ФАРМАКОЛОГИЯ ДЫХАТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЫ

ВЛИЯНИЕ ФЕНИБУТА НА ЗАДЕРЖКУ ДЫХАНИЯ, ВЫЗВАННУЮ СЕРОТОНИНОМ

И. А. Тараканов, Н. Н. Тарасова, Е. А. Белова, В. А. Сафонов[1]

На наркотизированных крысах исследовали роль ГАМК-ергической системы в механизмах задержки дыхания после введения серотонина. В контрольных условиях системное введение серотонина (20 – 60 мкг/кг в вену) вызывало резкое изменение дыхания — сначала наблюдали фазу учащения дыхательного ритма, за которой наступала задержка дыхания. Фенибут (400 мг/кг внутрибрюшинно) устранял задержку дыхания, которая была вызвана серотонином, или значительно сокращал ее длительность. Ваготомия, проведенная после введения фенибута, усиливала его антиапноэтическое действие, т.е. эффекты фенибута и ваготомии суммируются.

Ключевые слова: серотонин, фенибут, регуляция дыхания, рефлекс Бецольда – Яриша

ВВЕДЕНИЕ

Центральная регуляция дыхания обеспечивается сложным нейрогуморальным механизмом [6, 9]. Предполагается, что при реализации нормальных и патологических реакций дыхательной системы (ДС) происходит взаимодействие различных нейромедиаторных систем. Так, важную роль в центральной регуляции дыхания играет тормозный медиатор ГАМК, которая участвует в деятельности автогенератора дыхательного ритма, осуществление хемо- и механорецепторных рефлексов [4]. Большое значение имеет серотонин, который, воздействуя на различные элементы ДС (центральные и периферические), способен вызывать выраженные изменения характера дыхания. Он вызывает рефлекс Бецольда – Яриша, однако механизмы развития этого рефлекса остаются недостаточно изученными. Это касается прежде всего реакций дыхательной системы.

Показано, что аппликация серотонина на дно IV желудочка котятам приводит к дозозависимому уменьшению частоты дыхательных движений: низкие дозы вызывали длительное брадипноэ, высокие — затяжные периоды апноэ [7]. Серотонин, введенный новорожденным крысятам аналогичным способом, не приводил к затяжному апноэ, наблюдали лишь уменьшение частоты дыхания [8]. Считают, что серотонин оказывает угнетающее действие непосредственно на генератор дыхательного ритма [7, 8].

