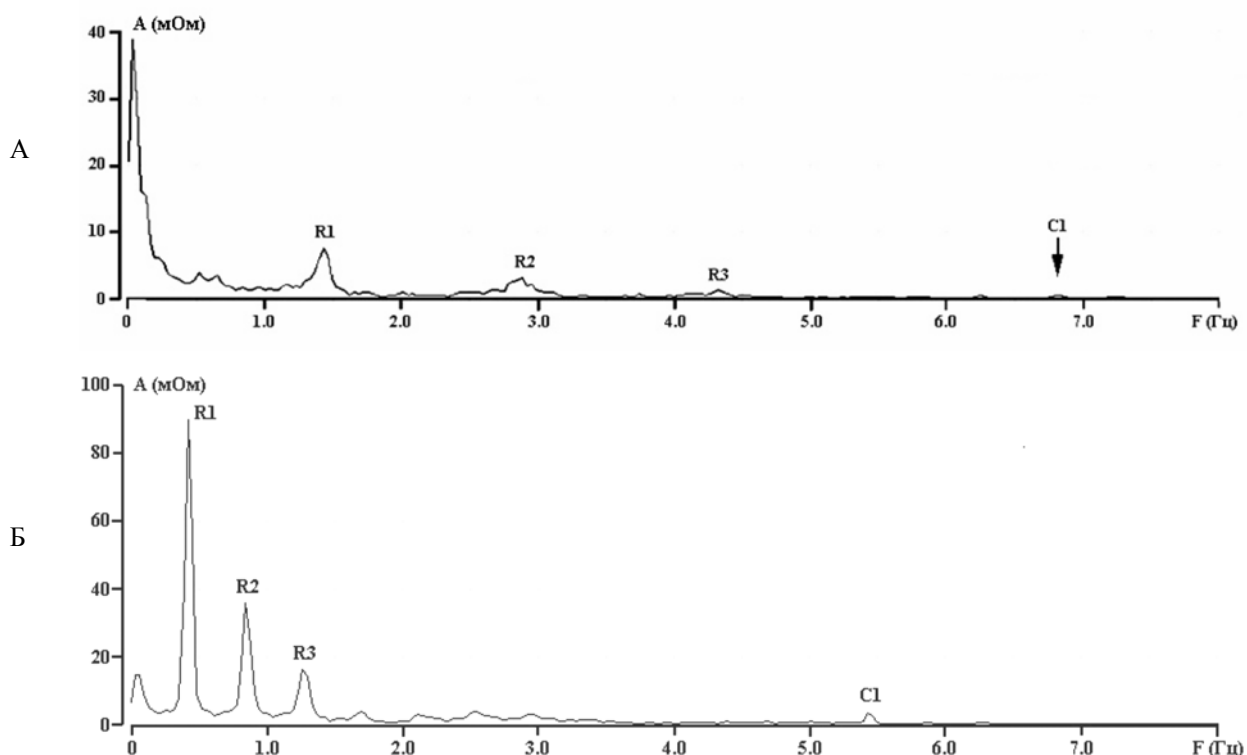


Рис. 2. Действие оксibuтирата на спектр электроимпеданса головного мозга крысы. А – контроль; Б – оксibuтират 750 мг/кг. Опыт D20160701, запись 2, 40-120 с (А) и 1200-1300 с (Б). R1-R3, респираторные гармоники. C1 – первая пульсовая гармоника.

чина колебаний респираторно-модулированного кровенаполнения отражается магнитудой респираторных пиков (гармоник) на спектре электроимпеданса (рис. 2).

Таким образом, оксibuтират натрия резко увеличил размах колебаний венозного русла в ритме дыхания. Не исключено, что такой режим усиленных колебаний способствует элиминации застойных областей в венозном русле и снижает гидравлическое сопротивление вен, приводя к общему улучшению церебральной циркуляции. Этому выводу соответствует и наблюдаемое снижение (5-10%) базового электроимпеданса коры головного мозга (отражающего главным образом суммарный электроимпеданс артерий и вен) на фоне действия оксibuтирата.

Заманчиво предположить, что подобный эффект улучшения мозгового кровотока может стать основой купирования головных болей различного генеза, в том числе боли при мигрени. Кроме того, не исключено, что эффект оксibuтирата имеет генерализованный характер, приводя к улучшению венозного кровотока не только в голове, но и в других регионах живого организма. Таким образом, дальнейшие исследования механизмов действия оксibuтирата и родственных соединений представляется важным и актуальным.

