

УДК 612.822.1:[616.24-008.4-92]

Роль опиоидергической и ГАМКергической систем в регуляции хемочувствительности дыхания к углекислому газу у крыс

ТАРАКАНОВ И.А., ТИХОМИРОВА Л.Н., САФОНОВ В.А.

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии»
Российской академии медицинских наук,
125315, Москва, ул. Балтийская, 8, факс (495) 601-23-66, e-mail: inspiration@mtu-net.ru

В опытах на наркотизированных крысах исследовали изменение хемочувствительности дыхательной системы к углекислому газу под действием агониста опиоидных рецепторов морфина и агониста ГАМКергической системы фенибута. Показали, что через 30—45 мин после системного введения морфина или фенибута уменьшается чувствительность дыхательной системы к углекислому газу. Таким образом, у крыс активация опиоидных или ГАМК-рецепторов приводит к перенастройке хеморецепторного контура регуляции дыхания так, что ее чувствительность к углекислому газу уменьшается, в соответствии с уменьшением лёгочной вентиляции, обычно наблюдаемому после введения агонистов обоих типов рецепторов. Полученные данные подтверждают важное значение опиоидной и ГАМКергической систем в нейрогуморальных механизмах при центральных нарушениях регуляции дыхания.

Ключевые слова: опиоидергическая система, морфин, ГАМКергическая система, фенибут, гиперкапния

Введение

Механизмы патогенеза патологических типов дыхания центрального происхождения, тесно связаны с возникновением гипоксии мозга. При гипоксии различного происхождения значительной силы и продолжительности формируются специфические патологические паттерны дыхания, которые наиболее выражено проявляются во сне и при потере сознания. В результате интенсивных исследований и клинических наблюдений было выявлено, что гипоксия (ишемия) мозга приводит к отчетливым изменениям метаболизма нервной ткани. В число таких изменений входят интенсификация шунта Робертса [6, 7], ведущая к значительному накоплению ГАМК, а также гиперпродукция эндогенных опиоидов [4, 5]. Эти метаболиты гипоксического метаболизма обладают выраженной медиаторной (модуляторной) активностью, что приводит к усиленной стимуляции соответствующих рецепторов мозга, в том числе располагающихся в зоне дыхательного центра.

Для патологических типов дыхания центрального происхождения, кроме выраженных нарушений регулярного дыхательного ритма, характерны также нарушения дыхания, связанные с реакциями на изменения газового состава артериальной крови. В нормальных условиях ведущим фактором гуморальной регуляции дыхания является углекислый газ, содержание которого в организме поддерживается на постоянном уровне.

В задачу настоящего исследования входило изучение реактивности дыхательной системы наркотизированных крыс на умеренную гиперкапнию, создаваемую обогащением вдыхаемого воздуха углекислым газом, при активации опиоидных и ГАМК-рецепторов морфином и фенибутом соответственно, что моделирует гиперпродукцию эндогенных метаболитов при гипоксии мозга.

Материалы и методы

Эксперименты проводили на 25 наркотизированных пентобарбиталом натрия (40—50 мг/кг внутривенно) беспородных белых крысах обоего пола массой 340—500 г и возрастом старше 3 мес. Необходимый уровень наркоза в дальнейшем поддерживали посредством дополнительного внутривенного введения небольших доз пентобарбитала. Воздействие морфина в дозе 10 мг/кг внутривенно [4, 5]. Раствор фенибута представлял собой субстанцию с наполнителем, поэтому его вводили внутривенно в дозе 400 мг/кг. Гиперкапническую газовую смесь (5% CO₂ в воздухе) составляли из воздуха и углекислого газа по соотношению потоков газов и воздуха, определяемых с помощью стандартного набора ротаметров от наркозного аппарата. В соответствии с ранее полученными нами данными о том, что напряжение газов в крови достигает стабильных значений через 3 мин после начала ингаляции газовой смеси, продолжительность каждого тестового воздействия в наших опытах составляла 5 мин. Оценку параметров дыхания и системного кровообращения производили на 4-й минуте после начала ингаляции. Содержание кислорода и углекислого газа в газовой смеси контролировали с помощью прибора ABL-330 (Radiometer International AG, Дания). Минутный объем дыхания (МОД), частоту дыхания (ЧД) и пневмотахограмму регистрировали с помощью блока для измерения параметров дыхания на полиграфе МХ-01 (Россия) в условиях ВТПС. Системное артериальное давление (АД) и частоту сердечных сокращений (ЧСС) регистрировали посредством катетера, введенного в бедренную артерию и присоединенного к тензометрическому датчику давления МХ-01. 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

Во время перевода животного с дыхания воздухом на дыхание гиперкапнической газовой смесью содержание углекислого газа во вдыхаемом воздухе увеличивается примерно в 160 раз. Однако в альвеолярном воздухе фракциональная концентрация углекислого газа увеличивается только вдвое, что приводит к временному смещению равновесия между альвеолярным и венозным содержанием CO_2 и к возникновению в крови ацидоза и умеренной гиперкапнии. Все это вызывает стимуляцию каротидных и центральных хеморецепторов и в дальнейшем приводит к увеличению вентиляции легких.