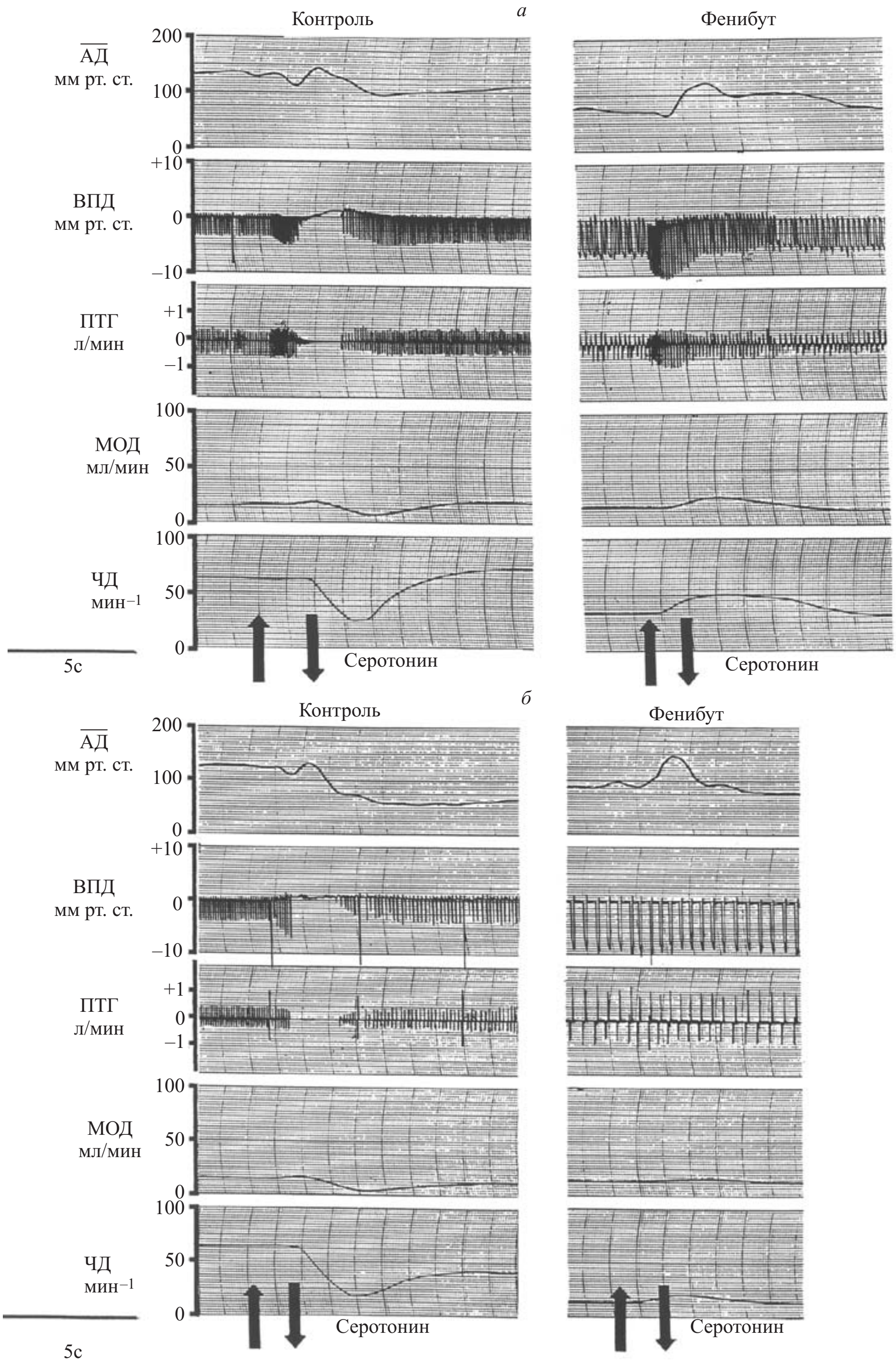
Ранее нами было показано, что лития оксибутират непосредственно влияет на механизм задержки дыхания, возникающей после системного введения серотонина. Он устраняет или делает менее продолжительной задержку дыхания, вызванную серотонином [5]. Лития оксибутират, проникая через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ), активирует рецепторы двух типов: ГОМК- и ГАМК$_B$-рецепторы. Чтобы определить, какой из этих рецепторов играет более существенную роль, мы использовали фенибут — синтетический аналог ГАМК, который действует только на рецепторы ГАМК-ергической системы.

В задачу настоящего исследования входило изучение роли ГАМК-ергической системы в возникновении задержки дыхания после системного введения серотонина.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Эксперименты проведены на 15 наркотизированных (пентобарбитал-натрий, 40 – 50 мг/кг внутрибрюшинно) беспородных белых крысах-самцах массой 380 – 450 г. Регистрировали ответную реакцию внешнего дыхания (минутный объем дыхания (МОД), частота дыхания (ЧД), дыхательный объем (ДО), и кровообращения (АД) на воздействие серотонина до и после введения неселективного агониста ГАМК-рецепторов фенибута (400 мг/кг внутрибрюшинно). Затем исследовали те же параметры после двусторонней ваготомии (на фоне фенибута) — пересекали блуждающие нервы на уровне середины шеи и повторяли пробу с серотонином. Серотонин вводили внутривенно, начиная с минимальной дозы 20 мкг/кг, которую при необходимости для появления отчетливого апноэ увеличивали до 60 мкг/кг [1]. Детали подготовки животных к экспериментам описаны в работе [5]. Полученные результаты обрабатывали статистически и выражали как среднее арифметическое и ошибка среднего ($M \pm m$). Достоверность различия оценивали с помощью t-критерия Стьюдента, достоверным считали отличие при $p < 0{,}05$.