Заключение

Оценки кровоснабжения мозга по магистральным артериям, напряжения кислорода в артериальной крови, локального микрокровотока в стволе мозга и величины

насыщения гемоглобина кислородом, выполненные в данном исследовании, не дают основания для предположения о гипоксии в зоне дыхательного центра. Это означает, что формирование периодического патологического дыхания под действием оксibuтирата основано на действии самого оксibuтирата, выполняющего в ЦНС роль тормозного медиатора и модулятора.

Во время периодического патологического дыхания выявлены необычные пульсации микрокровотока в стволе мозга, которые вероятно связаны с колебаниями венозного оттока крови вследствие присасывающего действия отрицательного давления в грудной полости. Данное предположение требует прямых доказательств путем регистрации венозного оттока крови от мозга в этих условиях.

Исследование предполагает, что колебания кровоснабжения мозга по его микрососудам могут играть определенную роль в патогенезе центральной регуляции дыхания.

Таким образом, применение малых доз оксibuтирата может быть эффективным средством увеличения кровоснабжения различных органов при ишемии, особенно в случае ухудшения венозного оттока крови от этих органов.

Список литературы

1. Тараканов И.А., Сафонов В.А. Нейрогуморальная концепция нарушений центральной регуляции дыхания. *Патогенез*. 2003; 1(2): 11-24.
2. Тараканов И.А., Тихомирова Л.Н., Жукова А.Г., Сафина Н.Ф. Состояние про- и антиоксидантных систем нижней части

ствола мозга у крыс при развитии периодического дыхания после введения оксибутирата. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2016; 162(7): 19-23.

3. Тихомирова Л.Н., Тараканов И.А. Изменение устойчивости формирования дыхательного ритма у крыс при введении оксибутирата в зависимости от возраста. *Патогенез*. 2015; 13(2): 23-26.
4. Мацеевский Д.Д. Измерение кровотока в исследованиях макро- и микроциркуляции. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2004; 138(12): 612-616.
5. Hedner J.A., Jonason J., Lundberg D. Respiratory effects of gamma-hydroxybutyric acid in anesthetized rats. *Neural Transm.* 1980; 49: 179-186.
6. Бендиков Э.А., Ганьшина Т.С., Мирзоян Р.С. Влияние натрия оксибутирата на мозговое кровообращение и регионарные сосудодвигательные рефлексы. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 1979; 88(11): 555—557.

References

1. Tarakanov I.A., Safonov V.A. [Neurohumoral conception of central respiratory control disturbances]. *Patogenez [Pathogenesis]*. 2003; 1(1): 11-24. (in Russian)
2. Tarakanov I.A., Tikhomirova L.N., Zhukova A.G., Safina N.F. [Pro- and antioxidant systems in the lower portion of rat brainstem during hydroxybutyrate-induced pathological periodic breathing] *Byulleten' ehksperimental'noj biologii i mediciny [Bulletin of experimental biology and medicine]*. 2016; 162(7): 19-23. (in Russian)
3. Tikhomirova L.N., Tarakanov I.A. Age dependence of respiratory rhythm generation disturbances in rats after hydroxybutyrate administration. *Patogenez [Pathogenesis]*. 13(2): 23-26. (in Russian)
4. Matsievskii D.D. [The blood flow measurements in research of macro- and microcirculation]. *Byulleten' ehksperimental'noj biologii i mediciny [Bulletin of experimental biology and medicine]*. 2004; 138(12): 612-616. (in Russian)
5. Hedner J.A., Jonason J., Lundberg D. Respiratory effects of gamma-hydroxybutyric acid in anesthetized rats. *Neural Transm.* 1980; 49: 179-186.
6. Bendikov E.A., Ganshina T.S., Mirzoyan R.S. [Effect of sodium hydroxybutyrate on cerebral circulation and regional vasomotor reflexes]. *Byulleten' ehksperimental'noj biologii i mediciny [Bulletin of experimental biology and medicine]*. 1979; 88(11): 555—557. (in Russian)

Сведения об авторах:

Тихомирова Людмила Николаевна – кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории общей патологии кардиореспираторной системы Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии»

Мацеевский Дмитрий Дмитриевич – кандидат технических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории общей патологии кардиореспираторной системы Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии»

Ревенко Сергей Владимирович – кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник Научно-исследовательского института экспериментальной кардиологии Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Тараканов Игорь Анатольевич – доктор биологических наук, руководитель лаборатории общей патологии кардиореспираторной системы Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии»