

# ФАРМАКОЛОГИЯ ДЫХАТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЫ

## ВЛИЯНИЕ АМИНОФИЛЛИНА НА УТОМЛЕНИЕ ИНСПИРАТОРНОЙ ДЫХАТЕЛЬНОЙ МУСКУЛАТУРЫ

И. А. Виноградова, А. И. Шевченко<sup>1</sup>

Изучено влияние аминофиллина на утомление дыхательной мускулатуры и вентиляционные расстройства, вызванные инспираторной резистивной нагрузкой на дыхание. В экспериментах на кошках показано, что применение аминофиллина на фоне инспираторного утомления повышает трансдиафрагмальное давление, восстанавливает суммарную биоэлектрическую активность инспираторных мышц и диафрагмального нерва, уменьшает полезный дыхательный цикл и частоту дыхания. Делается вывод, что аминофиллин в дозе 24 мг/кг внутривенно компенсирует инспираторное мышечное утомление за счет центрального и периферического механизмов действия, причем периферические эффекты аминофиллина являются более важными.

**Ключевые слова:** аминофиллин, утомление, дыхательные мышцы, диафрагма

### ВВЕДЕНИЕ

Феномен инспираторного мышечного утомления, возникающего при чрезмерной работе дыхательных мышц, может быть связан с угнетением нервных центров (центральное утомление), нервно-мышечной передачи (трансмиссивное утомление) или изменениями в самой мышце (сократительное утомление) [7]. На практике невозможно отделить различные компоненты утомления респираторной мускулатуры, поэтому обычно говорят о едином процессе утомления, объединяя два взаимодополняющих и усиливающих компонента — центральный и периферический [12]. При сократительном утомлении в эксперименте традиционно считаются эффективными метилксантины [10]. Эти препараты компенсируют “низкочастотное утомление”, развивающиеся при низкочастотной стимуляции диафрагмального нерва. Такое утомление существует у больных с хроническими обструктивными болезнями легких (ХОБЛ) из-за длительной работы против высокого сопротивления. В работе представлены экспериментальные данные по влиянию аминофиллина на центральный и сократительный компоненты утомления инспираторной дыхательной мускулатуры у лабораторных животных, вызванные длительной инспираторной резистивной нагрузкой.

### МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследования проводили на 30 кошках породы ЕКШ под хлоралозоуретановым наркозом (50 + 500 мг/кг внутривенно). При помощи терморезистора у подопытных животных измеряли ректа-

льную температуру, которую поддерживали на уровне 38 – 39 °С. Утомление инспираторных мышц получали введением в течение 1,5 ч добавочного инспираторного резистивного сопротивления дыханию, составляющего 75 % от максимального статического инспираторного давления в трахее. Электромиограммы диафрагмы, наружных межреберных мышц и электронейрограмму диафрагмального нерва регистрировали во время спонтанных инспираторных усилий с помощью электромиографа МG-440 (Венгрия) [1]. По кривой активности диафрагмального нерва определяли общее время дыхательного цикла, частоту дыхания (ЧД), время инспираторной и экспираторной фаз. Рассчитывали полезный дыхательный цикл, представленный отношением времени вдоха ко времени дыхательного цикла [3]. Суммарную биоэлектрическую активность (СЭА) определяли за 30 с на миоинтеграторе МИ-1. При помощи спирографа вычисляли минутный объем дыхания и дыхательный объем. Трансдиафрагмальное давление (ТДД) определяли как разницу между внутрижелудочным и внутрипищеводным давлениями. С этой целью кошке вводили два латексовых баллона: один — в нижнюю треть пищевода, другой — в желудок. Полученные данные регистрировали графически с помощью тензометрической системы М-1000 [2]. Первой группе животных ( $n = 20$ ) сразу после достижения инспираторного мышечного утомления внутривенно вводили аминофиллин в дозе 24 мг/кг. Аминофиллин использовали в дозе 24 мг/кг внутривенно [6]. Поскольку, известно, что основным действующим началом аминофиллина является теофиллин, составляющей 80 % этого препарата, то средняя летальная доза при внутривенном введении кошке составляет для теофиллина 130 мг/кг, а для аминофиллина 162 мг/кг соответственно [8]. Поэтому взятая нами

<sup>1</sup> Кафедра фармакологии (зав. — А. И. Шевченко) Петрозаводского государственного университета, Петрозаводск, 185035, ул. Красноармейская, 31.

доза аминифиллина, составляющая 15 % от LD<sub>50</sub>, составляла 24 мг/кг, что соответствует 19,2 мг/кг теофиллина [9].