[1] Лаборатория патофизиологии дыхания (руководитель проф. В. А. Сафонов) НИИ общей патологии и патофизиологии РАМН, Москва, 125315, ул. Балтийская, 8.



Изменения внешнего дыхания и среднего артериального давления в большом круге при введении серотонина до и после фенибута(*а*) и в контрольных условиях на фоне совместного действия фенибута и ваготомии (*б*).

АД – среднее системное артериальное давление, ВПД – внутрипищеводное давление, ПТГ – пневмотахограмма, МОД – минутный объем дыхания, ЧД – частота дыхания. Внизу – отметка времени, стрелки – начало и окончание введения серотонина.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Введение серотонина сопровождалось выраженными изменениями параметров дыхания и системного АД, за которыми следили в течение 5 мин после введения серотонина (изменения частоты сердечных сокращений не анализировали, рисунок, *а*). Сначала после введения серотонина наблюдали фазу увеличения легочной вентиляции (период кратковременного учащения дыхания), за которой следовала временная задержка дыхания. После этого постепенно восстанавливался прежний дыхательный ритм.

В контрольных условиях учащение дыхания длительностью 3 – 14 с (8,3 ± 1,5) появлялось в 73 % случаев, после чего у всех животных наступала задержка дыхания продолжительностью 3 – 19 с (4,8 ± 1,1). После возобновления дыхательных движений в 20 % опытов зарегистрирована повторная задержка дыхания длительностью 5 – 7 с. К 30-й секунде отмечали снижение МОД почти в 1,5 раза ($p < 0{,}02$), табл. 1. Однако уже к концу 1-й минуты исходная вентиляция легких восстанавливалась и далее практически не изменялась (см. табл. 1). Снижение МОД происходило за счет уменьшения ЧД — к концу 30-й секунды ее значение снизилось почти на 45 % ($p < 0{,}001$), рисунок, *а*. ЧД восстанавливалась через 1 мин после введения препарата. Глубина дыхания в этих условиях практически не менялась (см. табл. 1).

В ответ на введение серотонина наблюдали трехфазную реакцию среднего АД: снижение (1-я фаза) — повышение (2-я фаза) — повторное снижение (3-я фаза), рисунок, *а*. Изменение этого параметра проанализированы нами ранее[1].

Активирование ГАМК-рецепторов осуществляли путем внутрибрюшинного введения фенибута. Чтобы препарат проник через ГЭБ и подействовал на рецепторы разных отделов мозга, ожидали 60 – 90 мин. В течение этого времени контролировали состояние систем дыхания и кровообращения. Выбранная доза фенибута, также как и доза лития оксибутирата, примененного в предыдущем исследовании [5], пропорционально превышала (примерно в 4 раза) дозы этих препаратов, вызывавших нарушение характера дыхания у кошек [3], поскольку крысы более устойчивы к воздействиям, нарушающим дыхательный ритмогенез. По характеру ответной реакции дыхательной системы на введение фенибута животные были разделены на две группы. Основным критерием причисления крыс к той или иной группе было принято снижение ЧД.

К 1-й группе ($n = 11$) отнесены животные, у которых не было зарегистрировано существенных изменений ЧД после введения фенибута, что видно при сравнении исходных значений (табл. 2).

2-ю группу ($n = 4$) составили животные, у которых происходили значительные изменения ЧД в ответ на введение фенибута (см. табл. 2), т.е. препарат вызывал существенное снижение ЧД (в 2 раза, $p < 0{,}02$).

В обеих группах через 30 – 40 мин после введения фенибута отмечено удлинение продолжительности вдоха. Однако вдох в этих условиях становился менее эффективным, потому что наравне с удлинением инспирации не наблюдалось увеличения времени поступления воздуха в легкие. Нарушений дыхательного ритма фенибутом в этих опытах не было отмечено.

При введении серотонина на фоне фенибута у животных 1-й группы в 55 % случаев наблюдали фазу учащения дыхания в течение 2 – 18 с (5,4 ± 2,1). Вслед за ней только в 27 % опытов наступала задержка дыхания, продолжительность которой проявляла выраженную тенденцию к уменьшению и составляла 3 – 10 с (2 ± 1,1). Повторных задержек в этих условиях не наблюдали. В отличие от контроля регистрировали слабую тенденцию к увеличению вентиляции легких через 30 с после введения серотонина. Значения ЧД в этих условиях практически не изменялись (табл. 2). Глубина дыхания через 30 с после воздействия серотонина проявляла тенденцию к увеличению на 30 % (табл. 2).