В наших опытах у крыс без дополнительных воздействий (контроль) такая замена воздуха на гиперкапническую газовую смесь вызывала увеличение МОД в среднем в 2–2,5 раза (табл. 1). Увеличение легочной вентиляции достигалось в основном за счет углубления дыхания, а дыхательный ритм проявлял всего лишь отчетливую тенденцию к учащению. Можно предположить, что преимущественное возрастание амплитуды дыхательных движений связано с особенностями биомеханики дыхательных движений у крысы и обусловлено большой исходной частотой дыхания. Такое предположение подкрепляется следующими фактами: в случаях, когда исходная ЧД была меньше обычной, то при переходе на дыхание гиперкапнической газовой смесью наблюдалось как углубление, так и учащение дыхательных движений.

После системного введения морфина у крыс обычно происходило угнетение вентиляции легких, и величина МОД через 30–45 мин снижалась в среднем с $26,1 \pm 1,6$ до $16,7 \pm 1,7$ мл/мин ($p < 0,001$). На этом фоне перевод животных на дыхание гиперкапнической газовой смесью также приводил к увеличению легочной вентиляции, однако

увеличение было существенно меньше, чем в контрольных условиях (в контрольных условиях вентиляция легких увеличивалась на 135%, а после введения морфина — только на 55%). Как и в контрольных условиях, увеличение МОД после введения морфина достигалось за счет углубления дыхательных движений и не сопровождалось изменениями дыхательного ритма (табл. 1).

Данные по сопутствующим дыханию изменениям гемодинамики у крыс при переходе в состояние гиперкапнии до и после введения морфина, показывают, что после введения морфина ритм сердца не изменяется, а среднее системное артериальное давление снижается со 117 ± 5 до $87,8 \pm 4,4$ мм рт. ст. ($p < 0,001$). Однако никаких существенных изменений основных показателей большого круга кровообращения при переходе от нормокапнии к гиперкапнии не происходит. Следовательно, можно говорить о некоторой независимости изменений функционального состояния дыхательной системы от состояния системы кровообращения при действии гиперкапнии в условиях активации опиоидных рецепторов.

Аналогичным образом на другой группе крыс проводили тестирование влияния фенибута на хемочувствительность к CO_2 . Само по себе введение фенибута у ряда животных вызывало появление периодического апнейстического дыхания. Эти изменения паттерна дыхания происходили на фоне некоторого уменьшения артериального давления в большом круге кровообращения при сохранении частоты сердечных сокращений на постоянном уровне. Однако отмеченное уменьшение АД, как и в случае с введением морфина, не носило критического характера.

При анализе хемочувствительности наблюдали отчетливо выраженное практически полное исчезновение реакции усиления вентиляции легких после воздействия

Таблица 1

Влияние морфина на изменение параметров кровообращения в большом круге и внешнего дыхания после перехода на дыхание гиперкапнической (5% CO_2 в воздухе) газовой смесью (n=9)

Параметр	До введения		После введения	
	Фон	5-я минута	Фон	5-я минута
ЧСС, мин ⁻¹	426±14	425±13	447±18	431±16
АД, мм рт. ст.	117±5	116±5	88±4	89±4
МОД, мл/мин	26,1±1,6	61,1±6,9 p<0,001	16,7±1,7	25,9±2,5 p<0,01
ЧД, мин ⁻¹	60,9±1,8	66,1±2,3	56,9±4,7	57,8±4,4
ДО, мл	0,43±0,03	0,91±0,08 p<0,001	0,31±0,03	0,46±0,05 p<0,05

Примечание. Здесь и в табл. 2 указана достоверность изменений параметра при переходе от нормокапнии к гиперкапнии. ЧСС (частота сердечных сокращений); АД (артериальное давление в большом круге кровообращения); МОД (минутный объем дыхания — вентиляция легких); ЧД (частота дыхания); ДО (дыхательный объем, глубина дыхательных движений)

Таблица 2

Влияние фенибута на изменение параметров кровообращения в большом круге и внешнего дыхания после перехода на дыхание гиперкапнической (5% CO_2 в воздухе) газовой смесью (n=16)

Параметр	До введения		После введения	
	Фон	5-я минута	Фон	5-я минута
ЧСС, мин ⁻¹	415±8	411±10	443±10	413±11
АД, мм рт. ст.	129±5	136±2	96±7	114±9
МОД, мл/мин	20,9±1,5	46,8±5,2 p<0,001	12,8±1,0	18,1±3,4
ЧД, мин ⁻¹	65,5±2,6	63,1±3,6	21,1±2,2	21,2±3,7
ДО, мл	0,32±0,02	0,78±0,12 p<0,001	0,65±0,06	0,91±0,08 p<0,05

ГАМК-миметика. У некоторых крыс иногда наблюдали реакцию вентиляции на гиперкапническую газовую смесь, но она всегда была значительно ослаблена по сравнению с контрольной. Обращает на себя внимание тот факт, что выявленные изменения хемочувствительности происходили при значениях ЧСС и АД, близких к нормальным (табл. 2). Из табл. 2 видно, что если в контрольных условиях в ответ на гиперкапнию вентиляция легких увеличивалась на 124% за счет углубления дыхательных движений, то после введения фенибута вентиляция проявляет только отчетливую тенденцию к увеличению, это происходило за счет увеличения глубины дыхательных движений на 40%. Это соответствует ранее полученным нами данными на кошках [2].