Для исследования динамики электрофизиологических и тензометрических показателей под влиянием наркоза взята вторая контрольная группа животных ( $n = 10$ ). Результаты обрабатывали методом Фишера – Стьюдента на персональном компьютере с помощью пакета статистических программ.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Как видно из таблицы, в начале нагруженного дыхания при увеличении работы и производительности дыхательной мускулатуры возрастали СЭА диафрагмы, наружных межреберных мышц, диафрагмального нерва, ТДД, дыхательный и минутный объемы дыхания; не изменялись ЧД и полезный дыхательный цикл. На рисунке показана запись в динамике электрической активности дыхательных мышц и диафрагмального нерва. При спокойном дыхании инспираторная активность наружных межреберных мышц и активность диафрагмального нерва были выражены слабо. Однако они резко усиливались при увеличении сопротивления дыханию.

Через 90 мин нагруженного дыхания уменьшались по сравнению с начальными данными при дыхании через сопротивление: СЭА — диафрагмы — на 27,5 %, СЭА наружных межреберных мышц — на 40,2 %, СЭА диафрагмального нерва — на 29,4 %, дыхательный объем — на 26,6 % и ТДД — на 8,2 %. ЧД и полезный дыхательный цикл достоверно увеличивались (на 43 и 15,4 % соответственно), минутный объем дыхания не изменялся (таблица).

После применения аминифиллина в дозе 24 мг/кг внутривенно, начиная с 5 – 8 мин, происходило увеличение исследуемых параметров, сниженных в резуль-

тате длительного нагруженного дыхания (рисунок). Как видно из таблицы, СЭА диафрагмы увеличивалась на 35,7 %, СЭА наружных межреберных мышц — на 73,9 %, СЭА диафрагмального нерва — на 28,3 %, ТДД — на 54 %. На 10 – 12-й минутах после введения аминифиллина на фоне 90-минутной инспираторной нагрузки полезный дыхательный цикл уменьшался на 0,118 усл. ед. (на 27,2 %). Частота дыхания уменьшалась под действием аминифиллина на 7,5 в минуту (на 31,2 %), при этом увеличивался дыхательный объем на 21,5 мл (на 65,1 %), и, как следствие, минутный объем дыхания увеличивался, хотя это увеличение не было достоверным. При дальнейшем наблюдении за исследуемыми параметрами после введения аминифиллина оказалось, что СЭА диафрагмы, наружных межреберных мышц и диафрагмального нерва оставались на прежнем уровне. ТДД начинало постепенно снижаться, и на 25 – 30-й минутах это снижение становилось достоверным и составляло 17,3 мм вод. ст. ( $p < 0,05$ ). Паттерн дыхания, дыхательный и минутный объемы дыхания достоверно не изменялись.

Исследования динамики электрофизиологических и тензометрических показателей под влиянием наркоза в контрольной группе животных показало, что за 90 мин наблюдения динамика регистрируемых параметров у наркотизированного животного была минимальная и достоверна. Данные изменения были связаны с уменьшением глубины наркоза.

В исследовании мы рассматривали один из механизмов формирования вентиляционной недостаточности — утомление инспираторной мускулатуры. Использование модели острого утомления диафрагмы, как основной инспираторной мышцы, сопоставимо с утомлением дыхательных мышц, возникающим при хронических обструктивных болезнях легких [5]. При

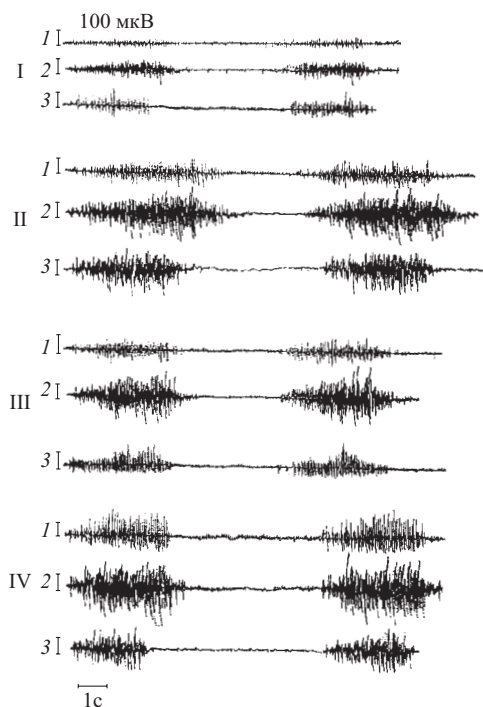
### Влияние аминифиллина на параметры, регистрируемые во время инспираторного мышечного утомления ( $M \pm m$ )