У животных 2-й группы после введения серотонина на фоне фенибута во всех опытах наблюдали учащение дыхания продолжительностью 10 – 16 с (13 ± 1,7) и полное отсутствие 2-й фазы — периода задержки (рисунок, *а*). Регистрировали выраженную тенденцию к увеличению МОД и ЧД в течение 30 с на 35 % (табл. 2). В этих условиях ДО практически не менялся.

Затем всем животным была произведена двусторонняя ваготомия для разрыва афферентного звена рефлекса Бецольда – Яриша. Ваготомия у обеих групп животных вызывала обычные изменения в деятельности дыхательной системы — первоначальное значительное уменьшение ЧД (в 2 раза), которое компенсировалось одновременным углублением дыхательных движений, так что общая вентиляция легких фактически не изменялась.

Серотонин после ваготомии на фоне фенибута у животных 1-й группы в 27 % случаев вызывал учащение дыхания, причем его продолжительность уменьшалась в 4 раза ($p < 0{,}01$) по сравнению с контролем и составляла 2 – 11 с (1,9 ± 1,3). Задержка дыхания возникала лишь в 9 % опытов длительностью не более 2 с (0,3 ± 0,3), что значительно меньше, чем в контроль-

Таблица 1. **Реакция внешнего дыхания и среднего системного артериального давления у крыс на серотонин в контрольных условиях ($n = 15$)**

Параметр	Фон	0,5 мин	1 мин	2 мин	3 мин	4 мин	5 мин
МОД, мл/мин	20,6 ± 1,2	13,9 ± 1,5 $p < 0{,}002$	19,3 ± 1,7	22,4 ± 1,4	23,3 ± 1,2	23,0 ± 1,3	21,3 ± 1,3
ЧД, мин$^{-1}$	67,1 ± 2,2	38,0 ± 4,1 $p < 0{,}001$	61,4 ± 3,1	68,2 ± 3,3	63,1 ± 3,1	64,2 ± 2,4	64,1 ± 1,1
ДО, мл	0,31 ± 0,02	0,38 ± 0,03	0,32 ± 0,03	0,33 ± 0,02	0,38 ± 0,02	0,36 ± 0,02	0,33 ± 0,02
АД, мм рт. ст.	129 ± 4	102 ± 9 $p < 0{,}02$	73 ± 3 $p < 0{,}001$	87 ± 4 $p < 0{,}001$	100 ± 5 $p < 0{,}001$	110 ± 5 $p < 0{,}01$	116 ± 5

Таблица 2. **Реакция вентиляции легких и среднего системного артериального давления на серотонин через 90 мин после введения фенибута у 1-й и 2-й групп животных**

Группа животных	Параметр	Фон	0,5 мин	1 мин	2 мин	3 мин	4 мин	5 мин
1-я ($n = 11$)	МОД, мл/мин	23,4 ± 1,9	28,6 ± 5,2	26,3 ± 1,4	23,9 ± 1,6	25,4 ± 2,0	24,3 ± 1,8	23,1 ± 1,9
	ЧД, мин $^{-1}$	61,3 ± 3,1	54,3 ± 5,1	57,2 ± 4,2	58,3 ± 3,4	59,2 ± 2,9	59,9 ± 3,1	57,9 ± 3,6
	ДО, мл	0,39 ± 0,03	0,52 ± 0,06	0,47 ± 0,04	0,42 ± 0,04	0,44 ± 0,04	0,41 ± 0,03	0,40 ± 0,03
	АД, мм рт. ст.	115 ± 5	120 ± 9	99 ± 6	91 ± 4	90 ± 5	102 ± 7	105 ± 8
2-я ($n = 4$)	МОД, мл/мин	14,3 ± 0,7	19,3 ± 3,0	15,0 ± 0,0	14,3 ± 0,7	14,3 ± 0,7	13,7 ± 0,7	13,7 ± 0,7
	ЧД, мин $^{-1}$	29,9 ± 6,2	41,1 ± 1,9	27,6 ± 1,0	27,5 ± 3,7	28,2 ± 3,8	28,3 ± 4,0	28,3 ± 4,0
	ДО, мл	0,53 ± 0,12	0,48 ± 0,09	0,55 ± 0,03	0,54 ± 0,06	0,54 ± 0,06	0,52 ± 0,08	0,52 ± 0,08
	АД, мм рт. ст.	80 ± 10	127 ± 12	95 ± 8	68 ± 7	72 ± 8	75 ± 10	73 ± 9