Важно отметить, что и у тех крыс, у которых после введения фенибута дыхательная аритмия не появлялась, также было зарегистрировано уменьшение чувствительности дыхательной системы к гиперкапническому стимулу. Это наблюдение позволяет сделать важное предположение о том, что между механизмом формирования дыхательного ритма (автогенератором) и механизмом хеморецепторной регуляции [1] нет жесткой связи в процессе возникновения дыхательных аритмий.

Проведенные исследования показывают, что экзогенно введенные агонисты опиоидергической и ГАМКергической систем оказывают выраженное угнетающее влияние на чувствительность дыхательной системы к основному метаболическому фактору регуляции дыхания — углекислому газу. Поскольку в данных экспериментах мы моделировали гиперпродукцию эндогенных опиоидов и ГАМК в ткани мозга, наблюдаемую в условиях гипоксии различной этиологии, то можно с уверенностью утверждать, что при формировании патологического дыхания вследствие гипоксии (ишемии) мозга, хеморецепторный контур [1] регуляции дыхания перенастраивается. Сравнение эффектов активации опиоидергической и

ГАМКергической систем на хемочувствительность дыхательной системы показывает, что, хотя опиоиды способны оказывать значительное влияние на хемочувствительность к углекислому газу, тем не менее, практически, никогда не наблюдается полного исчезновения реакции на гиперкапнию, как это бывает после введения фенибута. Возможно также, что при гипоксии обе изучаемые медиаторные системы будут синергично активироваться, приводя тем самым, к суммированию торможения чувствительности дыхательной системы к углекислому газу.

В заключение необходимо отметить важное значение опиоидергической и ГАМКергической систем в нейрогуморальных механизмах центральных нарушений регуляции дыхания, что соответствует сформулированной нами ранее концепции о нейрогуморальной природе механизмов патогенеза некоторых форм патологического дыхания [3].

Список литературы

1. Сафонов В.А., Ефимов В.Н., Чумаченко А.А. Нейрофизиология дыхания. — М.: Медицина, 1980. — 225 с.
2. Тараканов И.А. Потеря чувствительности дыхательной системы к углекислому газу при активации ГАМКергических структур мозга. // Бюл. Экспер. биол. мед. — 1997. — Т. 123, №4. — С. 385—390.
3. Тараканов И.А., Сафонов В.А. Нейрогуморальная концепция нарушений центральной регуляции дыхания // Патогенез. — 2003. — Т. 1, №2. — С. 11—24.
4. Ling G.S.F., Spiegel K., Lockhart S.H., Pasternak G.W. Separation of opioid analgesia from respiratory depression: evidence for different receptor mechanisms // J. Pharmacol. Exp. Ther. — 1985. — Vol. 232 (1). — P. 149—155.
5. Orłowski J.P., Lonsdale D., Denco C.W. Beta-endorphin levels in infant apnea syndrome: a preliminary communication // Cleve Clin. Q. — 1982. — Vol. 49. — P. 87—92.
6. Palmer A.M., Marion D.W., Botscheller M.L., Bowen D.M., DeKosky S.T. Increased transmitter amino acid concentration in human ventricular CSF after brain trauma // Neuroreport. — 1994. — Vol. 6. — P. 153—156.
7. Roberts E., Frankel S. γ -Aminobutyric acid in brain: its formation from glutamic acid // J. Biol. Chem. — 1950. — Vol. 187. — P. 55—63.

Role of opioidergic and GABAergic systems in chemosensitivity control to carbon dioxide in rats

TARAKANOV I.A., TIKHOMIROVA L.N., SAFONOV V.A.

Institute of General Pathology and Pathophysiology, 8, Baltiyskaya str., 125315, Moscow, Russia

In experiments on 25 anaesthetized rats the changes in the respiratory system chemosensitivity to hypercapnia were investigated under conditions of μ -opioid receptors agonist morphine and GABA-receptor agonist phenibut. After 30—45 min of systemic morphine or phenibut administration the respiratory system sensitivity to hypercapnia was changed significantly. Activation opioid receptors by morphine or GABA-receptors by phenibut in rats resulted in overturning of chemosensitive respiratory control circuits. These facts confirms important role of opioidergic and GABAergic systems in neurohumoral mechanisms of central respiratory control disturbances.

Key words: opioidergic system, morphine, GABAergic system, phenibut, hypercapnia