Исследуемые параметры	Исходно	1-я минута нагрузки	Инспираторное мышечное утомление	После применения аминифиллина
Суммарная электрическая активность диафрагмального нерва, %	100	149,4 ± 14,7	105,4 ± 13,5	133,7 ± 6,6***
Суммарная электрическая активность диафрагмы, %	100	214,8 ± 19,3*	155,6 ± 3,7***	191,3 ± 4,8*
Суммарная электрическая активность наружных межреберных мышц, %	100	301,5 ± 41,0**	180,1 ± 8,2***	254,0 ± 13,0*
Трансдиафрагмальное давление, мм вод. ст.	5,2 ± 0,25	27,0 ± 0,69*	24,8 ± 2,76*	38,2 ± 3,13*
Дыхательный объем, мл	31,5 ± 1,78	45,0 ± 2,35*	33,0 ± 1,47*	54,5 ± 5,5**
Минутный объем дыхания, мл/мин	498,5 ± 36,5	751,0 ± 56,4**	78,7 ± 48,0	933,5 ± 144,1
Частота дыхания, в минуту	14,9 ± 1,01	16,7 ± 0,81	24,0 ± 1,03**	16,5 ± 1,25*
Полезный дыхательный цикл, усл. ед.	0,362 ± 0,009	0,376 ± 0,019	0,434 ± 0,008*	0,316 ± 0,003*

\*  $p < 0,001$ .

\*\*  $p < 0,01$ .

\*\*\*  $p < 0,05$ .



Запись электрической активности диафрагмального нерва (1), диафрагмы (2), наружных межреберных мышц (3).

I — исходно, II — на 1-й минуте действия инспираторной резистивной нагрузки; III — на 90-й минуте действия инспираторной резистивной нагрузки (инспираторное мышечное утомление); IV — после внутривенного введения аминофиллина (24 мг/кг) на фоне инспираторного мышечного утомления.

этом “низкочастотном” типе утомления активность мембранного потенциала нормальная, но уменьшается сила вследствие повреждения связи между возбуждением и сокращением. В эксперименте эта форма утомления наблюдается после продолжительных субмаксимальных периодических сокращений [15].

Определение утомления диафрагмы мы проводили на основании общепризнанных критериев утомления. По данным литературы, утомление диафрагмы характеризуется падением трансдиафрагмального давления, увеличением полезного цикла более 0,4 усл. ед., уменьшением электрической активности дыхательных мышц. Косвенными признаками утомления считаются тахипноэ и снижение дыхательного объема [7]. В работе достоверное утомление диафрагмы определялось на 90-й минуте нагрузочного дыхания. Кроме этого, наблюдается снижение суммарной электрической активности наружных межреберных мышц, что косвенно свидетельствует об утомлении и этой мускулатуры. Уверенность, что наблюдаемый процесс является утомлением, а не мышечной слабостью, подкрепляет факт возвращения всех исследуемых параметров к исходным значениям после отключения инспираторного мышечного сопротивления [12]. Механизм полученного диафрагмального утомления — центральный или смешанный (центральный и сократительный). Центральный компонент утомления определяется на 90-й ми-

нута нагруженного дыхания по факту достоверного падения суммарной биоэлектрической активности диафрагмы и диафрагмального нерва, но в то же время падает и инспираторное усилие, развиваемое диафрагмой. Отделить периферический компонент от центрального не представляется возможным в данных условиях эксперимента.

Регрессионно-корреляционный анализ, проведенный нами в предыдущих исследованиях [4], выявил тесную и положительную корреляцию между электрофизиологическими показателями, что свидетельствует об отсутствии нарушений нервно-мышечной проводимости в процессе утомления диафрагмы. Положительная корреляция, определяемая между электрофизиологическими показателями диафрагмальной мышцы и тензометрическими данными, говорит об отсутствии разобщения между процессом мембранного возбуждения и сокращения миосимпласов.

Аминофиллин полностью компенсирует утомление инспираторных мышц. Увеличивается сила сокращений диафрагмы, и компенсируются резервы нервно-мышечного аппарата дыхания без достоверного снижения показателей за 30 мин наблюдения. Уменьшается полезный дыхательный цикл ниже критического значения на 20-й минуте после введения. Повышается сократительная активность наружных межреберных мышц. Механизм компенсации утомления диафрагмы связан с тремя воздействиями аминофиллина. Препарат повышает суммарную инспираторную активность дыхательных мышц, ликвидируя, таким образом, центральный компонент, который является ведущим в развитии инспираторного утомления. Кроме того, аминофиллин непосредственно воздействует на сократительный процесс диафрагмы и улучшает диафрагмальный кровоток. Периферические эффекты аминофиллина являются более важными, что демонстрирует сохранение диафрагмальных усилий на фоне достоверного падения суммарной инспираторной активности к 30-й минуте после введения вещества. Препарат первично ликвидирует центральный компонент утомления, а в дальнейшем поддерживает сократимость диафрагмы на приемлемом для адекватной вентиляции уровне непосредственным влиянием на процесс сокращения волокон диафрагмы и увеличением объемной скорости кровотока в мышце. Воздействие аминофиллина на центральную нервную систему и стимуляция активности центрального генератора дыхания есть следствие его антагонизма с аденозином, так как роль блокады аденозиновых рецепторов метилксантинами признана. Показано, что аденозин вызывает центрально-опосредованное расслабление скелетных мышц. Вероятно, данный эффект реализуется через  $A_1$ -пуриnergические рецепторы [11], которые конкурентно блокируются метилксантинами. Положительный инотропный эффект аминофиллина связан с увеличением концентрации внутриклеточного  $Ca^{2+}$  [13], путем облегчения прохождения экстрацеллюляр-