Примечание. Здесь и в табл. 2 и 3 достоверность дается по сравнению с фоновыми значениями.

ных условиях ($p < 0{,}001$) и на фоне фенибута. Повторные задержки в этих условиях отсутствовали. Значения параметров вентиляции легких практически не менялись (табл. 3). В этих условиях в 50 % опытов отсутствовало первоначальное снижение среднего АД.

У животных 2-й группы после введения серотонина на фоне совместного действия фенибута и ваготомии в 25 % случаев наблюдали фазу учащения дыхания, причем ее продолжительность уменьшилась по сравнению с контролем ($p < 0{,}01$) и результатами на фоне фенибута ($p < 0{,}001$) и составила 2 с (0,7 ± 0,7). Во всех опытах полностью отсутствовала задержка дыхания (рисунок, *б*). Значения параметров внешнего дыхания в этих условиях существенно не менялись (табл. 3). Как и у животных 1-й группы введение серотонина после ваготомии на фоне фенибута в половине случаев вызывало двуфазный ответ среднего АД (без фазы первичного снижения).

Анализ полученных данных показывает, что фенибут в обеих группах животных устраняет или делает менее продолжительной длительность задержки дыхания, возникающей после системного введения серотонина. В отличие от ГАМК фенибут способен проникать через ГЭБ, следовательно, антиапноэтический эффект фенибута имеет центральный механизм. Это подтверждается суммированием антиапноэтического действия ваготомии и фенибута. У ваготомии периферический механизм действия, она разрывает афферентную часть пути рефлекса Бецольда – Яриша и устраняет влияние афферентации с рецепторов сердца и легких. Одновременное действие фенибута и ваготомии более эффективно подавляет рефлекс. Это наглядно подтверждается уменьшением количества животных 1-й группы, у которых наступала задержка дыхания после серотонина по сравнению с одним фенибутом. Можно предположить, что у животных 2-й группы после введения фенибута происходило центральное блокирование афферентной импульсации, идущей в мозг по блуждающим нервам, аналогичное описанному ранее [2, 10]. Такая возможность косвенно подтверждается существенным замедлением под действием фенибута ритма дыхательных движений, сходным с тем, что происходит после ваготомии. Таким образом, у животных 2-й группы возникновение апноэ после введения серотонина полностью исключено и последующая ваготомия не дает видимого дополнительного эффекта.

Полученные данные показывают, что в механизме формирования апноэ при возникновении рефлекса Бецольда – Яриша имеется взаимодействие серотонинергической и ГАМК-ергической систем и что ГАМК-ергическая система участвует в регуляции вегетативных функций организма.

Таблица 3. **Реакция внешнего дыхания и среднего системного артериального давления на серотонин после введения фенибута и ваготомии у 1-й и 2-й групп животных**

Группа животных	Параметр	Фон	0,5 мин	1 мин	2 мин	3 мин	4 мин	5 мин
1-я ($n = 11$)	МОД, мл/мин	22,6 ± 1,9	23,1 ± 2,2	19,6 ± 0,6	22,1 ± 0,9	22,4 ± 1,5	22,6 ± 1,3	23,2 ± 1,5
	ЧД, мин $^{-1}$	32,2 ± 3,9	30,2 ± 1,8	29,4 ± 1,6	29,3 ± 3,4	29,8 ± 4,4	29,6 ± 3,6	31,0 ± 4,5
	ДО, мл	0,76 ± 0,06	0,78 ± 0,09	0,68 ± 0,04	0,82 ± 0,07	0,80 ± 0,08	0,80 ± 0,08	0,81 ± 0,1
	АД, мм рт. ст.	118 ± 6	133 ± 4	105 ± 15	105 ± 5	109 ± 6	116 ± 6	111 ± 5
2-я ($n = 4$)	МОД, мл/мин	13,0 ± 0,2	14,3 ± 0,7	12,0 ± 1,0	11,0 ± 1,0	13,0 ± 0,3	12,0 ± 1,0	13,0 ± 0,5
	ЧД, мин $^{-1}$	17,1 ± 2,9	22,3 ± 1,8	16,4 ± 3,3	14,7 ± 1,6	15,3 ± 1,5	15,7 ± 1,9	16,0 ± 2,3
	ДО, мл	0,81 ± 0,13	0,67 ± 0,08	0,78 ± 0,12	0,78 ± 0,13	0,86 ± 0,08	0,79 ± 0,15	0,84 ± 0,1
	АД, мм рт. ст.	83 ± 12	118 ± 14	93 ± 9	73 ± 4	77 ± 11	78 ± 15	78 ± 12

ВЫВОДЫ

1. Фенибут, воздействуя на ГАМК-рецепторы, устраняет или делает менее продолжительной задержку дыхания, вызванную системным введением серотонина.

2. Ваготомия и фенибут оказывают взаимноусиливающее антиапноэтическое действие.

ЛИТЕРАТУРА

1. В. В. Александрин, Н. Н. Тарасова, И. А. Тараканов, *Бюл. экспер. биол.*, **139**(1), 72 – 76 (2005).
2. Г. Н. Крыжановский, И. А. Тараканов, В. А. Сафонов, *Физиол. ж.*, **79**(11), 13 – 23 (1993).
3. И. А. Тараканов, В. А. Сафонов, *Физиол. ж.*, **84**(4), 300 – 308 (1998).
4. И. А. Тараканов, В. А. Сафонов, *Патогенез*, **1**(2), 11 – 24 (2003).
5. И. А. Тараканов, Н. Н. Тарасова, В. А. Сафонов, *Экспер. и клин. фармакол.*, **6**(6), 30 – 35 (2005).
6. A. L. Bianchi, M. Denavit-Saubié, and J. Champagnat, *Physiol. Rev.*, **75**, 1 – 45 (1995).
7. J. Khater-Boidin, D. Rose, B. Duron, and *J. Physiol.*, **495**, 255 – 265 (1996).
8. J. Khater-Boidin, D. Rose, J. C. Glerant, and B. Duron, *Eur. J. neurosci.*, **11**, 3433 – 3440 (1999).
9. R. A. Mueller, D. B. A. Lundberg, G. R. Breese, et al., *Pharmacol. Rev.*, **34**, 255 – 285 (1982).
10. T. Trippenbach, *Canad. J. Physiol. Pharmacol.*, **73**, 706 – 713 (1995).

Поступила 26.05.05

THE EFFECT OF PHENIBUT ON THE RESPIRATORY ARREST CAUSED BY SYSTEMIC ADMINISTRATION OF SEROTONIN IN RATS

I. A. Tarakanov, N. N. Tarasova, E. A. Belova, and V. A. Safonov

Institute of General Pathology and Pathophysiology, Russian Academy of Medical Sciences, ul. Baltiiskaya 8, Moscow, 125315 Russia

The role of the GABAergic system in mechanisms of the respiratory arrest caused by serotonin administration was studied in anaesthetized rats. Under normal conditions, the systemic administration of serotonin (20 – 60 mg/kg, i.v.) resulted in drastic changes of the respiratory pattern, whereby the initial phase of increased respiratory rate was followed by the respiratory arrest. The preliminary injection of phenibut (400 mg/kg, i.p.) abolished or sharply reduced the duration of the respiratory arrest phase induced by serotonin. Bilateral vagotomy following the phenibut injection potentiated the anti-apnoesic effect of phenibut, which was evidence of the additive action of vagotomy and phenibut administration. The mechanism of apnea caused by serotonin administration is suggested to include a central GABAergic element, which is activated by phenibut so as to counteract the respiratory arrest.