ного  $\text{Ca}^{2+}$  через мембрану или усиления высвобождения интрацеллюлярного  $\text{Ca}^{2+}$  [10]. Стимулирующее действие аминофиллина может быть объяснено и его антагонизмом по отношению к аденозину. Для блокады пуриновых рецепторов, чтобы усилить внутренний ток  $\text{Ca}^{2+}$ , требуется довольно малое количество аминофиллина [11]. Каков бы ни был первичный механизм, увеличение уровня свободного  $\text{Ca}^{2+}$  облегчает взаимодействие актина с миозином [14].

## ВЫВОДЫ

1. Аминофиллин в дозе 24 мг/кг внутривенно компенсирует инспираторное мышечное утомление, которое развивается при длительном дыхании через инспираторное резистивное сопротивление.

2. Аминофиллин повышает суммарную инспираторную активность дыхательных мышц, первично ликвидируя центральный компонент, который является ведущим в развитии инспираторного утомления.

3. Аминофиллин непосредственно воздействует на сократительный процесс диафрагмы, о чем говорит увеличение трансдиафрагмального давления.

4. Периферические эффекты аминофиллина являются более важными, что демонстрирует сохранение диафрагмальных усилий на фоне достоверного падения суммарной инспираторной активности к 30-й минуте после введения вещества.

Исследование выполнено при поддержке РФФИ (проект № 00-04-48609).

## ЛИТЕРАТУРА

1. Д. В. Акимов, И. А. Виноградова, А. И. Шевченко, *Физиол. ж.*, № 2, 83 – 88 (1995).
2. И. А. Виноградова, А. И. Шевченко, *Экспер. и клин. фармакол.*, **60**(4), 35 – 37 (1997).
3. И. А. Виноградова, *Автореф. дисс. канд. мед. наук*, СПб (1997).
4. И. А. Виноградова, А. И. Шевченко, *Пат. физиол.*, Депонир. в ВИНТИ (1999).
5. М. А. Гриппи, *Патофизиология легких*, Бином, Москва (1997).
6. И. П. Западнюк, В. И. Западнюк, Е. А. Захария, *Лабораторные животные*, Киев (1974).
7. Г. Г. Исаев, *Физиология дыхания*, СПб (1994), сс. 324 – 367.
8. М. Е. Слуцкий, *Эуфиллин*, Медгиз, Москва (1960).
9. M. Aubier and C. Roussos, *Chest*, **88**(2), 91S – 97S (1985).
10. S. Janssens, *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, **151**(4), 201 – 229 (1995).
11. J. M. Jenne, *J. Asthma*, **32**(2), 89 – 95 (1995).
12. D. K. McKenzie and F. Bellemare, *Adv. Exp. Med. Bio.*, **384**(7), 401 – 414 (1995).
13. K. D. Nantwi, et al., *Brain Res.*, **789**(1), 126 – 129 (1998).
14. M. A. Nield, *Arch. Phys. Med. Rehabil.*, **80**(1), 100 – 102 (1999).
15. C. Roussos and S. Zakynthinos, *Intensive Care Med.*, **22**(2), 134 – 155 (1996).

Поступила 22.01.04

## EFFECT OF AMINOPHYLLINE ON THE FATIGUE OF INSPIRATORY MUSCLES

I. A. Vinogradova and A. I. Shevchenko

Department of Pharmacology, Petrozavodsk State Medical University, ul. Krasnoarmeiskaya 31, Petrozavodsk, 185035 Russia

Effect of aminophylline on the fatigue of inspiratory muscles and ventilation disorders induced by respiratory resistive load was studied in cats. The administration of aminophylline on the background of inspiratory fatigue increases transdiaphragm pressure, restores bioelectric activity of inspiratory muscles and phrenic nerve, and decreases the respiratory duty cycle and rate. It is concluded that aminophylline in a dose of 24 mg/kg (i.v.) is capable of compensating the inspiratory muscle fatigue via both central and peripheral mechanisms, the latter effect being probably of greater importance.